VOLUME 2

a cura di ANDREA SEITUN

NEUROLOGIA di FAZIO - LOEB

V EDIZIONE

SEU ROMA

SOCIETÀ EDITRICE UNIVERSO

© Copyright 2019
Società Editrice Universo
via G.B. Morgagni, 1
00161 Roma
www.seu-roma.com

Tel. (06) 4402053 - 4402054
Fax (06) 4402033
amministrazione@seu-roma.it

I edizione: 1977
II edizione: 1984
III edizione: 1996
IV edizione: 2003
V edizione: 2019

Prof. Andrea Seitun, già Professore 1° Fascia di Neurologia, DINOGMI, Università degli Studi di Genova

TUTTI I DIRITTI RISERVATI

Le copie non firmate dall'Autore o non timbrate dalla S.I.A.E sono ritenute contraffatte

Tutti i diritti riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusione, nonché il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'opera può essere riprodotta in alcuna forma (per fotocopie, microfilm od altri procedimenti) senza il consenso scritto dell'Editore.

Indice generale *

I VOLUME

Parte Prima
Elementi anatomo-fisiologici, fisiopatologigi e semeiotici utili per l'Esame Neurologico

1. **L'approccio al malato neurologico: avvertenze generali** *(E. Favale)* 3
2. **Funzioni motorie** *(G. Abbruzzese, M. Abbruzzese)* 13
   Apparato muscolo-scheletrico *(M. Abbruzzese, L. Reni)* 13
   Controllo segmentale del movimento (*G. Abbruzzese, M. Abbruzzese)* 18
   Movimenti involontari patologici (ipercinesie) (*G. Abbruzzese)* 59
3. **Funzioni sensitive** *(A. Seitun, M. Leandri, L. Marinelli)* 79
4. **Funzioni sensoriali** *(A. Seitun)* 119
   Sensi chimici: olfatto e gusto *(A. Seitun)* 119
   Neuroftalmologia *(E. Favale)* 143
   Neurotologia *(M. Del Sette, A. Seitun)* 173
5. **Funzioni e semeiotica del SNP** *(M. Grandis, A. Schenone)* 191
   Nervi cranici *(E. Favale, A. Seitun)* 201
   Nervi spinali *(M. Grandis, A. Schenone)* 231
6. **Funzioni del sistema nervoso autonomo** *(E. Favale, A. Assini, A. Seitun)* 247
7. **Funzioni cognitivo-comportamentali** *(P. Nichelli)* 269
8. **Circolazione ematica e liquorale nel SNC** 307
   Circolazione ematica *(C. Gandolfo, M. Balestrino)* 307
   Circolazione liquorale *(A. Seitun)* 327

Parte seconda
Diagnostica strumentale

9. **Liquido cerebrospinale** *(E. Capello)* 365
10. **Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche** 381
    Elettroencefalografia *(A. Primavera, A. Seitun)* 381
    Elettrodiagnostica neuromuscolare *(M. Abbruzzese, C. Caponnetto, L. Reni)* 408
    Potenziali evocati *(M. Abbruzzese, G. Abbruzzese)* 428
11. **Neurosonologia** *(M. Del Sette, C. Finocchi)* 437
    Neurosonologia vascolare (*M. Del Sette, C. Finocchi)* 439
    Ecografia dei nervi periferici *(C. Martinoli, E. Silvestri)* 451

* *Scarica indice generale dettagliato e indice analitico*

12. Applicazioni cliniche della tomografia ad emissione *(F. Fazio, C. Messa, G. Giovacchini)* 455
13. Neuroradiologia *(L. Bozzao, A. Bozzao)* 471
14. Indagini bioptiche in neurologia 545
Biopsia cerebrale *(A. Seitun)* 545
Biopsia di nervo *(A. Schenone)* 546
Biopsia cutanea *(A. Schenone)* 548
Biopsia muscolare *(C. Minetti)* 549
15. Valutazione funzionale del Sistema Nervoso Autonomo *(P. Cortelli)* 555
16. Valutazione neuropsicologica *(L. Cocito, C. Serrati)* 563

Parte Terza
Le grandi Sindromi Neurologiche

17. Sindromi cognitivo-comportamentali *(P. Nichelli)* 571
Disturbi del linguaggio *(M. Tondelli, P. Nichelli)* 571
Disturbi della memoria *(M. Pardini, P. Nichelli)* 579
Disturbi della programmazione motoria: aprassie *(M. Pardini, P. Nichelli)* 584
Disturbi dell'identificazione degli oggetti: agnosie 569
Sindromi prefrontali *(M. Pardini, P. Nichelli)* 590
Disturbi visuo-spaziali 592
Disturbi della consapevolezza dei deficit: anosognosia 593
Disturbi del contenuto della coscienza 594
Disturbi dell'affettività 595
Disturbi del comportamento 596
18. Sindromi cerebrali corticali *(C. Gandolfo, A. Seitun)* 603
19. Funzioni e sindromi cerebellari *(C. Trompetto, A. Seitun)* 627
20. Sindromi talamiche *(A. Seitun, C. Gandolfo)* 645
21. Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie *(F. Minuto, M. Boschetti, A. Primavera)* 663
Ritmi cronobiologci *(A. Seitun)* 679
Sindromi ipotalamiche 682
Sindromi ipofisarie 685
Epifisi o ghiandola pineale 688
Sindromi epifisarie 689
22. Sindromi troncoencefaliche *(E. Favale, M. Pizzorno, A. Seitun)* 693
23. Sindromi midollari *(A. Seitun)* 707
24. Sindromi disautonomiche *(E. Favale, A. Assini)* 723
25. Disturbi dello stato di coscienza *(A. Primavera, A. Seitun)* 737

Parte Quarta
Introduzione alla Clinica

26. Principi di genetica medica in neurologia *(F. Zara)* 765
27. Neuroimmunologia *(A. Uccelli)* 781
28. Neuroepidemiologia *(C. Gandolfo)* 805
29. Bioetica e neurologia *(A. Primavera)* 811
30 Neurodegenerazione e malattie neurodegenerative *(F. Fornai)* 819

II VOLUME

Parte quinta
Malattie del Sistema Nervoso

31. Malattie vascolari del SNC *(C. Gandolfo, M. Del Sette, M. Balestrino)* 851
32. Malattie infettive del SNC 907
Infezioni durali e aracnoidee *(L. Cocito)* 907
Leptomeningiti *(C. Viscoli, G. Garrega, L. Cocito)* 910
Encefaliti *(L. Cocito, G. Carrega, C. Viscoli)* 930
Mieliti *(L. Cocito)* 964
Malattie del SNC da Spirochete *(A. Primavera)* 973
Manifestazioni neurologiche associate ad infezione HIV-1 *(A. De Maria)* 986
Malattie da prioni *(M. Colucci)* 1008
33. Traumi del SNC *(A. Seitun, R. Spaziante, E. Bruzzone, G. Zona)* 1025
Traumi cranio-encefalici *(A. Seitun, R. Spaziante, E. Bruzzone, G. Zona)* 1025
Traumi del midollo spinale 1044
Patologie del rachide e mielopatie correlate di interesse chirurgico *(R. Spaziante, E. Bruzzone, S. Gennaro, F. Sbaffi, A. Seitun)* 1050
34. Tumori del SNC *(R. Spaziante. E. Bruzzone, G. Zona)* 1065
Tumori del midollo, delle radici spinali e del rachide *(R. Spaziante, C. Rivano, E .Bruzzone)* 1101
35. Demenze *(P. Nichelli, M. Tondelli)* 1107
36. Malattie del sistema extrapiramidale *(G. Abbruzzese, R. Marchese)* 1139
37. Malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC *(G.L. Mancardi, A. Uccelli)* 1185
38. Cefalee e nevralgie del capo e della faccia *(G.C. Manzoni, C. Finocchi)* 1227
39. Sincopi *(A. Primavera, M. Brignole)* 1279
40. Epilessia *(A. Seitun, C. Albano, A. Primavera)* 1295
41. Atassie e Paraparesi spastiche ereditarie *(A. Filla, C. Finocchi, G. De Michele)* 1359
42. Malattie motoneuronali *(C. Caponnetto)* 1377
43. Miastenia gravis e sindromi miasteniche *(C. Caponnetto)* 1401
44. Malattie del SNP *(A. Schenone, M. Grandis, G.L. Mancardi)* 1419
45. Malattie muscolari *(M. Abbruzzese, L. Reni)* 1473
Miopatie metaboliche *(C. Bruno)* 1542
46. Malattie del sistema nervoso autonomo o disautonomie *(E. Favale, A. Assini, A. Seitun)* 1605
47. Malattie metaboliche genetiche *(R. Biancheri, C. Minetti)* 1625
Malattie mitocondriali *(C. Bruno, F. M. Santorelli)* 1638
48. Malformazioni del SNC ed encefalopatie congenite 1659
Malformazioni ed altre anomalie di sviluppo del SNC *(E. Fulcheri)* 1659
Malformazioni disrafiche di interesse neurochirurgico *(C. Gandolfo, A. Primavera)* 1677
Sindromi neurocutanee o Facomatosi *(A. Seitun)* 1683
Encefalopatie infantili non evolutive *(M. De Negri)* 1697
Paralisi cerebrali infantili *(E. Veneselli)* 1702
49. Malattie tossiche, carenziali e da agenti fisici *(C. Albano, A. Leonardi, E. Favale)* 1711
50. Neurologia e Medicina Interna *(A. Primavera)* 1753
51. Disturbi del sonno *(S. Garbarino, A. Primavera, G. Rodriguez, A. Seitun)* 1783
52. Neuroriabilitazione *(S. Carlomagno)* 1833

Parte Quinta

Malattie del Sistema Nervoso

Capitolo 31

Malattie vascolari del SNC

C. Gandolfo, M. Del Sette, M. Balestrino

Le malattie vascolari del SNC sono un vasto gruppo di affezioni caratterizzate da danni ischemici o emorragici dell'encefalo e del midollo spinale secondari a patologie del rispettivo sistema vascolare o da disfunzioni dell'apparato circolatorio. Dal presente Capitolo, pertanto, sono esclusi i quadri di sofferenza compressiva del SNC causati dalle emorragie traumatiche intracraniche configuranti ematomi espansivi con effetto massa confinati agli spazi epidurali e subdurali, argomento trattato a parte (2° Vol., Cap. 33 Traumi del SNC).

Le due principali cause di queste malattie sono l'ischemia (e la conseguente sofferenza iposso-ischemica tissutale che ne deriva) e l'emorragia intraparenchimale (emorragia cerebrale o spinale) o immediatamente extraparenchimale negli spazi subaracnoidei (emorragia subaracnoidea).

Le malattie cerebrovascolari (termine usato in senso estensivo) sono le malattie neurologiche più frequenti in assoluto e la loro incidenza tende ad aumentare in maniera esponenziale con l'età, costituendo nei Paesi sviluppati la terza causa di morte e la prima causa di invalidità. La gravità clinica delle malattie cerebrovascolari varia notevolmente, comprendendo forme con disturbi completamente reversibili e forme con alto tasso di mortalità o gravi esiti neurologici deficitari permanenti.

Le due categorie diagnostiche clinicamente più importanti sono l'attacco ischemico transitorio (TIA, *Transient Ischemic Attack,* Fisher, 1958, 1962) e l'ictus o infarto cerebrale (ischemico o emorragico). La demenza vascolare, pur essendo a pieno titolo una malattia cerebrovascolare, trova una migliore collocazione clinico-descrittiva nel (Cap. 35 Demenze del 2° Vol.).

Il termine "ictus" (*Lat.:* colpo, attacco; *Engl:* stroke), che ha sostituito quello Ippocratico ormai abbandonato di "apoplessia", secondo la definizione 1978 del WHO (*World Health Organization*) è "una sindrome clinica di presunta origine vascolare caratterizzata dalla rapida insorgenza di segni di disfunzione cerebrale focale o diffusa perduranti oltre 24 ore o comportanti exitus".

Nella maggioranza dei casi (85% circa) l'ictus è provocato da ischemia (infarto cerebrale). Le emorragie rappresentano il restante 15% circa e sono distinte in emorragie cerebrali, che incidono per il 10% di tutti gli ictus, ed emorragie subaracnoidee, che ammontano al 5% (Sacco, 1993).

La diagnosi differenziale fra ictus ischemico ed emorragico è difficilmente effettuabile in base ai soli elementi clinico-anamnestici e si basa sui reperti delle neuroimmagini strutturali TC e RM.

Più raramente, patologie neurologiche non vascolari possono simulare un ictus e porre problemi di diagnosi differenziale (ad es. neoplasie, lesioni infettive o infiammatorie, patologia traumatica, crisi epilettiche di diversa origine, crisi di emicrania con aura, amnesia globale transitoria).

La storia delle ipotesi ed acquisizioni in tema di patologia cerebrovascolare ischemica è stata travagliata molto più a lungo di altre, non solo per le difficoltà di distinzione fra ictus ischemico ed emorragico, ma anche fra episodi ischemici di breve durata privi di esiti permanenti ed a carattere recidivante (TIA) ed episodi più gravi seguiti da deficit permanenti (ictus completi).

Tale situazione dipendeva essenzialmente dalla mancanza di mezzi diagnostici affidabili che potessero accertare la natura dell'episodio in tempo reale come già avveniva in ambito cardiologico, grazie alla disponibilità di parametri ECG patognomonici e di esami bioumorali sempre più sensibili e specifici (dosaggio della troponina), capaci di distinguere rapidamente un attacco ischemico anginoso da un infarto cardiaco in atto.

L'introduzione delle neuroimmagini TC ed RM è stata determinante per concludere un lungo periodo dominato da criteri di durata e tipo di evoluzione dei disturbi neurologici deficitari connessi al singolo episo-

dio ictale, in base ai quali erano state distinte diverse categorie di ictus ischemico:

- attacco ischemico transitorio (TIA), caratterizzato da sintomi e segni neurologici deficitari completamente regressivi entro un termine arbitrario massimo di 24 ore (cfr. Loeb e Gandolfo, 1988);
- attacco ischemico transitorio a regressione completa nel giro di 24 ore-3 settimane, variamente definito PTIA *(Prolonged TIA)*, RIA *(Reversible Ischemic Attack)* o RIND (Reversible Ischemic Neurological Deficit);
- ictus ischemico con deficit neurologico persistente definitivo, con decorso in fase acuta:
  - inizialmente ingravescente nel corso di poche ore *(ictus ingrediens);*
  - parzialmente migliorativo, con regressione del deficit neurologico e sua stabilizzazione nel giro di alcune ore o settimane (ictus stabilizzato o completed stroke).

Di fatto, queste distinzioni hanno perso molto del loro valore dopo l'introduzione della trombolisi precoce e dei criteri di inclusione ed esclusione da adottare per la sua effettuazione, basati innazi tutto sulle neuroimmagini strutturali in fase iperacuta (entro 4 ore e 30 minuti).

Un altro concetto rimasto in uso distingueva l'ictus ischemico "minore" (*minor stroke*), quando vi era regressione dei deficit molto soddisfacente ma non completa, in contrapposizione all'ictus ischemico "maggiore" (*major stroke*), gravato da pesanti esiti deficitari e mortalità. Tale principio poteva applicarsi anche alle emorragie cerebrali, il cui decorso clinico è ampiamente variabile ed in genere gravato da un più alto tasso di mortalità acuta, comprendenti tuttavia forme assolutamente benigne con recupero funzionale talora completo (*ictus emorragico minore*).

Il principale difetto di tale concettualizzazione sta nel fatto che da un lato pone in una stessa categoria TIA ed ictus a decorso benigno con esiti deficitari scarsamente invalidanti (apprezzabili solo all'esame neurologico) definendoli episodi "ischemici" con sintomi completamente reversibili, dall'altro separa gli ictus "lievi" da quelli "gravi" indipendentemente dalla natura ischemica o emorragica della lesione, dalla sua eziologia e dalla sua sede.

Nonostante queste limitazioni, la dicotomia "ictus minore" versus "ictus maggiore" risulta molto pratica e diffusamente usata nei *trial* farmacologici sulla prevenzione secondaria, valendo sia come criterio di inclusione/esclusione dei malati, sia come criterio di classificazione di eventuali recidive cerebrovascolari (lievi/gravi).

Nei *trial* terapeutici finora effettuati (in gran parte riguardanti la sola patologia ischemica), l'individuazione dei casi di ictus minore si è basata sulla scala di dipendenza mRS (Rankin, 1957) o su altre scale di compromissione neurologica (soprattutto la NIHSS, Lyden et al., 1994), o alternativamente, su criteri legati alle dimensioni della lesione (Hatazawa et al., 2004; Hankey, 2005; van Wijk et al., 2005; Widjaja et al., 2005). Sarebbe perciò auspicabile che il concetto di ictus minore possa quanto prima approdare ad una precisa ed univoca definizione basata su criteri clinici e strumentali.

CLASSIFICAZIONE DELL'ICTUS

La classificazione dell'ictus, e più in generale delle numerose forme cliniche riferibili a patologia cerebrovascolare, è stata oggetto di molti dibattiti e critiche sui differenti vari criteri nosografici adottati in letteratura (eziologici, fisiopatologici, clinici, anatomo-topografici

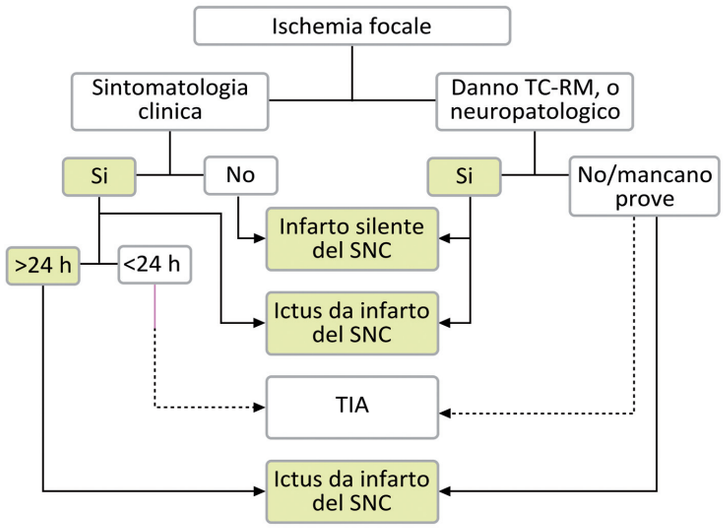


Fig. 1. Schema delle eventualità clinico-diagnostiche che si presentano in seguito ad ischemia focale del SNC. In colore sono segnate le eventualità critiche, deponenti per l'occorrenza di un danno strutturale. TIA= attacco ischemico transitorio; No/mancano prove= neuroimmagini negative o esami non effettuati (modificata da Sacco et al., 2013). Lo schema, peraltro, è teoricamente adattabile anche alla patologia emorragica focale, sebbene l'occorrenza di lesioni emorragiche asintomatiche (o silenti) e TIA sia più rara rispetto a quella che si osserva nell'ischemia focale.

Tabella 1. Classificazione eziologica/fenotipica dell'ictus.

ENCEFALO	
Ictus ichemico (criteri ASCO/ASCOD) 1. Aterotrombotico (occlusivo) • Extracranico • Intracranico 2. Da patologia acquisita delle piccole arterie intracraniche 3. Cardioembolico 4. Altre cause • Dissezioni arteriose • Patologia rara o ereditaria di grandi-medie arterie (moya-moya, displasia fibromuscolare, altre connettivopatie) • Patologia rara o ereditaria delle piccole arterie intracraniche (CADASIL) • Coagulopatie (genetiche o acquisite) • Patologia metabolica con arteriopatia • Vasculiti • Altre rare entità 5. Cause coesistenti 6. Cause sconosciute 7. Non classificabile **Emorragia subaracnoidea** 1. Da rottura di aneurisma 2. Da dissecazione di arterie intracraniche 3. Traumatica 4. Neoplastica (metastasi di melanoma) 5. Cause sconosciute **Trombosi cerebrale venosa**	**Ictus Emorragico** 1. Patologia delle piccole arterie intracraniche correlata ad ipertensione 2. Angiopatia cerebrale amiloide • Sporadica • Ereditaria 3. Diatesi emorragica • Anticoagulanti • Altre patologie dell'emostasi o ematologiche 4. Malformazioni vascolari • Malformazioni arterovenose • Fistole durali • Rotture di aneurismi • Cavernomi 5. Altre cause • Tumorali • Tossiche (farmaci simpatico-mimetici, cocaina) • Traumi • Arteriti, angiiti, endocarditi (rottura di aneurismi micotici), infezioni 6. Cause rare (e.g. dissecazione di arterie intracraniche) 7. Cause coesistenti 8. Cause sconosciute 9. Non classificabili
MIDOLLO SPINALE	
Ictus ischemico	**Ictus emorragico** 1. Associato a malformazioni arterovenose 2. Associato a coagulopatia

(adattata da Amarenco et al., 2009a-b; Caplan, 2011; Amarenco et al., 2013)

e neuropatologici), fino alla più recente proposta di un criterio eziologico/fenotipico che, a differenza di altri, potesse concretamente prestarsi anche a scopo epidemiologico, clinico-terapeutico, preventivo e di ricerca (Amarenco et al., 2009a-b; Caplan, 2011; Amarenco et al., 2013). Tale proposta, riportata nella Tab. 1, appare utile come guida preliminare per la trattazione che farà seguito.

Altrettanto utile è lo scenario delle possibilità clinico-diagnostiche che si presentano in seguito ad ischemia focale del SNC (la patologia più frequente), in funzione della presenza o assenza di sintomi neurologici, della loro durata complessiva e della presenza o meno di evidenze per neuroimmagini TC-RM in fase acuta o neuropatologiche autoptiche (Fig. 1).

EPIDEMIOLOGIA

Nei paesi industrializzati, fra cui l'Italia, l'ictus è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, essendo responsabile del 10-12% di tutti i decessi per anno. Rappresenta inoltre la principale causa d'invalidità nelle comunità occidentali.

La prevalenza e l'incidenza dell'ictus cerebrale variano ampiamente da studio a studio, riflettendo soprattutto una differente composizione delle varie popolazioni, ed il fatto che l'ictus colpisce soprattutto i soggetti anziani. La disomogeneità dei dati epidemiologici dipende anche dalla diversità delle metodologie utilizzate (definizione di ictus e modalità di reperimento dei casi), e dal differente livello di accuratezza diagnostica e di assistenza ospedaliera ed extraospedaliera disponibile nei vari Paesi.

Per l'Italia, vi sono dati nazionali forniti dallo studio ILSA (*The Italian Longitudinal Study on Aging Working*

Group, 1997; Di Carlo et al., 2000-2003), riguardante la fascia d'età compresa tra 65 e 84 anni.

L'epidemiologia dell'ictus in Italia si basa sui dati derivanti da registri regionali (Valle d'Aosta, Umbria, Sicilia, provincie di Belluno e L'Aquila, Isole Eolie), ed è solo indicativa dell'intera realtà nazionale (Musolino et al., 2005; Sacco et al., 2006), portata ad esempio nella Tab 2 (v. anche SAFE Annual Report, 2017)

Secondo i dati SPREAD (2016), l'incidenza complessiva dell'ictus ischemico nel periodo 1990-2013 è scesa da 128 a 114:100.000, mentre quella dell'ictus emorragico, pari a 53-54:100.000 è rimasta stabile. Nel periodo 2000-2010 l'incidenza dell'ictus ischemico si è ridotta significativamente nei soggetti di età ≥ 60 anni soprattutto grazie al controllo dei fattori di rischio, mentre è rimasta invariata per quelli di età fra 45-59 anni.

Nel periodo 1990-2010, la prevalenza dell'ictus cerebrale, lievemente superiore nei maschi, è quasi raddoppiata, sia per l'ictus ischemico (2,7% ® 4,9%) che emorragico (1,0% ® 1,9%), mentre la mortalità globale si è ridotta del 20% nell'ictus ischemico e del 25% nell'ictus emorragico.

Fra le forme ischemiche, quelle su base cardio-embolica sono diventate le più frequenti, mentre quelle aterosclerotiche sono nettamente diminuite probabilmente grazie alla maggior diffusione della prevenzione primaria.

L'incidenza e la prevalenza aumentano progressivamente con l'aumento di durata della vita e con l'età, raggiungendo il massimo dopo gli 85 anni: il 75% degli ictus insorge dopo i 65 anni, e circa la metà riguarda soggetti di età ≥ 75 anni.

In Italia sono attualmente previsti circa 120.000 nuovi ictus all'anno, mentre la prevalenza non diminuisce, anche perché il miglioramento della terapia della fase acuta (Barker e Mullooly,1997), la riduzione dei principali fattori di rischio e la prevenzione secondaria, hanno nettamente ridotto la mortalità per ictus e quindi un numero maggiore di malati sopravvive con esiti più o meno gravi della malattiaCirca le diverse tipologie, si può ritenere che oltre l'80% degli ictus sia costituito da forme ischemiche. In riferimento al registro de L'Aquila (Sacco et al, 2006), la suddivisione per eziologia degli ictus nella popolazione è presentata nella Tab. 3.

Le forme non classificabili sono generalmente rappresentate da casi non adeguatamente studiati clinicamente o strumentalmente (TC, RM), non essendo stati ricoverati o essendo deceduti prima dell'arrivo in ospedale.

Tabella 3. Eziologia degli ictus cerebrovascolari.

Forme ischemiche	82,6 %
Emorragie intraparenchimali	13,5 %
Emorragie subaracnoidee	2,7 %
Forme non classificabili	1,2 %

ATTACCO ISCHEMICO TRANSITORIO (TIA)

Secondo la definizione WHO del 1978, l'attacco ischemico transitorio (TIA, *Transient Ischemic Attack*) è un episodio caratterizzato da improvvisa comparsa di segni o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo, attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata inferiore alle 24 ore.

Attenendosi al criterio temporale, la maggioranza degli Autori ritiene che nel 50% dei casi il deficit neurologico si risolva entro un'ora e che nel 90% dei casi scompaia completamente entro 4 ore. Ciò significa che se un malato a 4-5 ore dall'esordio presenta ancora segni e sintomi anche se sfumati, la probabilità che si tratti di un attacco ischemico transitorio è molto bassa, a meno che non si constati che il disturbo sia in via di rapido miglioramento.

Il termine di 24 ore è puramente convenzionale e fuorviante, poiché un terzo dei casi di TIA con regressione entro le 24 ore presenta segni di danno cerebrale alle neuroimmagini.

Tabella 2. Struttura della popolazione italiana (censimento 2001) ed incidenza e prevalenza di ictus.

Età	Popolazione	%	Incidenza per 100.000	Soggetti incidenti	Prevalenza per 100.000	Soggetti prevalenti
0-44	31.970.899	56,1	13	4.156	65	20.781
45-54	7.589.261	13,3	82	6.223	410	31.116
55-64	6.789.720	11,9	255	17.314	1.275	89.569
65-74	5.883.460	10,3	845	49.715	4.500	264.756
75-84	3.522.093	6,2	2.224	78.331	8.796	309.803
85	1.240.321	2,02	3.237	40.149	16.185	200.746
Totali	**59.995.744**	**100**	**344**	**195.889**	**1.262**	**913.771**

Nonostante la definizione WHO non abbia ancora subito modifiche, dall'inizio del 2000 ad oggi si è assistito ad un progressivo cambiamento di vedute, che ha portato a sostituisce al criterio temporale quello strutturale proponendo di definire il TIA come:

"episodio transitorio di disfunzione neurologica causato da ischemia focale dell'encefalo, del midollo spinale o della retina senza infarto acuto (Albers et al., 2002; Easton et al. 2009; Sacco et al., 2013)".

La pratica di attendere alcune ore per valutare l'evoluzione della sintomatologia, prima di decidere il ricovero è senz'altro da rifiutare, soprattutto in considerazione della necessità di immediate scelte terapeutiche in presenza di danno strutturale del parenchima nervoso.

Attualmente, specie nel mondo neurologico anglosassone, prevale l'opinione che l'evoluzione clinica e la prognosi dei TIA, degli episodi transitori protratti, dei TIA con lesioni dimostrabili alla neuroimmagine, e dei *minor stroke* ischemici siano simili, anche se mancano prove sicure a suffragio di questa affermazione. È indubbio peraltro che i soggetti con TIA o con *minor stroke* ischemico sono molto simili per distribuzione per età e sesso, prevalenza di fattori di rischio vascolari, patogenesi, ed hanno una prognosi molto simile per futuri incidenti vascolari sia cardiaci che cerebrali e per mortalità da ogni causa (Whisnant et al., 1999).

La diagnosi di TIA, come quella di ictus ischemico, per essere poste clinicamente non necessitano delle neuroimmagini TC e possibilmente RM che, pur potendo risultare negative, vanno comunque effettuate a scopo di diagnosi differenziale e per escludere sia l'emorragia cerebrale, sia altre patologie che possono mimare il TIA o l'ictus.

Il rilievo diretto o anamnestico di pregressi TIA è comunque importante in quanto è noto che si tratta di una sindrome clinica che si associa ad aumentato rischio di ictus ischemico e rappresenta, perciò, un "campanello di allarme" che deve indurre malato e medico ad esperire gli opportuni accertamenti per conferma diagnostica e al fine di chiarire il meccanismo causale per poter operare la migliore strategia di prevenzione.

Il riscontro di un episodio a tipo TIA o *minor stroke* ischemico in fase acuta deve indurre ad una attenta valutazione clinico-strumentale del caso, dato che la presenza di alcune caratteristiche cliniche, anagrafiche e la concomitanza di particolari fattori di rischio rendono molto probabile la possibile evoluzione in ictus conclamato entro breve termine.

La percentuale riportata in letteratura dei soggetti che nella prima settimana dopo un primo TIA (o ictus ischemico minore) senza trattamento presentano un ictus può arrivare fino al 10% a seconda delle casistiche.

Ciò ha portato alla proposta e validazione di semplici scale da usare in fase d'emergenza *(triage)* per identificare i soggetti a maggior rischio di recidiva, come la scala ABCD (Rothwell et al., 2005).

Un punteggio di 6 punti, basato: A) sull'età (= 60 anni = 1); B) sulla pressione arteriosa (sistolica > 140 mmHg e/o diastolica = 90 mmHg = 1); C) sul deficit neurologico (ipostenia omolaterale = 2, disturbo del linguaggio senza ipostenia = 1; altro = 0) e D), sulla durata dei sintomi (= 60 min = 2; 10-59 = 1; < 10 = 0), è risultato altamente predittivo di ictus entro 7 giorni. In particolare, la probabilità di recidiva entro 7 gg aumenta come segue: punteggio < 5 = 0,4%; punteggio 5 = 2,1%, punteggio 6 = 3,14% (Rothwell et al., 2005).

L'aggiunta del diabete alla scala (ABCD2, punteggio massimo di 7, Johnston et al., 2007) non ha migliorato la sensibilità relativamente modesta nei suoi valori estremi. Una sua recente applicazione, tuttavia, ha dimostrato rischi ridotti di recidiva di ictus rispetto alle stime precedenti. In particolare, dopo 2, 7, 30, 90, e 365 giorni dal primo TIA il rischio di ictus è risultato ripettivamente di 1.5%, 2.1%, 2.8%, 3.7%, and 5.1%, raddoppiandosi per punteggi di 6-7, infarti multipli alle neuroimmagini o aterosclerosi delle arterie maggiori (Amarenco et al., 2016).

In base delle informazioni cliniche normalmente disponibili (storia, obiettività neurologica e generale ed esami diagnostici) è stato confermato che il rischio di recidiva è più elevato negli individui con età superiore ai 65 anni, con storia di eventi vascolari, *claudicatio intermittens*, diabete, ipertensione, onde Q patologiche all'ECG (Van Wijk et al., 2005).

In un altro lavoro in cui sono stati studiati soggetti con TIA mediante RM pesata in diffusione (MR-DWI) all'ingresso (Ay et al., 2005), si dimostra come nei malati che avevano segni dimostrabili di ischemia cerebrale focale (41.3%) la recidiva di TIA o ictus durante il ricovero era molto alta, pari al 19.4%: il reperto di infarto cerebrale in un TIA in fase acuta sarebbe dunque un altro predittore di recidiva.

Alla luce di quanto sopra, il TIA deve essere considerato come un'emergenza medica ed essere valutato sempre con urgenza e con attenzione alla stregua di una "angina instabile" cerebrale (Hankey, 2005). Sulla base della storia, dell'esame obiettivo e di accertamenti diagnostici semplici quali la glicemia, l'ECG e la TC cerebrale è possibile identificare i soggetti a maggior rischio ed intervenire con un ricovero o la programmazione di un controllo ambulatoriale con percorso veloce (*fast track*) affinchè accedano ad esami come eco-Color Doppler dei tronchi sovraortici TC o RM dell'encefalo, ECG ed esami bioumorali entro una o due settimane.

Inoltre, essendo l'aterosclerosi caratterizzata da fasi di quiescenza e riesacerbazioni, i soggetti con TIA vanno ripetutamente controllati poiché nel tempo il rischio si può modificare.

Sulla base di quanto sopra descritto sono stati effettuati diversi tentativi di ridefinire i TIA allo scopo di migliorare la riproducibilità diagnostica ed identificare i soggetti a maggior rischio (Easton et al., 2004; Sherman, 2004; Tsivgoulis et al, 2006). I vari fattori che classificano un soggetto ad alto o basso rischio di ictus sono riportati nella Tab. 4.

Nel corso del primo anno successivo all'episodio di TIA, il rischio di un infarto cerebrale è circa il 10% per scendere al 5% per anno nei successivi 5 anni, cioè circa sei volte più del rischio della popolazione generale (Dennis et al., 1993). Lo stesso vale per il rischio di eventi cardiaci gravi (infarto miocardico fatale e non, morte cardiaca improvvisa). Va ricordato infine che circa il 30% dei malati presenterà altri TIA.

Il quadro clinico dell'attacco ischemico transitorio è diverso a seconda che l'episodio ischemico riguardi il territorio carotideo o il territorio vertebro-basilare.

Se il medico non è presente al fatto, i sintomi possono essere riferiti dal soggetto o dai parenti in maniera approssimativa, con conseguente difficoltà a discriminare con sicurezza il TIA carotideo da quello vertebro-basilare.

TIA carotideo

Può manifestarsi con disturbi del visus dell'occhio omolaterale alla carotide interessata: perdita improvvisa del visus (*amaurosis fugax*), spesso descritta come un velo scuro che cala dall'alto o che sale dal basso, meno frequentemente come una luce intensa.

Se il soggetto non ha provato a chiudere alternativamente i due occhi, può accadere che riferisca come amaurosi quella che in realtà è un'emianopsia laterale omonima (dell'emicampo corrispondente all'occhio ritenuto sofferente), che può dipendere da deficit transitorio del circolo carotideo ma è più spesso attribuibile ad ischemia vertebro-basilare.

Raramente l'amaurosi fugax si manifesta contemporaneamente ad un deficit neurologico focale, più spesso lo precede di ore o giorni. È chiaro che il soggetto che ha sofferto di un episodio di amaurosi monoculare transitoria deve sottoporsi ad una visita specialistica oculistica, dato che molte malattie oculari possono manifestarsi con questo sintomo (trombosi venosa retinica, glaucoma, emorragia retinica, corioretinite).

Il deficit focale del TIA carotideo è costituito spesso da ipostenia o sensazione di pesantezza o impaccio motorio di un arto, o in varia combinazione di emifaccia, arto superiore o inferiore, fino al coinvolgimento di un intero emisoma, sempre controlaterale all'emisfero colpito. Il disturbo del movimento è in effetti il più comune sintomo del TIA (Tab. 5) colpendo circa metà dei casi. In oltre un terzo dei casi, si possono rendere manifesti disturbi sensitivi: parestesie, ipoestesie con la stessa distribuzione dei deficit motori, coi quali pe-

Tabella 5. Sintomi neurologici più frequenti in corso di TIA.

Sintomo	%
Ipostenia unilaterale (debolezza, pesantezza, impaccio)	50
Disturbi sensitivi unilaterali (ipoestesia, parestesia)	35
Disartria	23
Amaurosi transitoria unilaterale	18
Afasia	18
Disturbo della coordinazione (atassia)	12
Vertigine	5
Emianopsia laterale omonima	5
Diplopia	5

(modificata da Dennis, 1988)

Tabella 4. Prognosi a breve termine dei TIA.

	TIA ad alto rischio	**TIA a basso rischio**
Sintomi	Focali, tipici, emisferici	Globali, atipici, retinici
Durata	≥ 60 minuti	< 60 minuti
***Imaging* vascolare**	Stenosi a. carotide interna ≥ 70%	Stenosi a. carotide interna < 70%
Tempo alla visita	< 24 ore	≥ 24 ore
"Imaging" encefalo (TC, RM)	Ischemia congrua	Non ischemia congrua
• Storia di eventi vascolari • Claudicatio intermittens • Diabete mellito • Ipertensione arteriosa • Onde Q all'ECG	Almeno uno presente	Assenti

(SPREAD, 2007)

raltro possono coesistere. Talvolta il malato o i parenti riferiscono transitoria afasia, di Broca, di Wernicke o globale, in associazione con eventuale deficit focale sensitivo-motorio, o emianopsia laterale omonima. La cefalea può precedere o concomitare nel 30% dei casi.

TIA vertebro-basilare

Si manifesta con vertigini, diplopia verticale o orizzontale, disartria, atassia, deficit motori e sensitivi di un arto o più arti, fino ad una tetraparesi talora con emianopsia laterale omonima; non è infrequente la comparsa di una sindrome troncoencefalica "alterna"(v. 1° Vol., Cap. 22 Sindromi troncoencefaliche). La cefalea è più frequente nei TIA vertebro-basilari che in quelli carotidei.

Sintomi da non considerare come espressione di TIA, se compaiono isolatamente, sono: disartria, disfagia, diplopia, acufeni, vertigini, e soprattutto episodi di perdita di coscienza, stati confusionali e fenomeni presincopali (non elencati nella Tab. 5).

Diagnosi

È puramente clinica ma deve essere completata con esami strumentali che saranno più ampiamente discussi nella sezione dedicata all'infarto cerebrale. La ricerca eziologica include la dimostrazione di una eventuale patologia aterosclerotica carotidea o vertebrobasilare o delle arterie intracraniche mediante esecuzione di eco-Color Doppler dei tronchi sopraaortici e transcranico; lo studio cardiologico (ECG, ECG dinamico secondo Holter, ecocardiogramma transtoracico e, in casi selezionati, transesofageo) è necessario per rilevare un disturbo del ritmo o una cardiopatia emboligena, elementi fondamentali per la strategia preventiva dell'ictus ischemico, sia farmacologica (antiaggreganti o anticoagulanti) che chirurgica o interventistica (endoarterectomia, *stenting* carotideo). Anche questi aspetti saranno più ampiamente trattati a proposito dell'infarto cerebrale.

La TC o la RM cerebrale debbono sempre essere eseguite nei casi di TIA, anche se sono abitualmente negative, perché tutti questi malati devono essere valutati entro 3-6 ore dal'esordio della sintomatologia. Tuttavia l'uso sistematico delle neuroimmagini ha portato all'individuazione di lesioni ischemiche congrue con la sintomatologia presentata, circa nel 20-30% dei casi di TIA, in gran parte piccole lesioni lacunari. L'evoluzione clinica e la prognosi di questi casi di TIA, è ritenuta, come già detto, non diversa da quelli con TC o RM negative. D'altra parte, è noto che anche in soggetti completamente asintomatici, soprattutto se anziani e con fattori di rischio vascolari, sono talora riscontrabili, agli esami di neuroimmagine, lesioni ischemiche asintomatiche (infarti silenti); nei soggetti sintomatici (che hanno sofferto di TIA o ictus ischemico) è ancora più frequente l'osservazione di lesioni non congrue con la sintomatologia presentata.

Diagnosi differenziale

Un deficit neurologico focale transitorio può essere causato da patologie diverse dal disturbo ischemico.

Un attacco emicranico, specie se non seguito da tipico dolore emicranico (aura senza cefalea), può simulare un TIA per la presenza di disturbi del campo visivo o di deficit focali motori, sensitivi, fasici. Tuttavia l'età abitualmente giovanile, il dato anamnestico di attacchi analoghi ricorrenti, il fatto che i sintomi sono più frequentemente visivi, e hanno generalmente carattere "positivo" (flash luminosi, parestesie), a differenza di quelli di un attacco ischemico transitorio che sono più spesso di tipo "negativo" (amaurosi, ipostenia, ipoestesia), sono elementi discriminanti.

Una crisi epilettica parziale sensitiva può talvolta porre un problema di diagnosi differenziale, ma, in questo caso, i dati anamnestici possono, in genere, essere dirimenti. Inoltre la durata del disturbo è abitualmente molto breve, e può verificarsi una marcia jacksoniana; la crisi parziale può essere seguita da crisi generalizzata con perdita di coscienza; ed infine l'eventuale presenza di una patologia encefalica responsabile può essere documentata dalle neuroimmagini. Una crisi parziale motoria a sintomatologia elementare è di solito caratterizzata da "scosse" che tendono talora ad estendersi (marcia) e sono seguite da una paresi transitoria dovuta ad esaurimento funzionale (paralisi di Todd). Occorre però rilevare che anche un TIA, seppur raramente, può manifestarsi con scosse cloniche ad un arto.

Un episodio di sclerosi multipla raramente può simulare un TIA e, comunque, la durata dei sintomi e segni è molto più prolungata e si tratta, di solito, di soggetti giovani, in cui l'accurata valutazione dei dati anamnestici, clinici e strumentali è in grado di risolvere il problema di diagnosi differenziale.

Talora deficit neurologici focali conseguono ad ipoglicemia o iponatriemia, ma la storia clinica e gli esami di laboratorio sono generalmente sufficienti a dirimere il dubbio.

Raramente un tumore cerebrale, soprattutto metastatico o un meningioma, può dar luogo a sintomatologia transitoria isolata o multipla, ma la diagnostica per immagini è risolutiva.

Il *drop attack* consistente in una improvvisa caduta a terra, generalmente durante la deambulazione piut-

tosto che nella semplice stazione eretta, senza segni o sintomi premonitori, senza perdita di coscienza, senza segni piramidali agli arti inferiori, si manifesta più frequentemente in donne di età superiore ai 50 anni. È stato in passato considerato come un tipico sintomo di un TIA vertebro-basilare, ma in realtà può dipendere anche da altre cause e se occorre isolatamente, non dovrebbe automaticamente essere attribuito ad una patologia ischemica vertebro-basilare.

Le principali patologie che possono mimare un TIA sono elencate nella Tab. 6, mentre i sintomi che non sono attribuibili a TIA, se isolati o non focali, sono mostrati nella Tab. 7.

Tabella 6. Eventi che possono mimare un TIA o un Ictus.

Deficit neurologici focali su base non ischemica
Emicrania
Epilessia
Lesioni cerebrali strutturali non ischemiche
Neoplasie
Ematoma subdurale cronico
Malformazioni vascolari
Altre cause non vascolari
Ipoglicemia
Malattia di Ménière
Sclerosi Multipla
Isteria
Sintomi transitori monoculari
Arterite gigantocellulare
Ipertensione maligna
Glaucoma
Papillite o altre patologie orbitarie e retiniche non vascolari

Tabella 7. Sintomi non compatibili con la diagnosi di TIA.

Sintomi non focali
• Perdita di coscienza
• Sensazione d'instabilità
• Astenia generalizzata
• Confusione mentale
• Perdita/calo del visus con ridotto livello di coscienza
• Incontinenza di feci ed urine
Uno dei seguenti sintomi, se isolati
• Vertigine
• Diplopia
• Disfagia
• Perdita dell'equilibrio
• Acufeni
• Sintomi sensitivi confinati a parte di un arto o del volto
• Scotomi scintillanti
• Amnesia transitoria
• Caduta per improvviso cedimento degli arti inferiori senza disturbo di coscienza (*drop attack*)
• Disartria

INFARTO CEREBRALE

Assai più che in altre patologie acute, la precoce identificazione dell'eziologia dell'infarto cerebrale ha immediate e cruciali ripercussioni pratiche, ma essendo subordinata alla diagnosi clinica e strumentale, verrà trattata dopo la loro descrizione.

Patogenesi

L'insufficiente apporto ematico cerebrale può essere globale, o avere carattere focale. L'ischemia cerebrale globale, che abitualmente non determina ictus, è conseguenza di varie condizioni che determinano ipovolemia, o deficit della pompa cardiaca, oppure paralisi dei meccanismi riflessi vasoregolatori che adattano il letto vascolare al volume ematico. In funzione della durata e dell'entità della globale riduzione del flusso cerebrale, la sintomatologia, comunque caratterizzata da alterazioni della coscienza, si può esprimere con un episodio sincopale, o uno stato confusionale, o uno stato di coma più o meno prolungato, con o senza esiti permanenti.

L'ischemia focale invece è il risultato di un ridotto apporto ematico distrettuale, che, dal punto di vista clinico, causa disturbi variabili in funzione della durata, entità, rapidità d'insorgenza, territorio vascolare interessato ed efficienza del circolo collaterale. Non sempre, pertanto, all'ischemia fa seguito l'infarto, e l'espressione clinica può, quindi, essere rappresentata da sintomi e segni completamente reversibili (TIA) (vedi sezione precedente), o da quadri di deficit persistente di funzioni neurologiche (ictus ischemico), che in alcuni casi raggiungono rapidamente la massima entità, in altri hanno una progressione peggiorativa o migliorativa (*stroke in evolution*) ad andamento graduale o fluttuante o remittente.

Diagnosi nella fase acuta

L'esordio improvviso (ictale) di un deficit neurologico a focolaio, specie in soggetti di età relativamente avanzata e con presenza di uno o più fattori di rischio per malattie cerebrovascolari, deve sempre far sorgere il sospetto clinico di un infarto cerebrale. L'inquadramento clinico precoce è importante sia in rapporto all'eventuale possibilità di procedere ad una terapia trombolitica o neuroprotettiva, sia per poter agire in senso preventivo allo scopo di evitare un eventuale deterioramento del quadro neurologico, una recidiva a breve termine, o l'insorgenza di complicanze neurologiche e internistiche (Pessin et al., 1997).

La visita specialistica neurologica è indispensabile per confermare l'esistenza del deficit neurologico, e stabilirne la sede e la gravità. Il ricovero presso unità di diagnosi e terapia dedicate all'ictus (Centri Ictus o

Stroke Unit) rende agevole la diagnosi precoce, anche perché l'inquadramento diagnostico dovrebbe essere effettuato da neurologi esperti nella gestione dell'ictus.

Le principali domande a cui il neurologo deve rispondere in presenza di un soggetto con sospetto ictus cerebrale sono:

1. si tratta di un evento cerebrovascolare?
2. è un'ischemia o un'emorragia cerebrale?
3. qual'è la causa dell'evento ischemico o emorragico?

L'anamnesi deve essere focalizzata su alcuni punti, quali l'ora di esordio del disturbo, le caratteristiche di esordio e l'eventuale evoluzione temporale del deficit, il riconoscimento dei fattori di rischio più usuali (ad esempio ipertensione, diabete, cardiopatie, etc.) o meno frequenti (recenti traumi al collo, malattie autoimmuni, emicrania, etc.); in caso di ictus esorditi al risveglio si considera convenzionalmente quale ora di esordio quella in cui il soggetto era ancora privo di sintomi.

Sul piano strumentale, l'esame da effettuare nella fase acuta di un sospetto ictus ischemico è la TC cerebrale, che viene eseguita per escludere la presenza di una emorragia cerebrale, rilevabile alla TC come immagine di aumentata densità (Fig. 2 A); la lesione ischemica sopratentoriale invece richiede un periodo più lungo (12-48 ore) per essere visualizzabile dalla TC nella sua interezza (Fig. 2 B-C).

Nelle prime ore che seguono un ictus ischemico è però possibile evidenziare in una percentuale di soggetti che si aggira intorno al 10-20% la presenza di quelli che si definiscono "segni precoci" di infarto, che sono rappresentati da:

- *ipodensità precoce*: area di ridotta densità che coinvolge le strutture profonde, a contorni non ben delimitati (von Kummer et al., 1994-1997; Fig. 2 B);
- *riduzione dei solchi corticali*: minore rappresentazione dei solchi della corteccia cerebrale conseguente all'edema precoce (Fig. 2 C);
- *effetto massa*: sempre in conseguenza dell'edema cerebrale è possibile osservare uno spostamento delle strutture della linea mediana verso il lato sano (Fieschi et al., 1989; von Kummer et al., 1994-1997).

Il cosiddetto *segno della arteria cerebrale media iperdensa* (v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia), presenta in una percentuale variabile tra il 40 ed il 60% dei soggetti in fase acuta, viene inserito tra i segni precoci, ma dovrebbe essere differenziato dagli altri tre, che rappresentano segni di precoce lesione parenchimale ichemica; questo segno, invece, può essere l'espressione di occlusione dell'arteria cerebrale media che può apparire iperdensa rispetto al tessuto cerebrale che la circonda per la presenza del trombo o embolo intraluminale. I vasi con sangue circolante sono invece isodensi rispetto al parenchima.

Va comunque ricordato che il segno della cerebrale media iperdensa ha bassa specificità, e, nel caso in cui la parete sia calcificata, il vaso può presentare un contorno iperdenso, fornendo dei falsi positivi.

La presenza dei segni precoci all'esame TC effettuato tra le 3 e le 6 ore dall'esordio clinico ha un significato prognostico sfavorevole, poiché identifica quei soggetti che possono avere un peggioramento del quadro clinico o un infarcimento emorragico della lesione ischemica (Fig. 3).

I primi tre segni, se estesi oltre un terzo del territorio vascolare di distribuzione dell'arteria cerebrale media, costituiscono inoltre una controindicazione all'effettuazione di trattamento trombolitico.

La presenza di una componente emorragica all'interno dell'infarto cerebrale non è di per sé un elemento necessariamente sfavorevole: e nel 30-40% dei soggetti studiati con TC di ultima generazione o con RM è possibile rilevare all'interno della lesione ischemica la presenza spontanea di una componente ematica indi-

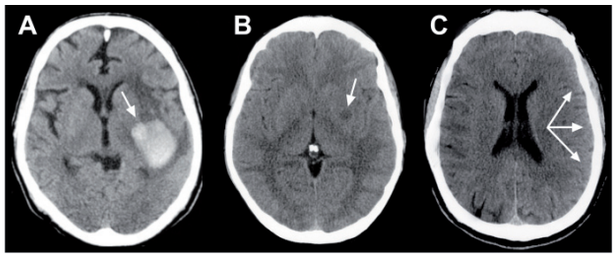


Fig. 2. TC senza mezzo di contrasto. A. Uomo di 70 anni, emorragia cerebrale profonda nucleo-capsulare destra (freccia) con edema perilesionale. B-C. Segni precoci di infarto: B, donna di 29 anni, lesione ischemica nucleo-capsulare destra in fase acuta (freccia); C: uomo di 50 anni, spianamento dei solchi corticali a destra come segno precoce di lesione ischemica (frecce).

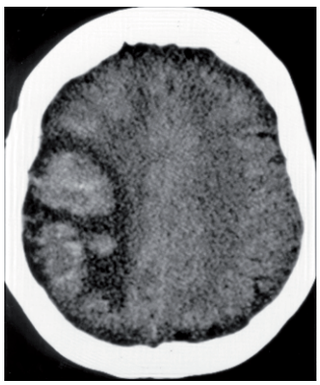


Fig. 3. TC senza mdc. Uomo di 49 anni, vasta lesione ischemica con infarcimento emorragico in sede fronto-parietale sinistra.

pendente da eventuali trattamenti trombolitici o anticoagulanti.

Per stabilire se un ictus è emorragico o ischemico, esistono anche metodi clinici che possono diventare importanti nei contesti in cui si opera senza disporre di TC.

I più noti sono la scala di Siriraj e la scala di Allen; ambedue hanno un'accuratezza del 90% rispetto alla TC. Le variabili cliniche più frequentemente associate all'ictus emorragico sono:

- quadro clinico: nell'emorragia i segni di ipertensione intracranica sono più frequenti che nell'infarto; i segni meningei possono essere presenti in caso di emorragia cerebro-meningea; vi è più spesso perdita di coscienza;
- profilo dei fattori di rischio: maggiore frequenza dell'ipertensione come fattore di rischio isolato nell'emorragia, al contrario dell'infarto dove sono frequentemente presenti, oltre all'ipertensione, altri fattori di rischio, come diabete, cardiopatie emboligene, abitudine al fumo di sigaretta.

La TC o la RM dell'encefalo restano comunque importanti per la diagnosi differenziale tra ischemia ed emorragia. In fase acuta, inoltre, un vasto infarto cerebrale con componente emorragica può essere erroneamente interpretato come una emorragia a sede lobare (atipica): in questi casi la presenza della lesione nell'ambito di un netto territorio di distribuzione vascolare e la distribuzione della componente ematica (prevalentemente corticale nell'infarto emorragico) consentono di differenziare le due condizioni, con evidenti ricadute sul piano delle strategie terapeutiche.

In qualche caso un esame RM con studio delle sequenze in diffusione (DWI) consente di differenziare meglio tali condizioni cliniche.

Mentre la TC cerebrale rappresenta comunque l'indagine di prima istanza per escludere la natura emorragica dell'evento cerebrovascolare nella fase acuta, la RM cerebrale può fornire maggiori informazioni nella fase molto precoce dell'ictus ischemico: infatti, grazie alle sequenze in diffusione (DWI) e perfusione (PWI) è possibile evidenziare aree di sofferenza ischemica anche a distanza di un'ora o meno dall'esordio clinico; è inoltre possibile rilevare la zona di ridotta perfusione ematica che, se più ampia dell'area di parenchima già danneggiato, è un indice di evoluzione peggiorativa del danno (Barber et al., 1998).

L'uso della RM nella fase acuta dell'ictus ischemico è peraltro limitato dagli alti costi e dalla necessità di collaborazione da parte del soggetto, non sempre possibile nella fase acuta dell'ictus. L'indicazione alla RM nella diagnostica cerebrovascolare al di fuori della fase acuta è limitato alla ricerca di lesioni ischemiche di piccole dimensioni o localizzate nelle strutture della fossa cranica posteriore, spesso non visualizzabili alla TC.

Diagnosi differenziale

Devono essere considerate anche le seguenti patologie:

- lesioni tumorali primitive o metastatiche;
- ematomi subdurali;
- ascessi cerebrali ed encefaliti focali;
- sclerosi multipla

Queste affezioni usualmente si manifestano con un esordio ingravescente. Tuttavia, può succedere che l'insorgenza della sintomatologia che ha motivato l'osservazione sia descritta al medico come improvvisa. Nei soggetti più giovani, infine, una lesione demielinizzante acuta può simulare un ictus ischemico.

L'esame TC viene poi ripetuto a distanza di tempo dall'esordio, per l'identificazione della sede, delle dimensioni della lesione e del territorio vascolare interessato. Infatti, nonostante vi siano delle scale cliniche per la classificazione in fase acuta della sede della lesione (Bamford et al., 1991), tali classificazioni riescono solo a definire la sede vertebrobasilare o carotidea e, all'interno di questa, lesioni di grandi dimensioni e di medie dimensioni, mentre la predittività per infarti lacunari è più bassa e comunque richiede il supporto neuroradiologico.

L'esame TC ripetuto a distanza di tempo consente invece di riconoscere con precisione la localizzazione lesionale nei territori vascolari anteriori (arteria cerebrale media, cerebrale anteriore, carotide interna), posteriori (arterie cerebellari, cerebrale posteriore, basilare) o di confine (infarti corticali "*watershed*" o infarti profondi di confine interno), e riscontrare anche la presenza di piccoli infarti profondi o lacunari (di dimensioni inferiori a 1,5 cm) nel territorio delle arterie lenticolo-striate.

Occorre però precisare che a distanza di alcune settimane (anche solo 7 giorni in casi di piccole lesioni) la TC non riesce più a distinguere gli esiti infartuali ischemici da quelli emorragici, poiché il sangue è stato già in gran parte riassorbito.

La RM, invece, si presta assai meglio per la diagnosi differenziale tra infarto ed emorragia in fase post-acuta, riuscendo a dimostrare anche a distanza di tempo l'emosiderina residuata dall'emorragia.

Diagnosi eziologica

Dopo la prima fase diagnostica in cui viene chiarita l'*origine vascolare* della lesione encefalica e la *natura ischemica* della stessa, occorre affrontare il secondo

quesito, che riguarda la causa dell'evento ischemico. Tale approfondimento diagnostico è di cruciale importanza per le scelte terapeutiche, e si basa sullo studio dell'attività e della morfologia cardiaca, della condizione dei vasi epiaortici, della massa ematica circolante e della funzione coagulativa.

In funzione della patogenesi, l'ictus ischemico può essere classificato nei seguenti quattro sottotipi:

1. Aterosclerotico, da lesioni aterosclerotiche dei vasi di grosso calibro.
2. Cardioembolico.
3. Da malattia dei piccoli vasi (con infarti lacunari).
4. Da altre cause.

Questa classificazione, mutuata da uno studio clinico randomizzato (Madden et al., 1995a; Kolominsky-Rabas et al., 2001), è stata criticata sia per l'approccio metodologico che per una sua bassa predittività nella fase acuta (solo il 62-66,9% di diagnosi confermate a tre mesi).

La sua utilità appare essenzialmente limitata allo studio delle conseguenze a distanza dell'ictus ischemico, non avendo - come si vedrà - grandi implicazioni sul versante terapeutico.

Eppure, l'accertare il vero motivo del deficit perfusionale regionale responsabile di un infarto cerebrale sembrerebbe il primo ed ovvio obbiettivo da raggiungere nell'ictus ischemico, al fine di poter decidere sul trattamento migliore da attuare.

Nella fase acuta, però, la diagnosi di sottotipo comporta una serie di quesiti a cui non sempre è facile rispondere al momento, escludendo innanzi tutto la patologia dei grossi vasi del collo:

1. se esiste un'occlusione di un vaso cerebrale principale o di una sua diramazione;
2. se l'occlusione è trombotica o embolica;
3. se l'occlusione è destinata a persistere oppure a risolversi spontaneamente in breve tempo;
4. in assenza di occlusioni vascolari documentabili, se si tratta di un'ischemia su base emodinamica.

Tali quesiti sorgono spontanei di fronte alla possibilità di attuare una terapia disostruttiva fibrinolitica, il cui primo logico presupposto è rappresentato dalla presenza di un'occlusione trombo-embolica di un vaso cerebrale.

Tuttavia, nell'ictus ischemico acuto da occlusione vasale si configura una situazione unica, dato il contrasto fra la necessità di un intervento terapeutico il più rapido possibile entro la ristretta finestra temporale di 4 ore e mezzo richiesta per l'attuazione di una trombolisi i.v. (v. oltre), e il ritardo connesso ai tempi morti connessi:

- all'ospedalizzazione e alla diagnosi clinica;
- alle attese connesse all'espletamento delle indagini strumentali necessarie per dimostrare l'eventuale presenza e sede di un'occlusione cerebrovascolare in atto (eco-Color Doppler transcranico, angio-TC, angio-RM).

Queste considerazioni, assieme alle evidenze scientifiche che la trombolisi i.v. non determina un significativo miglioramento se è occluso un vaso cerebrale di grandi dimensioni mentre un ulteriore trattamento di tipo intra-arterioso di trombectomia meccanica o tromboaspirazione può rappresentare un approccio utile per il malato, hanno portato, in molti centri, all'effettuazione sistematica di angio-TC non appena sia stata confermata la natura ischemica dell'ictus.

In tale modo, si rende attuabile la disostruzione del vaso per via endoarteriosa in tempi rapidi, e comunque non oltre le 6 ore dall'esordio (v. oltre).

Esami diagnostici

Sono necessarie per stabilire la causa dell'ictus acuto.

Valutazione clinica del soggetto

Comprende l'EN, eventuale quantificazione del deficit neurologico mediante l'uso di scale di gravità validate, come la *Scandinavian Stroke Scale (SSS,* - Lindenstrøm et al., 1991) o la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Brott et al., 1989), l'esame obbiettivo generale con particolare riguardo all'apparato cardiovascolare, con misurazione e monitoraggio della pressione arteriosa omerale (a entrambi gli arti superiori), valutazione della funzione cardiaca (ritmo, soffi, segni di scompenso, etc.), dei polsi periferici e dell'eventuale presenza di soffi carotidei.

Valutazione cardiologia strumentale

I malati con ictus ischemico (o TIA) dovrebbero essere sottoposti ad un'accurata valutazione cardiologica in vista di una cardiopatia ischemica eventualmente silente (presente in circa il 25-40% dei soggetti cerebrovascolari ischemici in grado di eseguire un test da sforzo). L'ECG è indispensabile al per accertare chiari segni di ischemia miocardia in atto o pregressa ed alterazioni del ritmo cardiaco (in particolare la presenza di fibrillazione atriale).

Nella fase acuta dell'ictus può essere utile il monitoraggio dell'ECG per il possibile riscontro di aritmie accessuali, possibile causa, ma talora conseguenza, dell'infarto cerebrale. L'obiettivo principale dello studio cardiologico nell'ictus ischemico è l'identificazione dei malati che presentano un'affezione cardioembolica come possibile causa dell'evento cerebrovascolare. Il solo riscontro di una sorgente cardioembolica non è sufficiente per porre diagnosi di ictus cardioembolico.

Il cardine della diagnosi clinica di ictus cardioembolico è la dimostrazione di una sorgente cardioemboligena in un malato con ictus non lacunare in assenza di una patologia dimostrabile dell'aorta ascendente, dei vasi epiaortici o intracranici o di altre cause. In alcuni casi la diagnosi di possibile cardioembolismo può essere già posta sulla base dell'anamnesi (storia di fibrillazione atriale, recente IMA, valvulopatia). Il più delle volte è però necessario ricorrere a tecniche ecografiche di "imaging" cardiaco. L'ecocardiografia transtoracica (ETT) può rivelare la presenza di valvulopatie, di dilatazione di cavità cardiache, di zone di ipocinesia, o di potenziali sorgenti emboliche come trombi endocavitari, vegetazioni endocarditiche, o aumento dell'ecocontrasto spontaneo all'interno delle cavità atriali, ma a causa della sua bassa sensibilità può non rilevare alcune possibili fonti di embolizzazione (in particolare i trombi situati nell'atrio sinistro, specie nell'auricola). L'ecocardiografia transesofagea (ETE) è più sensibile ed adatta a questo scopo, a prezzo di una maggiore invasività che rende l'esame intollerabile a molte persone.

L'ETE è particolarmente indicata per identificare anomalie del setto interatriale (difetti interatriali e aneurismi), trombi dell'auricola e vegetazioni della valvola mitralica (Cabanes et al., 1993); inoltre permette di studiare l'aorta ascendente e l'arco aortico, dove il rilievo di placche ateromasiche di spessore superiore a 4 mm rappresenta un'altra possibile sorgente embolica (Amarenco et al., 1994). Le indicazioni all'ETT ed ETE sono riportate nella Tab. 8.

Tuttavia, In considerazione dell'invasività dell'ETE e dei suoi costi, il suo uso indiscriminato nei soggetti con ictus ischemico non è indicato. L'*American College of Cardiology-American Heart Association* (ACC/AHA, Cheitlin et al.,1997) suggerisce tre indicazioni principali:

- soggetti giovani (<45 anni);
- soggetti più anziani (>45 anni), in assenza di altre eziologie evidenti;
- soggetti per i quali una decisione terapeutica (terapia anticoagulante orale etc) è strettamente dipendente dai risultati dell'ecocardiografia.

Il monitoraggio ECG delle 24 ore secondo Holter, da limitare ai casi in cui si sospetti (e non sia stata già altrimenti dimostrata) la natura cardioembolica dell'ictus o del TIA, potrebbe rivelare possibili condizioni emboligene ricorrenti quali una fibrillazione atriale intermittente o una malattia del nodo del seno con episodi di bradi-tachicardia. L'esame radiografico del torace è indicato in tutti i soggetti con ictus acuto, perché consente di valutare la presenza di segni indiretti di scompenso cardiaco, polmonite da aspirazione o altre patologie cardio-polmonari rilevanti per la prognosi ed il trattamento medico.

Valutazione neurosonologica

È di fondamentale aiuto nell'accertamento precoce delle possibili cause dell'ictus ischemico (v. 1° Vol., Cap. 11, Neurosonologia). Può permettere infatti di evidenziare trombi o emboli di grosse dimensioni ancora mobili, talora flottanti, all'interno dei vasi epiaortici, con maggiore frequenza a livello della biforcazione della carotide, oppure eventuali dissecazioni della carotide o della vertebrale (eventi non del tutto infrequenti nell'ictus ischemico giovanile, Larrue et al., 2011).

L'eco-Color Doppler delle arterie carotidi, succlavie e vertebrali è utile soprattutto per il rilievo di stenosi dei vasi epiaortici e la definizione delle caratteristiche delle pareti dei vasi (spessore intima-media) e delle placche.

L'esame, infatti, può dimostrare una placca ateromasica, quantificare l'entità della stenosi e dare informazioni sulle caratteristiche più o meno irregolari della sua superficie.

L'eco-Color Doppler transcranico rappresenta l'altra l'indagine neurosonografica insostituibile per:

- documentare la presenza di stenosi od occlusioni della cerebrale media (spesso associate a stenosi della carotide interna al collo) o della basilare;
- visualizzare la ricanalizzazione delle arterie intracraniche maggiori (specie l'arteria cerebrale media) in corso di trombolisi spontanea o farmacologica;
- evidenziare la presenza di circoli collaterali intracra-

Tabella 8. Ecocardiografia transesofagea (ETE) ed ecocardiografia trans-toracica (ETT) per identificazione di sorgenti cardioemboliche (da Spread, 1999, modificata).

Sorgenti per cui è preferibile l'ecocardiografia transtoracica	trombo ventricolare sinistro, valvulopatia mitralica mixomatosa con prolasso, calcificazione dell'anulus mitralico, stenosi mitralica, stenosi aortica, vegetazioni della valvola aortica, discinesia del ventricolo sinistro (caratteristica predittiva di trombosi intracardiaca ma non sorgente di emboli di per sé).
Sorgenti per cui è preferibile l'ecocardiografia transesofagea	aneurisma del setto interatriale, difetto del setto interatriale, forame ovale pervio, mixoma atriale, trombo atriale, trombo dell'auricola atriale, trombo/ateroma dell'arco aortico, vegetazioni della valvola mitralica: endocardite infettiva, endocardite marantica.

nici in seguito ad ostruzione di vasi intra- o extracranici;
- identificare mediante contrasto ultrasonografico i.v. (microbolle d'aria in fisiologica, o stabilizzate in Levovist) la presenza di uno shunt destro-sinistro per pervietà del forame ovale interatriale, malformazione che non infrequentemente è responsabile di ictus, specie nei giovani ed in assenza di altre cause evidenti (Serena et al., 1998);
- identificare l'occorrenza di microembolie cerebrali in varie situazioni cliniche, specie nella stenosi carotidea e nei portatori di valvole cardiache protesiche.

L'eco-Color Doppler transcranico, infine, si sta imponendo come ulteriore mezzo diagnostico, non solo perché permette di localizzare e quantificare con maggior precisione le stenosi e le occlusioni dei vasi intracranici, ma anche perché, grazie all'uso i.v. di mezzi di contrasto ultrasonografici iperecogeni capaci di attraversare i capillari polmonari, permette l'esplorazione di molti soggetti con finestra temporale impervia agli ultrasuoni nell'approccio Doppler transcranico convenzionale (v. 1° Vol, Cap. 11 Neurosonologia).

Angio-TC

L'impiego delle moderne apparecchiature TC spirali multistrato (MSCT, *multislice*-CT) con somministrazione di contrasto i.v. permette di visualizzare con buona risoluzione il grado di stenosi e le caratteristiche delle placche ateromasiche arteriose nei tronchi sovraortici e di valutare con accuratezza anche il circolo intracranico.

Angio-RM

Può essere richiesta come supporto alla diagnostica neurosonografica per la definizione delle stenosi carotidee extracraniche, ma in questo caso richiede l'uso di mezzo di contrasto paramagnetico i.v. Nel circolo intracranico, l'uso delle sequenze TOF (*Time Of Flight*) senza contrasto si presta solo alla ricerca di malformazioni vascolari intracraniche di certe dimensioni, al contrario delle stenosi arteriose intracraniche che richiedono una risoluzione molto maggiore, permessa solo dall'uso di contrasto.

Valutazione angiografica

L'angiografia digitale sottrattiva (ADS) mediante cateterismo arterioso è un'indagine non scevra di rischi e va riservata allo studio dei soggetti con stenosi carotidea una volta superata la fase acuta dell'ictus e quando esistano precise indicazioni all'intervento di endoarteriectomia carotidea a scopo profilattico.

In effetti, l'attuale precisione delle neuroimmagini ecografiche, angio-RM ed angio-TC spirale dei tronchi sovraortici ha ridotto progressivamente la necessità dell'ADS, che, per la sua intrinseca superiore definizione, rimane la tecnica di elezione non solo per accertare una dissecazione carotidea acuta (causa infrequente di ictus ischemico nell'età giovanile) o di una vasculite intracranica, ma anche per procedere alla trombolisi loco-regionale o all'angioplastica percutanea con applicazione o meno di "stent" nelle trombosi dei tronchi sovraortici o dei principali vasi arteriosi cerebrali (Connors e Wojak, 1999).

Esami bioumorali

Emocromo, glicemia, profilo glicemico e dosaggio dell'emoglobina glicata, elettroliti sierici, funzionalità renale, valutazione dello stato lipidico, prove emocoagulative sono esami che aiutano a definire il profilo dei fattori di rischio del soggetto (diabete, ipercolesterolemia), e ad individuare possibili cause meno frequenti di infarto cerebrale, come le malattie ematologiche.

Va comunque precisato che nella fase acuta dell'ictus ischemico un'elevata iperglicemia può dipendere solo da un'aspecifica reazione allo stress anziché da un sottostante diabete scompensato, e lo stesso vale per un'eventuale iperdislipidemia, il cui accertamento dovrebbe essere riservato al momento in cui la situazione clinica si è definitivamente stabilizzata.

Nei giovani e nei soggetti in cui la causa dell'ictus non è chiara, si deve ricercare l'esistenza di una trombofilia o di una vasculite occulta tramite il dosaggio o la ricerca di:
- *anticorpi antinucleo, anti-DNA, anti-muscolo liscio, anti-mitocondri*, nel sospetto di lupus eritematoso sistemico o di altre malattie del connettivo o vasculiti;
- *proteina C, proteina S ed antitrombina III*, anticoagulanti fisiologici il cui deficit su base genetica comporta un aumentato rischio trombofilico ereditario;
- *resistenza alla proteina C attivata* (ACPR), condizione trombofila autosomica dominante causata da mutazioni genetiche con produzione del fattore V di Leiden (v. oltre, cause genetiche);
- *iperomocisteinemia* (basale e dopo carico orale di metionina), poiché l'incremento plasmatico di questo analogo solforato del glutamato esercita un'azione proaggregante piastrinica ed endoteliolesiva e comporta un aumentato rischio cardiovascolare trombotico;
- *lupus anticoagulant* (LAC) *e di anticorpi antifosfolipidi* (APA*)*, specie nei soggetti con anamnesi di emicrania e di aborti ripetuti;

Cause genetiche – Le principali mutazioni genetiche causa di trombofilia e ipercoagulabilità ematica da ricercare sono descritte di seguito.

Gene *F5* (1q24.2, codificante per il fattore V di Leyden). Mutazioni G1691A e R506Q rendono la for-

ma Va attivata dalla trombina resistente al clivaggio da parte della proteina C attivata e aumentano il rischio di trombosi.

Gene *F2* (11p11.2, codificante per il fattore II protrombina). Mutazioni 20210G-A si associano ad aumentati livelli di protrombina e aumentato rischio per trombosi venose, aggravato da contraccettivi orali.

Gene *MTHFR* (1p36.22, metilene-tetraidrofolato-reduttasi). Polimorfismi di MTHFR (677T) predispongono all'insorgenza di iperomocisteinemia.

Gene *NOCHT3* (19p13.12, proteina transmembrana espressa dalle miofibre lisce vascolari). Mutazioni *missense* o puntiformi di NOTCH3 determinano una rara malattia ereditaria autosomica dominante denominata CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy,* Joutel et al., 1996).

La CADASIL si manifesta in età giovanile o adulta con infarti lacunari multipli, cefalea, reperti TC e RM di grave leucoaraiosi, ed evoluzione a gradino verso un quadro pseudobulbare demenziale.

Gene GLA (Xq22.1, α-galattosidasi lisosomiale). Mutazioni di GLA causano un accumulo sistemico di globotriaosil-ceramide (Gb3) e glicosfingolipidi neutri che si esprime come malattia ereditaria X-*linked* di Fabry.

La malattia di Fabry è causata da un diffuso danno endoteliale responsabile, soprattutto nei maschi, di un complesso quadro di sofferenza cardiaca e renale e di un aumentato rischio per ictus ischemico anche nei soggetti femminili eterozigoti, in passato ritenuti portatori sani (Fellgiebel et al. 2006).

EZIOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO

Il completamento dell'iter diagnostico permette di identificare nell'85-90% dei casi l'eziologia dell'ictus, le cui cause più frequenti sono riportate di seguito.

Tromboembolia aterosclerotica (genesi aterotrombotica)

Si osserva in soggetti con patologia aterosclerotica dei grossi vasi epiaortici, dell'arco aortico o delle arterie intracraniche di grandi o medie dimensioni

Le complicazioni tromboemboliche da lesioni aterosclerotiche dei vasi rappresentano la causa dell'ictus ischemico nel 20-25% circa dei casi, per cui un cenno sulla storia naturale delle placche aterosclerotiche e sui loro rapporti con la patologia cerebrovascolare appare particolarmente opportuno.

I principali fattori di rischio correlati all'insorgenza di aterosclerosi sono: l'età, il sesso maschile, le dislipidemie, il diabete, l'ipertensione, il fumo, fattori che hanno anche un ruolo preminente nell'incidenza di complicanze tromboemboliche secondarie.

Determinanti anatomiche hanno valore fondamentale nella localizzazione delle placche, che tendono a formarsi più facilmente a livello dell'arco aortico, delle biforcazioni carotidee, delle tortuosità fisiologiche (sifone carotideo) o patologiche ed all'origine ed alla confluenza delle arterie vertebrali, ovvero nei segmenti vascolari intra- ed extracranici a flusso particolarmente turbolento, in cui la parete del vaso è più intensamente sottoposta a stress meccanico.

L'interazione tra predisposizione genetica e fattori di rischio è responsabile della maggior probabilità di formazione delle placche e della frequenza della polidistrettualità delle lesioni.

La sequenza inizia con una deposizione lipidica subintimale a cui fanno seguito proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce → invasione macrofagica → deposizione di colesterolo → fibrosi, momento conclusivo di formazione della placca.

L'evoluzione della lesione è variabile, ma generalmente comporta una parziale necrosi-calcificazione con comparsa di fissurazioni superficiali seguite da successive riapposizioni di materiali costitutivi. L'aumento di volume della placca restringe progressivamente il lume arterioso riducendone il relativo flusso fino all'occlusione completa del vaso.

Non meno importante è l'eventuale irregolarità della superficie della placca, in quanto favorisce l'aggregazione piastrinica con successiva formazione di trombi anche se la placca non è voluminosa.

Il trombo può causare ischemia cerebrale con le seguenti modalità:

- accrescendosi e restringendo progressivamente il lume vasale, fino ad occluderlo;
- propagandosi fino ad occludere l'origine di rami che si dipartono dal vaso trombotico;
- frammentandosi spontaneamente in emboli in grado di occludere i vasi distali di minor diametro.

Gli emboli possono originare da placche trombotiche localizzate in corrispondenza della biforcazione carotidea o della carotide interna ed essere trasportati a valle dal normale flusso (artery-to-artery embolism) fino a causare l'occlusione completa ed improvvisa dell'arteria cerebrale media o dei suoi rami.

Alternativamente, possono distaccarsi da placche trombotiche dell'a. carotide esterna o dall'estremo distale del moncone cieco di una carotide interna occlusa (stump), attraversare il circolo collaterale dell'a. oftalmica, raggiungere il sifone carotideo e passare in uno dei suoi rami terminali.

La complicanza tromboembolica non è però l'unico meccanismo da considerare ed è nota la possibilità che piccoli emboli di materiale non trombotico, di natura mista lipo-fibro-calcifica, si distacchino e si arrestino in vasi terminali, come viene postulato per i TIA retinici.

L'angiografia e l'eco-Color Doppler hanno altresì dimostrato il verificarsi di emorragie a partenza dall'intima perilesionale, con protrusione della placca e rapida insorgenza di stenosi vasale di variabile entità, fino all'occlusione.

L'aterosclerosi dei vasi del collo è la causa più frequente dell'ictus ischemico aterotrombotico, seguita da quella delle arterie intracraniche (8-10 % circa dei casi), percentuale che tende significativamente a crescere nelle popolazioni non caucasiche, in particolare asiatiche ed ispaniche.

La stenosi dei vasi arteriosi intracranici è stata una condizione clinica certamente sottodiagnosticata prima dell' avvento dell'eco-Color Doppler transcranico e, vista la non capillare diffusione di questa diagnostica in fase di accertamento, è da ritenersi ancora oggi sottodiagnosticata (Sloan et al. 2004).

A dispetto della terapia antitrombotica un'alta percentuale di soggetti con stenosi intracranica grave sintomatica sperimenta eventi ischemici cerebrali ricorrenti (Mazighi et al, 2006).

Tabella 9. Cardiopatie emboligene.

Ad alto rischio
- protesi valvolari
- stenosi mitralica
- endocardite batterica
- infarto miocardico acuto
- cardiopatie congenite
- cardiomiopatia dilatativa
A basso rischio o possibili:
- fibrillazione atriale isolata
- malattia del nodo senoatriale
- sindrome di Wolff-Parkinson-White
- tachicardia parossistica ventricolare
- valvulopatie aortiche (stenosi, insufficienza, calcificazione)
- placche calcifiche dell'aorta ascendente
- prolasso mitralico
- endocarditi marantiche e di Libman-Sacks
- difetti atrio- e ventricolo-settali
- pervietà del forame ovale
- dilatazione atriale sin.
- mixoma
- aneurisma ventricolare sin.
- fistola artero-venosa polmonare

Embolia cardiogena

Causata da cardiopatie o condizioni cardiache emboligene, rappresenta la più frequente causa di ictus ischemico, risultando coinvolta nel 40% circa dei casi.

Non sempre è possibile appurare la responsabilità di alcune patologie cardiache nella genesi dell'ictus ischemico, anche se alcune indagine speciali, come ad es. l'ecocardiografia transesofagea (ETE) riducono sensibilmente il campo dei possibili errori.

Tuttavia, può essere spesso difficile accertare nel soggetto colpito da ictus ischemico l'effettiva rilevanza di una lesione cardiaca potenzialmente emboligena di fronte ad una concomitante patologia ateromasica dei grossi vasi del collo, evenienza abbastanza frequente nell'anziano.

Inoltre, certe cardiopatie sono generalmente ritenute emboligene mentre altre solo "potenzialmente" emboligene in rapporto al rischio di embolia che ciascuna di esse comporta, come riportato in Tab. 9.

Le sedi cardiache emboligene sono rappresentate da:

- atrio sinistro, nel corso di cardiopatie disritmiche quali la fibrillazione atriale (FA) e la malattia del nodo del seno, o in presenza di un mixoma atriale o di un aneurisma del setto. In questi casi, il denominatore comune è il rallentamento del flusso ematico intracavitario, specie intra-auricolare, che comporta formazione di trombi e successivo distacco di emboli al variare delle condizioni emodinamiche locali, come ad es. nella FA intermittente, che diventa emboligena soprattutto nelle fasi di ripristino del ritmo sinusale;
- valvole cardiache, nel corso di valvulopatie. Il prolasso mitralico, da alcuni considerato responsabile di una maggior incidenza di ischemia cerebrale nei giovani adulti, non sembra rappresentare un fattore rilevante, a meno che il prolasso non comporti una marcata insufficienza valvolare, o si associ ad un'endocardite o ad una fibrillazione atriale, o alternativamente, rimanga l'unica plausibile causa;
- ventricolo sinistro, nell'infarto miocardico acuto, nell'aneurisma ventricolare e nella cardiomiopatia dilatativa, patologie frequentemente accompagnate da formazione di trombi parietali locali su base emodinamica e con alto rischio di embolia cerebrale.

Molto più raramente la sede emboligena è rappresentata dalle vene polmonari, ma in questi casi l'embolia arteriosa è generalmente causata da frammenti metastatici a partenza da una neoplasia polmonare che invade questi vasi, o da fistole artero-venose.

Assai più importanti sono le cosiddette *embolie paradosse* a partenza dagli arti inferiori, dal distretto pelvico o addominale.

Si tratta di emboli venosi che raggiungono l'atrio destro e che in presenza di shunt patologici fra atrio destro-atrio sinistro creati da fistole arterovenose, difetti settali atriali o ventricolari o da un forame ovale pervio, anziché arrestarsi nel filtro polmonare migrano nell'atrio sinistro e da qui nel circolo aortico e sovraortico, specie quando si crea un gradiente pressorio positivo destra → sinistra (Valsalva).

La stessa chirurgia cardiaca (protesi valvolari, *bypass* coronarici, etc.), infine, sembra comportare un rischio di ischemia cerebrale del 2%, sia per l'occorrenza di un'embolizzazione intraoperatoria (distacco di aggregati trombotici, particelle grasse o materiali del sistema di circolo extracardiaco) sia per l'insorgenza di complicanze post-operatorie (ischemia ed aritmiche cardiache, distacco di materiale protesico o di trombi suturali).

Patologia aterosclerotica delle piccole arterie cerebrali

Diventa un'ipotesi sostenibile quando mancano le cause precedentemente elencate ed esiste almeno uno dei fattori di rischio per microangiopatia, ad es. ipertensione e diabete mellito. L'occlusione delle piccole arterie penetranti nel parenchima cerebrale (lenticolostriate, talamoperforate o perforanti tronco encefaliche) determina piccoli infarti lacunari che si ritengono causa del 10-25% di tutti gli episodi cerebrovascolari ischemici (Fig. 4).

La lipoialinosi o necrosi fibrinoide della parete arteriosa delle piccole arterie comporta nei soggetti ipertesi la sostituzione della lamina elastica, muscolare ed avventizia con depositi ialini microateromatosi responsabili di stenosi ed eventualmente di occlusione del lume vasale. Tuttavia, le lacune cerebrali non compaiono soltanto in soggetti con ipertensione arteriosa, per cui si ritiene possibile che esista una minoranza di casi in cui la causa della lesione è rappresentata da emboli originati dal cuore o dai vasi extracranici.

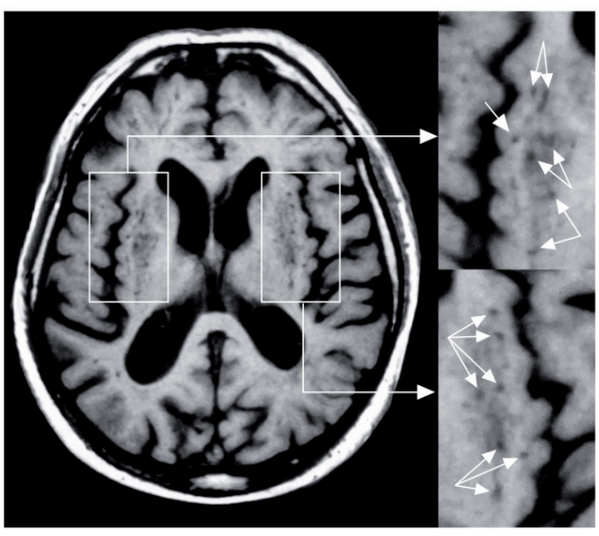


Fig. 4. RM pesata in T1. Uomo di 78 anni con multiple piccole aree infartuali di tipo lacunare localizzate nella sostanza bianca periventricolare bilateralmente (indicati da frecce nelle parti ingrandite).

Eziologia mista

Dipende dall'associazione di due o più cause.

Esiste una numerosa serie di patologie che agendo a livello dei vasi o dei costituenti del sangue portano alla formazione di trombi occludenti od embolizzanti. Sono cause rare di ictus ischemico e la loro valutazione deve essere riservata ai casi criptogenetici o di età < 45 anni (ictus giovanile).

Arteriti ed arteriopatie displasiche

Vasculiti – Le vasculiti cerebrali sono processi infiammatori acuti o cronici della parete vasale che si manifestano in numerose malattie e costituiscono una rara causa di ischemia cerebrale, che interessa in prevalenza la popolazione giovanile (Tab. 10).

In particolare, la proliferazione cellulare, seguita da fibrosi e spesso da necrosi, restringe la parete vasale e ne altera la struttura favorendo la trombosi, cui può seguire embolia; è anche possibile che si verifichino dissezione del vaso, formazione di aneurismi, soluzioni di continuo della parete vasale con emorragia.

Alcune vasculiti colpiscono primariamente le arterie extracraniche, come l'arterite granulomatosa della carotide esterna o la malattia di Takayasu, localizzata a livello dell'arco aortico, con stenosi od occlusioni delle arterie a partenza dall'arco aortico. Viceversa, la poliarterite nodosa colpisce le arterie di medio e piccolo calibro; il lupus eritematoso e l'angite granulomatosa non infettiva, interessano arteriole, capillari e venule. Va ricordato, infine, che altre malattie, quali l'artrite reumatoide e la sindrome di Sjögren, raramente sono complicate da vasculite.

Tabella 10. Vasculopatie infiammatorie responsabili di ischemia cerebrale.

Arteriti in collagenopatie
- Lupus eritematoso sistemico (LES)
- Artrite reumatoide
- M. di Sjögren
- Panarterite nodosa
Arteriti gigantocellulari
- M. di Takayasu
- Arterite temporale
- Arterite gigantocellulare intracranica
Vasculiti sistemiche
- M. di Wegener
- M. di Churg-Strauss
- M. da siero
- M. di Behçet
- M. di Buerger
- Angioite in sarcoidosi

Displasia fibromuscolare – È una malattia ad eziologia sconosciuta, a prevalenza femminile (3:1) e di riscontro angiografico ed autoptico relativamente frequenti (rispettivamente 0.6% ed 1.1%). Colpisce le arterie di medio e piccolo calibro di vari distretti corporei e soprattutto l'a.carotide interna, specie nel tratto cervicale. È caratterizzata dall'alternanza di tratti di parete vasale atrofica a segmenti ispessiti per iperplasia muscolare associata a fibrosi, e talvolta anche a dilatazioni pseudoaneurismatiche, che nell'insieme conferiscono al vaso un caratteristico aspetto angiografico "a collana di perle". La malattia comporta TIA o infarti ischemici di probabile genesi tromboembolica nel 30% circa dei casi.

Altre patologie arteriose – Possono essere menzionate varie condizioni rare, quali neoplasie maligne infiltranti la parete vasale con successiva diffusione embolico-metastatica, tromboembolie da vasi lesi da radiazioni ionizzanti, embolie grassose da fratture femorali o pelviche in soggetti con shunt cardiaco destro-sinistro, e embolie a partenza da aneurismi congeniti od acquisiti, nell'interno dei quali le condizioni emodinamiche favoriscono la formazione di trombi.

Traumi e dissecazioni vasali

Lesioni traumatiche vascolari di varia origine, con e senza penetrazione della parete vasale, possono complicarsi con trombosi ed eventuale successiva embolia. Penetrazione parziale nella parete si può verificare accidentalmente da parte di schegge, o per ferita della regione del collo, o per manipolazioni chirurgiche.

Traumi non penetranti possono verificarsi in occasione di dislocazioni o fratture delle vertebre cervicali, della base cranica, della clavicola; per manipolazioni fisioterapiche o brusche torsioni del collo in seguito a cadute, urti, rotazioni del capo durante attività sportiva o anche nella guida; e persino durante manovre diagnostiche, come la compressione carotidea.

La dissecazione traumatica dei vasi del collo è una temibile evenienza per le conseguenze drammatiche che comporta, da prevenire con diagnosi e trattamento tempestivi, ma globalmente rappresenta una rara causa di ictus.

Dissecazioni spontanee possono verificarsi nelle arteriti, nella displasia fibromuscolare ed in malattie ancor più rare dei tessuti connettivali, quali la necrosi cistica della media, la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehler-Danlos e lo pseudoxantoma elastico.

L'arteria più frequentemente colpita da dissecazione è la carotide interna, ove questa patologia usualmente si manifesta con un intenso dolore latero-cervicale profondo esteso al viso, ma occasionalmente anche senza dolore, o solo con emiageusia omolaterale per compressione della corda del timpano. La dissecazione tende ad estendersi per tratti più o meno lunghi esercitando un effetto stenosante e protrombotico che comporta un alto rischio di occlusione definitiva del vaso e di tromboembolie causa di ischemia cerebrale più o meno estesa. La diagnosi precoce tramite eco-Color Doppler, eventualmente confermata dalle caratteristiche immagini angiografiche, permette il trattamento neurovascolare chirurgico o radiologico interventistico d'emergenza.

Malattie ematologiche (Tab. 11)

Possono avere diversi ruoli patogenetici: dalla trombosi-occlusione vasale per infiltrazione o invasione cellulare, propria delle patologie proliferative (malattia di Vaquez), all'aumentata viscosità ematica per alterata morfologia globulare, come nell'anemia falciforme o per eccesso di proteine circolanti, come nel mieloma, fino all'ipercoagulabilità ematica marcata, come in corso di sindromi paraneoplastiche o di sindrome da coagulazione intravascolare disseminata (DIC).

Nell'ischemia cerebrale giovanile particolare rilievo assumono i deficit di molecole coinvolte nella cascata emocoagulativa, come l'antitrombina III (AT III), le proteine C ed S, oppure gli anticorpi presenti nella sindrome da antifosfolipidi (APL), quali anticardiolipina (aCL), anti-β2-glicoproteina-I e lupus anticoagulant (LAC). Quest'ultima classe anticorpale, inizialmente individuata in malati di lupus, può presentarsi nell'APS indipendentemente dal lupus.

Vasospasmo cerebrale

L'occorrenza di un vasospasmo è stata un'ipotesi molto popolare in passato per giustificare gli episodi cerebrovascolari ischemici soprattutto a carattere transitorio, ma oggi risulta molto ridimensionata. L'avvento delle moderne tecniche di studio longitudinale nel tempo del flusso cerebrale e della morfologia dei vasi intra ed extracranici ne ha infatti dimostrato l'occorrenza ed il ruolo causale soltanto nei casi di ischemia o

Tabella 11. Patologie ematologiche causa di ischemia cerebrale.

Malattie proliferative delle cellule circolanti
- leucemia
- linfoma
- policitemia
- trombocitopenia idiopatica
- porpora trombotica trombocitopenica
Malattie con iperviscosità ematica
- anemia falciforme
- paraproteinemie (mieloma, m. di Waldenström)
Coagulopatie
- coagulazione intravascolare disseminata (C.I.D.)
- deficit di antitrombina III, proteina C, proteina S
- sindromi da anticorpi antifosfolipidi (ACLA, LAC)

di infarto cerebrale conseguenti ad emorragia subaracnoidea. In questa specifico circostanza, esiste un rischi molto consistente che nei segmenti arteriosi prossimi alla malformazione aneurismatica fissurata, specie in territorio vertebro-basilare, insorga un marcato e tenace vasospasmo capace di prolungarsi per ore o giorni, causato dall'intensa azione vasocostrittiva prodotta da costituenti ematici e soprattutto dall'endotelina-1 liberata localmente dall'endotelio danneggiato.

Meccanismi emodinamici

In molti infarti cerebrali causati da occlusione o subocclusione critica di grossi vasi arteriosi epiaortici la topografia delle lesioni talvolta ricalca quella che si riscontra nei sopravvissuti ad un'asistolia protratta con grave ipotensione (arresto cardiaco).

Infarti di confine – L'effetto di una globale riduzione dell'apporto ematico cerebrale in presenza di gravi stenosi, o occlusioni arteriose, o anomalie congenite o acquisite del poligono di Willis tende a ripercuotersi in primo luogo nei territori a maggior rischio di flusso precario e nel loro ambito, nelle aree parenchimali più distali, dotate di scarso o assente circolo collaterale. In questi "ultimi prati", l'abbassamento della perfusione regionale al di sotto del limite critico per il metabolismo di sopravvivenza causa gli infarti cosiddetti "di confine" (Fig. 5).

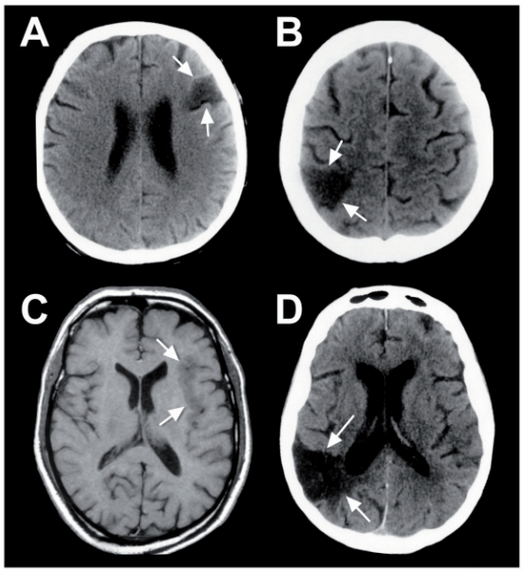


Fig. 5. Infarti di confine (frecce). A. TC senza mdc. Uomo di 65 anni, con infarto di confine anteriore destro fra i territori delle arterie cerebrale anteriore e media. B. TC senza mdc. Uomo di 65 anni, con infarto di confine posteriore destro, fra i territori delle arterie cerebrale media e posteriore. C. Uomo di 64 anni, RM T1 pesata. Infarto nel territorio di confine interno dell'arteria cerebrale media di destra in fase acuta. D. Donna di 99 anni, TC senza mdc. Infarto in sede temporo-parietale-occipitale nel territorio di confine posteriore fra i territori dell'arteria cerebrale media e posteriore di sinistra, in fase stabilizzata.

Poiché anche modesti abbassamenti della pressione arteriosa sistolica (PAs) in situazioni di flusso locoregionale critico possono comportare un' ischemia cerebrale focale, particolare cura dev'essere posta per evitarli o per riportare rapidamente la PAs entro valori di sicurezza (Lee et al.,2007; Stead et al., 2006; Stead et al., 2008).

Furto della succlavia – Un esempio di ischemia cerebrale su base emodinamica (di solito transitoria e con quadri a tipo TIA) è la sindrome da furto della succlavia (Fisher, 1961). L'occlusione della succlavia all'origine si può compensare attraverso il flusso per via retrograda dell'a. vertebrale ipsilaterale.

Pertanto, in condizioni di aumentata richiesta di sangue da parte dell'arto superiore, un compenso può avvenire solo a scapito del circolo psoteriore, determinando quadri da ischemia vertebro-basilare (Fig. 6).

La causa più comune di occlusione della succlavia è l'aterosclerosi, ma non sono da escludere traumi, embolia ed arteriti, occasionalmente lesioni congenite e perfino l'applicazione di endoprotesi vascolari nell'arco aortico.

Negli ultimi decenni le metodiche non invasive di studio di flusso con eco-Color Doppler hanno rivelato che il furto della succlavia è presente in un gran numero di individui, peraltro asintomatici, ridimensionando la rilevanza clinica inizialmente attribuita a tale condizione.

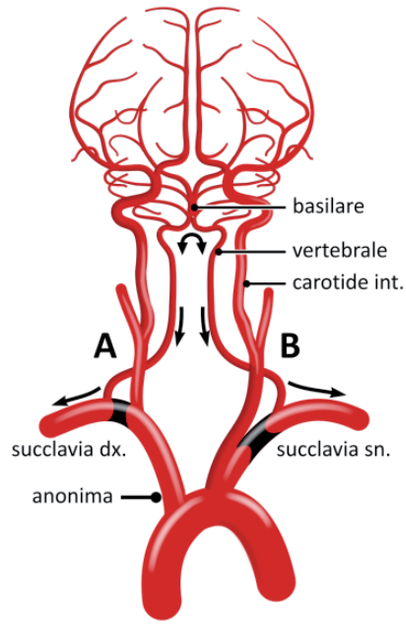


Fig. 6. Rappresentazione schematica del circolo collaterale attraverso le arterie vertebrali in caso di occlusione del tronco anonimo (A) e dell'arteria succlavia (B).

Eziologia indefinita

L'ictus di natura ischemica (documentata con neuroimmagini) comprende una consistente quota di casi in cui non si riescono ad accertare sicure cause di ischemia, pregresse o in atto. La categoria degli ictus "da causa indefinita" si riteneva includesse solo un 10-15% circa dei casi, mentre oggi si stima che ne includa più del doppio (30-40%).

Questo gruppo numericamente ragguardevole di soggetti anche relativamente giovani ha probabilmente contribuito all'introduzione del concetto di "ictus criptogenetico" quale sinonimo. Tuttavia, non pochi Autori continuano prudenzialmente ad usare la dizione "da causa indefinita", poiché, a differenza dell'aggettivazione "criptogenetico", non allude all'esistenza di una speciale causa di cui si è convinti e viene data per scontata senza bisogno di parlarne.

In altri ambiti, per eliminare questa ambiguità, si è giunti a sconsigliare l'uso del termine epilessia criptogenetica (esprimente incertezza fra natura idiopatica o sintomatica di certe crisi epilettiche) a favore di quello più esplicito di epilessia di probabile natura sintomatica, che non esclude ovviamente la possibilità che la vera causa di un'epilessia possa rimanere anche a lungo indefinita in quanto non accertata, o sufficientemente accertabile con le indagini disponibili.

Nel caso dell'ictus ischemico, il concetto di "ictus criptogenetico" ha finito per riguardare principalmente le problematiche riguardanti i portatori di forame ovale pervio, che come sarà più oltre spiegato, rappresenta solo la *conditio sine qua non,* ma non l'unica causa di tromboembolie arteriose paradosse attraverso la persistenza di uno shunt interatriale (Fonseca e Ferro, 2015).

Prevenzione della malattia cerebrovascolare ischemica

La conoscenza dei fattori di rischio per malattia cerebrovascolare ischemica consente di approntare adeguate strategie di prevenzione dell'ictus ischemico.

Classicamente si distinguono: a) una *prevenzione primaria*, da attuarsi prima dell'insorgenza di ogni tipo di disturbo cerebrovascolare; b) una *prevenzione secondaria*, da realizzare in soggetti che hanno già presentato almeno un evento cerebrovascolare (TIA o ictus) e c) uina *prevenzione terziaria*, che mira ad interventi per ridurre l'invalidità o della limitazione funzionale causata dagli esiti neurologici deficitari permanenti dell'ictus.

In linea generale, si può affermare che il soggetto che ha già manifestato sintomi cerebrovascolari ha un rischio di recidiva superiore al rischio di un primo episodio di un soggetto asintomatico.

Prevenzione primaria

L'obiettivo è diminuire l'incidenza di manifestazioni cerebrovascolari ischemiche nei soggetti che non ne abbiano mai sofferto, ed è diretta quindi alla popolazione generale, in cui si cerca di attuare una riduzione dei fattori di rischio noti. La prevenzione primaria può essere programmata anche nel singolo soggetto attraverso l'esame del "profilo di rischio" individuale. I fattori di rischio per malattia cerebrovascolare ischemica sono esposti nella Tab. 12.

La prevenzione primaria è rivolta ai soggetti portatori dei fattori di rischio, e s'incentra su strategie in grado di controllarli.

In particolare, è consigliabile l'astensione dal fumo di sigaretta, la riduzione del consumo di alcool al di sotto di due bicchieri di vino al giorno, la riduzione dell'apporto di sale nella dieta, una moderata attività fisica, il trattamento medico dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito.

Nei soggetti asintomatici ad alto rischio, cioè portatori di più fattori associati fra loro (coronaropate, ipertensione, diabete, arteriopatie periferiche, ipercolestrolemia), vi è l'indicazione per una profilassi primaria con statine.

Alcune considerazioni particolari devono essere fatte sui soggetti affetti da fibrillazione atriale cronica non valvolare o da stenosi carotidea.

Fibrillazione atriale non valvolare – Ha una prevalenza dello 0.4% nella popolazione generale e del 3% nella popolazione al di sopra dei 60 anni. La sua presenza aumenta il rischio di ictus di 5-6 volte.

La fibrillazione atriale "valvolare" (associata cioè a patologia della valvola mitrale) è più rara ma aumenta

Tabella 12. Fattori di rischio per ictus ischemico.

Fattori non modificabili
- età; sesso; familiarità; razza
Fattori modificabili
sicuramente documentati
- ipertensione arteriosa
- cardiopatie (fibrillazione atriale, infarto miocardico,
- endocardite, valvulopatie, pervietà del forame ovale)
- fumo di sigaretta
- diabete mellito
- iperomocisteinemia
- ipertrofia ventricolare sinistra
- stenosi carotidea asintomatica
non completamente documentati
- ipercolesterolemia
- uso di contraccettivi orali
- abuso di alcool e droghe
- obesità
- emicrania
- ematocrito elevato
- ispessimento medio-intimale della carotide

il rischio di ictus di circa 15 volte. Ciò giustifica il ricorso alla profilassi con anticoagulanti orali nei soggetti di ogni età con fibrillazione atriale valvolare ed in quelli di età superiore ai 65 anni con fibrillazione atriale non valvolare, previa valutazione del rischio emorragico, mantenendo i valori di INR tra 2 e 3.

Nei soggetti con controindicazioni alla terapia anticoagulante orale è consigliabile una profilassi antiaggregante piastrinica, con acido acetilsalicilico (ASA) 325 mg die. Nei soggetti di età inferiore a 65 anni con fibrillazione atriale non valvolare e senza altri fattori di rischio non è indicata la profilassi anticoagulante.

Il rischio di ictus in un soggetto con stenosi carotidea asintomatica (superiore al 60%) è di circa il 2% all'anno. In tali soggetti vi è l'indicazione ad una profilassi antiaggregante piastrinica ASA 100-325 mg p.o./die, e in casi selezionati, all'intervento di endoarteriectomia carotidea.

A tale proposito, di fronte ad un rischio di ictus relativamente modesto, l'intervento è da consigliare solo nei Centri gravati da un rischio per le complicanze operatorie gravi inferiore al 3%. Negli ultimi anni questa percentuale si è ridotta grazie al monitoraggio intraoperatorio mediante EEG, potenziali evocati e soprattutto eco-Color Doppler transcranico.

L'intervento chirurgico in caso di stenosi carotidea asintomatica è da considerarsi una sorta di investimento a lungo termine in quanto i benefici non sono dimostrabili nel breve tempo, anzi nei primi due anni dall'intervento il vantaggio dell'intervento è negativo, poiché il tasso di complicanze perioperatorie può superare quello relativo al rischio di ictus spontaneo: tuttavia, trascorsi tre anni dall'intervento, la situazione si rovescia, poiché nei soggetti operati il rischio di ictus si mantiene relativamente basso negli anni successivi, mentre in quelli non operati tende progressivamente ad aumentare.

L'opposto vale per i soggetti con stenosi carotidea sintomatica, condizione che se lasciata a sé stante comporta un'incidenza di ictus gravi o disabilitanti relativamente molto alta nelle prime settimane e poi progressivamente decrescente nel tempo, ma pur sempre tale da giustificare un tasso comunque accettabile di complicanze perioperaorie anche gravi.

L'ampia letteratura sulla stenosi carotidea asintomatica permette ulteriori considerazioni:

- il decorso naturale dei soggetti con stenosi carotidea asintomatica prevede un rischio molto elevato di ictus non disabilitante ed un più basso, ma non trascurabile rischio di ictus disabilitante senza sintomi premonitori, circa il 5% per anno (dal 2% per anno nello studio ACAS fino al 25% a 5 anni nello studio ECST per la stenosi controlaterale asintomatica >90%, equivalente a >80% con metodo ACAS-NASCET);
- la prognosi a lungo termine prevede un rischio annuale di ictus ipsilaterale in soggetti con stenosi carotidea asintomatica pari a circa il 2%, mentre si osserva un maggior rischio di infarto cardiaco e di morte vascolare non correlata ad ictus, che richiede un intervento medico globale di prevenzione;
- l'importanza della diagnosi precoce di stenosi carotidea asintomatica ha stimolato lo studio di vari protocolli di *screening* da applicare alle popolazioni a rischio in prevenzione primaria, per valutare il rapporto costi/benefici sia di questa strategia, sia dell'eventuale intervento chirurgico laddove sia formalmente indicato (a).

Circa le procedure disostruttive da preferire nel trattamento della stenosi carotidea asintomatica, i trials finora effettuati non sembrano giustificare il sistematico ricorso all'angioplastica percutanea con stent in sostituzione della endoarteriectomia chirurgica, anche nei soggetti ad alto rischio operatorio (Yadav et al., 2004; Thomas, 2005; Chambers et al., 2005).

Prevenzione secondaria

Si rivolge ai soggetti che hanno già presentato un evento cerebrovascolare ischemico (TIA, ictus minore), ed è realizzata dopo la fase acuta con lo scopo di impedire non solo la ricorrenza di nuovi episodi transitori, ma anche e soprattutto di evitare l'occorrenza di un ictus maggiore definitivo.

Fondamentale è sempre l'attuazione di tutte le strategie di controllo dei fattori di rischio consigliate già in prevenzione primaria; inoltre, la prevenzione secondaria si avvale di trattamenti antitrombotici con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti orali e di trattamenti con statine; in casi selezionati si può intervenire con la correzione chirurgica o endovascolare della stenosi carotidea sintomatica.

La scelta del trattamento per ogni singolo caso si basa sull'attenta valutazione del profilo di rischio individuale, del rapporto rischio/beneficio e del costo degli interventi.

Eventi cerebrovascolari di origine non cardioembolica – È indicata la profilassi a lungo termine con ASA 100-300 mg p.o./die; in alternativa a tale farmaco può essere utilizzata, in casi selezionati, l'associazione di ac. acetilsalilicico (ASA) 50 mg e dipiridamolo 400 mg p-o./die; altri antiaggreganti quali *ticlopidina* e *clopidogrel* sono impiegati specialmente nei soggetti intolleranti per l'ASA o affetti da ulcera peptica.

Contrariamente a quanto viene frequentemente indicato nella patologia coronarica, l'associazione di ASA

e clopidogrel deve essere valutata con grande prudenza nel soggetto con eventi cerebrovascolari, in quanto comporta un aumentato rischio di emorragie cerebrali. Infine, nei TIA o ictus da aterosclerosi carotidea in soggetti con ipercolesterolemia è indicato il trattamento con statine, perché riduce l'incidenza di ictus e di infarto miocardico.

TIA o ictus ischemico non cardioembolico in presenza di stenosi carotidea – È indicato l'intervento chirurgico di endoarteriectomia purché la stenosi superi il 70%. In caso di stenosi comprese tra il 50% ed il 70%, l'intervento viene consigliato solo in presenza di ischemia cerebrale recente, sintomi emisferici e non oculari, placca carotidea ulcerata, età non avanzata, sesso maschile.

Per stenosi sintomatiche inferiori al 50%, che comportano un rischio di recidiva più basso, non vi è l'indicazione all'intervento chirurgico. Altri interventi chirurgici di rivascolarizzazione, come il *bypass* tra carotide esterna e cerebrale media in soggetti con occlusione della carotide interna (*bypass* intra-extracranico) si sono dimostrati inefficaci nella prevenzione di eventi cerebrovascolari.

L'angioplastica per via percutanea con applicazione di stent può essere presa in considerazione nei casi di restenosi carotidea post-endoarteriectomia, o di stenosi post-attinica, o quando l'endoarteriectomia non può essere praticata.

I risultati di un recente studio clinico di confronto tra endoarteriectomia verso angioplastica con stent è stato interrotto prima della conclusione per eccesso di complicanze nel gruppo di soggetti sottoposti ad angioplastica, per cui al momento, a parte le situazioni sopraesposte, sembra opportuno preferire la procedura chirurgica a quella endovascolare (Mas et al., 2006).

Ictus e TIA di origine cardio-embolica – Nella fibrillazione atriale non valvolare è indicata la profilassi a lungo termine con anticoagulanti orali, mantenendo valori di INR compresi tra 2 e 3.

Nei soggetti con controindicazioni a tale terapia, o con scarsa possibilità di monitoraggio dei valori di INR è preferiible l'uso di ASA 325 mg p.o./die (o indobufene 200-400 mg p.o./die) rispetto all'inbitore Xa rivaroxaban, leggermente meno efficace e con rischio di sanguinamento maggiore quasi 3 volte più alto (Hart et. al., 2018).

TIA o ictus in soggetti di età inferiore ai 45 anni – Vanno sempre ricercate le possibili cause non aterosclerotiche, quali vasculiti, coagulopatie, dissecazioni dei vasi epiaortici.

Nel'ictus criptogenico con pervietà del forame ovale, la scelta di un trattamento antiaggregante piastrinico, anticoagulante orale o con chiusura transcatetere del difetto cardiaco deve essere valutata nel singolo caso, in relazione alle co-morbidità e ai rischi a breve e lungo termine dei trattamenti.

Ictus ischemico non cardioembolico – Anche se il soggetto non è ipecolesterolemico, è indicato il trattamento con atorvastatina 40-80 mg/die, in quanto è dimostrato che tale trattamento previene le recidive cerebrovascolari (Amarenco et al. 2006)

Prevenzione terziaria (terapia riabilitativa)

Per riabilitazione si intende il complesso di strategie poste in atto per sfruttare il potenziale di recupero del malato al fine di ottenere l'autonomia o comunque la riduzione della dipendenza. Tale approccio prevede l'intervento di più figure professionali coordinate già nella fase acuta (medici, infermieri, terapisti della riabilitazione).

L'obiettivo, nella fase acuta, è la prevenzione delle complicanze quali ulcere da decubito, traumi alla spalla nell'emiplegico, polmoniti *ab ingestis*, infezioni delle vie urinarie. Tale programma prevede la valutazione precoce dell'integrità cutanea, dell'articolazione della spalla, della funzione deglutitoria e vescicale. Il trattamento riabilitativo, adattato alle possibilità del singolo soggetto, va iniziato il più precocemente possibile, con il coinvolgimento di familiari ed amici, ed eventualmente con supporti organizzativi volti al miglior reinserimento possibile del soggetto nel proprio ambiente (2° Vol., Cap. 52 Neuroriabilitazione).

Quadri clinici sindromici

Esordio

Il quadro clinico dell'infarto cerebrale è caratterizzato da un deficit neurologico focale ad esordio improvviso, spesso brutale. Il deficit neurologico può essere completo e stabile sin dall'inizio, oppure presentare un andamento evolutivo. In quest'ultimo caso il deficit può dimostrare una tendenza al peggioramento in maniera fluttuante, graduale o progressiva, che si completa generalmente entro 12-24 ore, oppure tendere al miglioramento spontaneo.

L'ictus tende a verificarsi durante le ore di veglia, con picchi di incidenza in corrispondenza delle prime ore del mattino (dopo il risveglio) e del primo pomeriggio. Meno frequente, ma non inconsueto il fatto che il soggetto presenti al risveglio un deficit neurologico instauratosi nel corso della notte.

Esistono peraltro modalità di esordio clinico meno frequenti, annunciate da una crisi epilettica parziale o generalizzata tonico-clonica, talvolta anche da crisi subentranti (1%-5% circa dei casi). Il deficit neurologico è, usualmente, ben distinguibile per entità e soprattutto dalla paralisi post-accessuale di Todd (v. 2° Vol., Cap. 40 Epilessia).

L'evoluzione graduale dei sintomi nel corso di più giorni o settimane è inusuale, tranne che in caso di trombosi dei seni venosi (v. oltre) o in alcuni casi di ictus vertebrobasilare.

Il 20-40% dei soggetti con ictus ischemico può presentare un peggioramento spontaneo nelle ore successive e fino ad una settimana dall'esordio dei sintomi. Il 10-20% circa dei casi presenta un peggioramento del quadro neurologico entro le prime 24 ore (Hachinski, 1985). Una progressione dei sintomi è più frequente nei soggetti con ischemia nel territorio vertebrobasilare.

L'insieme dei sintomi permette di identificare il territorio vascolare cerebrale colpito, raramente sono presenti sintomi riferibili ad altri territori vascolari. Al deficit neurologico focale possono accompagnarsi nausea, vomito, cefalea, crisi convulsive o alterazioni dello stato di coscienza.

L'insieme dei segni e dei sintomi rilevabili al momento dell'esame neurologico permette classicamente di configurare tre grandi raggruppamenti sindromici, legati al territorio di distribuzione del vaso interessato dall'occlusione o dal deficit di perfusione (carotideo o vertebro-basilare) o al tipo di vaso colpito (arterie perforanti profonde):

- sindrome del circolo anteriore o carotideo;
- sindrome del circolo posteriore o vertebrobasilare;
- sindrome lacunare.

Va sottolineato che la localizzazione della lesione sulla base della sintomatologia clinica è più precisa quando il quadro è stabilizzato, cioè quando l'esame avviene almeno 24 ore, e talora 24-96 ore dopo l'esordio.

Entro poche ore dall'ictus il giudizio diagnostico è più impreciso e la prognosi meno attendibile, se non si associa un'accurata ricerca anamnestica dei fattori di rischio e la rapida esecuzione di indagini strumentali che meglio permettono d'individuare i meccanismi responsabili e indirizzare le scelte terapeutiche. La identificazione corretta della sede lesionale ha importanti risvolti prognostici e terapeutici ed è utile per la scelta degli esami strumentali necessari nel singolo caso.

Una classificazione semplice che sembra prestarsi abbastanza allo scopo di un inquadramento rapido e sufficientemente preciso del malato con ictus ischemico è quella proposta da Bamford et al. (1991) basata sui criteri adottati nello *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) e riportata in dettaglio nella Tab. 13.

Una più completa ma anche più complessa suddivisione sindromica è stata proposta da Bogousslavsky et al. (1988). Tale classificazione ha codificato con precisione le diverse sindromi dovute ad occlusione ed infarto nel territorio dei principali rami dell'arteria ce-

Tabella 13. Classificazione degli infarti cerebrali.

Sindrome completa del circolo anteriore (TACS o TACI, *Total Anterior Circulation Syndrome*). Tutti i seguenti segni:
- emiplegia controlaterale alla lesione
- emianopsia controlaterale alla lesione
- disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o agnosia visuospaziale o altri disturbi delle funzioni simboliche)

Sindrome parziale del circolo anteriore (PACS o PACI, *Partial Anterior Circulation Sindrome*). Uno dei seguenti segni o combinazioni di segni, riferibili allo stesso emisfero:
- deficit sensitivo/motorio + emianopsia
- deficit sensitivo/motorio + compromissione di una funzione corticale superiore
- compromissione di una funzione corticale superiore + emianopsia
- deficit motorio/sensitivo puro meno esteso che in una sindrome lacunare (per esempio monoparesi)
- deficit di una funzione corticale superiore isolata

Sindromi del circolo posteriore (POCS o POCI, *Posterior Circulation Syndromes*). Uno dei seguenti segni:
- paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
- deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
- paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
- disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)
- emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale.
- casi con disturbi di funzione corticale ed uno dei punti sopra considerati devono essere considerati POCS

Sindromi lacunari (LACS o LACI, *Lacunar Syndromes*). Ictus (o, talora, TIA) senza afasia, disturbi visuospaziali e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza. Principali forme:
- ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto
- superiore e quello inferiore
- ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore
- ictus sensitivo-motorio: ictus sensitivo+ictus motorio
- emiparesi atassica: incluse la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-crurale con atassia omolaterale

(adattata da Bamford et al., 1991)

rebrale media (ACM), dell'arteria cerebrale anteriore (ACA) e dell'arteria cerebrale posteriore (ACP).

Una classificazione così dettagliata è peraltro applicabile solo a soggetti in grado di fornire un livello di collaborazione molto elevato.

Sindromi cerebrali ischemiche

Sindromi del circolo anteriore o carotideo

L'occlusione unilaterale (talora anche bilaterale) della arteria carotide interna in presenza di un circolo di Willis pervio e ben funzionante può svilupparsi in maniera del tutto asintomatica.

Se invece non vi è alcuna possibilità di compenso circolatorio, l'occlusione abitualmente causa un grave quadro neurologico, di solito indistinguibile rispetto a quello della occlusione completa dell'a. cerebrale media, a meno che non sia stato caratterizzato da un'amaurosi transitoria controlaterale al deficit sensitivo-motorio. Talora l'infarto interessa anche il territorio dell'arteria cerebrale anteriore, più raramente anche quello della arteria cerebrale posteriore, che in una minoranza di casi può funzionalmente dipendere dal circolo anteriore.

Qualora il compenso circolatorio sia inadeguato o assente, l'occlusione carotidea si traduce nella comparsa di un grave quadro neurologico di solito indistinguibile da quello di un'occlusione completa del suo ramo intracranico principale, l'arteria cerebrale media.

L'insorgenza di una sindrome alterna ottico-piramidale, costituita da un'amaurosi ipsilaterale associata a un'emiparesi controlaterale, depone fortemente per un'occlusione dell'a. carotide interna al collo.

Talora l'infarto interessa anche il territorio dell'arteria cerebrale anteriore o, più raramente, quello della cerebrale posteriore, in una minoranza di casi funzionalmente dipendente dal circolo anteriore.

Se le possibilità di compenso circolatorio esiston, ma sono insufficienti, si possono manifestare infarti parziali nell'ambito dell'ampio territorio di distribuzione del circolo anteriore.

Un'ischemia estesa all'intero territorio dell'a. carotide interno o della cerebrale media si manifesta con un'improvvisa emiparesi o emiplegia controlaterale coinvolgente almeno due su tre dei seguenti segmenti corporei: faccia, arto superiore, arto inferiore.

Coesistono: emianestesia globale ed emianopsia laterale omonima controlaterali, afasia per lesioni dell'emisfero dominante per il linguaggio, e per lesioni dell'emisfero non dominante, emidisattenzione, emisomatoagnosia ed anosognosia o anosodiaforia.

Frequentemente si associano una deviazione forzata dello sguardo verso il lato indenne (il malato "si guarda la lesione") e un disturbo della coscienza di grado variabile (Tab. 14, Fig. 7 e 8).

Se l'occlusione tromboembolica riguarda solo rami dell'arteria cerebrale media (ACM), oppure solo l'arteria cerebrale anteriore (ACA) o l'arteria corioidea anteriore (AChA), i relativi quadri neurologici sono meno drammatici.

La presenza di un buon circolo collaterale può circoscrivere l'area dell'infarto ad una zona sottocorticale striato-capsulare o al territorio di confine fra rami

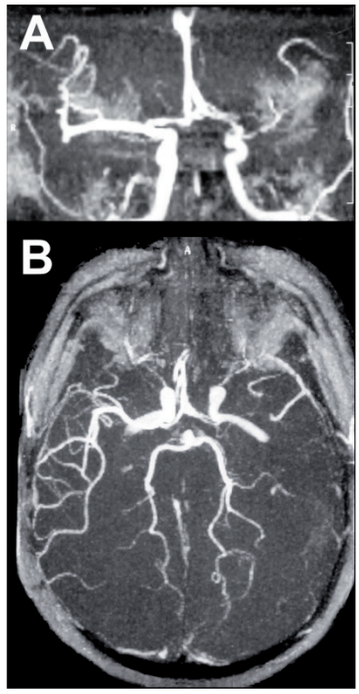


Fig. 7. Angio-RM. Uomo di 29 anni, occlusione dell'arteria cerebrale media di destra in proiezione frontale (A) e orizzontale (B).

Fig. 8. TC senza mdc. Uomo di 50 anni, lesione ischemica nel territorio dell'a. cerebrale media di sinistra in fase acuta.

Tabella 14. Quadro clinico da infarto totale del circolo anteriore.

- Emiparesi plegia facio-brachio-crurale controlaterale
- Emi-iipo-anestesia controlaterae
- Emianopsia laterale omonima controlaterale
- Rotazione preferenziale o forzata dello sguardo e del capo verso il lato della lesione cerebrale
- Disturbi delle funzioni simboliche:
  - emisfero dominante per il linguaggio: afasia
  - emisfero non dominante per il linguaggio: eminattenzione, emisomatoagnosia, anosodiaforia

profondi e rami penetranti superficiali dell'a. cerebrale media (infarto di confine interno, anche in caso di occlusione completa della cerebrale media): in questi casi la sintomatologia è meno grave e spesso manca l'emianopsia laterale omonima (Fig. 9).

L'ischemia da occlusione di uno o più rami terminali dell'a. cerebrale media si manifesta con un deficit sensitivo-motorio controlaterale che può essere limitato anche ad un solo segmento corporeo, o con un deficit del senso di posizione di un arto, o con un isolato disturbo afasico, a cui si può associare un'emianopsia o una quadrantanopsia laterale omonima controlaterale, superiore o inferiore.

Da notare, peraltro, che l'associazione di un'emisindrome sensitivo-motoria con un'emianopsia laterale omonima controlaterale si può riscontrare anche nel caso, poco frequente, di infarto nel territorio dell'a. corioidea anteriore per interessamento del braccio posteriore della capsula interna, del tratto ottico e del nucleo genicolato laterale.

L'infarto nel territorio dell'a cerebrale anteriore si manifesta con un deficit motorio prevalente, e talora isolato, dell'arto inferiore controlaterale, eventualmente accompagnato da lievi disturbi sensitivi o afasia.

Possono anche coesistere sintomi e segni prefrontali (apatia, sindrome disesecutiva, etc.) particolarmente evidenti se le lesioni sono bilaterali. Ciò può verificarsi quando entrambe le cerebrali anteriori nascono dalla stessa carotide interna, o alternativamente, in seguito a vasospasmo conseguente ad un'emorragia subaracnoidea per rottura di un aneurisma dell'a. comunicante anteriore. Il coinvolgimento bilaterale delle aree frontali mesiali può estendersi fino ai lobuli paracentrali e causare paraparesi e incontinenza sfinterica, ponendo perciò problemi di diagnosi differenziale nei confronti di una lesione del midollo spinale.

Sindromi del circolo posteriore o vertebro-basilare

Comportano una sintomatologia da lesione del lobo occipitale, del talamo, del cervelletto, del tronco dell'encefalo.

L'infarto occipitale da occlusione dell'a. cerebrale posteriore può interessare solo l'area calcarina e manifestarsi esclusivamente con un'emianopsia laterale omonima controlaterale congrua, con risparmio della visone maculare (Fig. 10).

Il deficit emianoptico non di rado è riferito in termini di generica difficoltà visiva, specie in presenza di un eventuale disturbo confusionale associato, e può anche passare inosservato.

Gli infarti occipitali più estesi causano invece un'emianopsia associata a un'emisindrome sensitivo-motoria controlaterale e ad un insieme variabile di deficit cognitivi visuo-spaziali e simbolici che possono simulare un infarto nel territorio dell'a. cerebrale media.

L'occlusione trombo-embolica dell'estremità rostrale della basilare può comportare un infarto della corteccia calcarina di entrambi i lati, causa di una doppia emianopsia laterale omonima congrua con risparmio maculare e conservazione del riflesso fotomotore, spesso associata a una sindrome confusionale. La perdita della visone in entrambi i campi visivi con risparmio della visione centrale (visione a cannocchiale) corrisponde al quadro della cosiddetta cecità corticale.

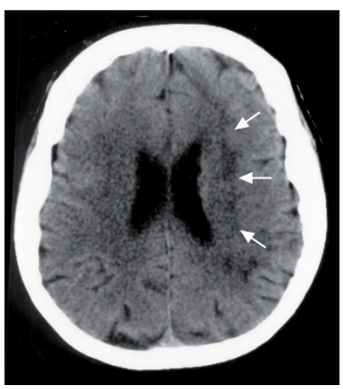


Fig. 9. TC senza mdc. Uomo di 79 anni, infarto di confine interno a destra (frecce).

Fig. 10. TC senza mdc. Uomo di 99, vasto infarto in sede temporo-occipitale destra per occlusione dell'a. cerebrale posteriore.

In altre occasioni, l'occlusione dell'apice della basilare comporta un infarto bilaterale delle zone mediali del talamo associato ad infarto mesencefalico, con paralisi bilaterale del III nervo cranico (ptosi bilaterale), stato soporoso, tetraparesi (Finocchi et al., 1996).

L'occlusione delle arterie talamo-perforanti che originano dal tratto iniziale della ACP determina un piccolo infarto talamico, caratterizzato da una sindrome sensitiva o sensitivo-motoria controlaterale, talora con iperpatia. Se la lesione talamica è di dimensioni maggiori sono possibili quadri più complessi, con disturbi di coscienza, apatia, allucinazioni visive, deficit della motilità oculare verso l'alto, afasia (se è colpito l'emisfero dominante per il linguaggio), amnesia e disturbi visuo-spaziali.

Infarti cerebellari

Si manifestano con una sindrome cerebellare acuta omolaterale più o meno grave, spesso associata a vertigine e nausea, e in presenza di un importante edema perilesionale, con una sindrome da ipertensione intracranica, segni di compressione del tronco cerebrale o di nervi cranici ed alterazioni della coscienza fino al coma evenienza che può richiedere un intervento di craniotomia decompressiva (Fig. 11).

Il cervelletto è irrorato dalle arterie cerebellari superiori ed antero-inferiori (o medie) che originano dall'arteria basilare, e dall'a. cerebellare postero-inferiore che origina dall'a. vertebrale, ma la distribuzione arteriosa varia ampiamente da soggetto a soggetto. Perciò può essere fornita solo una descrizione generale o di massima dei quadri clinici che possono derivare dall'occlusione di uno di questi vasi (v. 1° Vol., Cap. 19 Sindromi cerebellari).

Sindrome dell'arteria cerebellare superiore – Dipende da un un infarto più o meno esteso della metà supero-anteriore e del terzo antero-inferiore del cervelletto (peduncolo cerebellare superiore e/o medio).

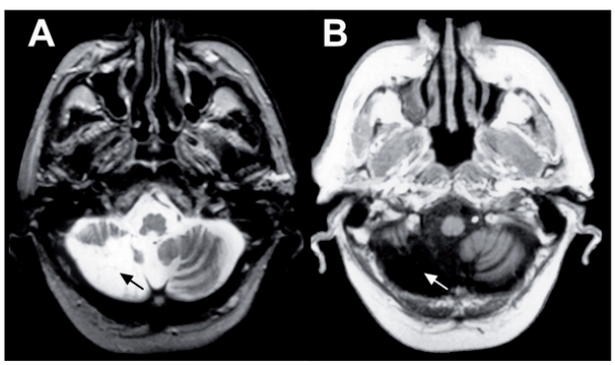


Fig. 11. RM encefalica. Uomo di 55 anni, infarto emisferico cerebellare sinistro nelle sequenze T1 (A) e T2 (B).

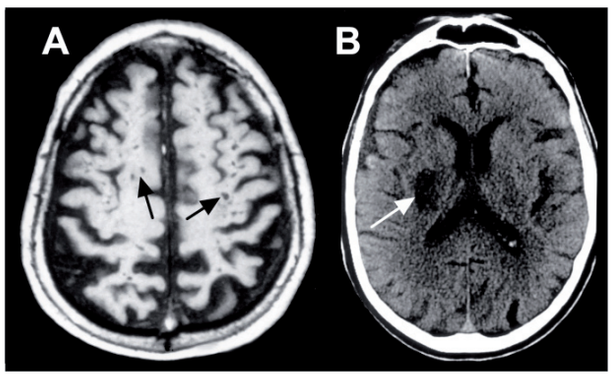


Fig. 12. A. RM encefalica in T1, uomo di 78 anni con multiple piccole aree infartuali lacunari nella sostanza bianca biemisferica (frecce). B. TC senza mdc. Uomo di 80 anni con infarto lacunare gigante in corrispondenza del talamo e del braccio posteriore della capsula interna di sinistra (freccia).

Si manifesta con nausea e vomito, emiatassia cerebellare omolaterale, disartria cerebellare con parola abburattata e strascicata, nistagmo di fissazione verso il lato leso, anestesia termo-dolorifica all'intero emisoma controlaterale (fasci spino- e trigemino-talamici). Possono coesistere omolateralmente un tremore all'arto superiore e/o un mioclono palatale (per lesione delle efferenze dentato-rubre) e una sindrome di Bernard-Horner.

Sindrome dell'arteria cerebellare antero-inferiore – È causata da un infarto del terzo infero-mediale e dell'estremità supero-laterale del cervelletto (peduncolo cerebellare medio e/o inferiore), usualmente associato a lesione cocleo-vestibolare (per ischemia nel territorio dell'arteria uditiva interna o labirintica).

Si presenta con nausea e vomito, tinnitus con sordità omolaterale fluttuante associati ad intensa vertigine con nistagmo di tipo periferico e emiatassia cerebellare omolaterale.

Le occlusione arteriose più distali possono determinare solo una sintomatologia cocleo-vestibolare, mentre quelle più prossimali causare anche lesioni ischemiche pontine, arricchendo il quadro ipsilateralmente con una paralisi facciale periferica e una s. di Bernard-Horner, e controlateralmente con un'emianestesia termodolorifica e se l'occlusione è molto vicina all'origine, anche un'emiplegia controlaterale.

Sindrome dell'arteria cerebellare postero-inferiore – L'occlusione della branca distale si limita a causare un infarto del terzo posteriore del cervelletto che si manifesta con un'emiatassia cerebellare ipsilaterale. L'occlusione dei rami prossimali mediali che vascolarizzano il peduncolo cerebellare inferiore e la regione laterale del bulbo si traduce invece in una sindrome bulbare laterale di Wallenberg.

I quadri clinici da ischemia troncoencefalica sono descritti nel 1° Vol., Cap. 22 Sindromi troncoencefaliche.

Spesso gli infarti in territorio vertebro-basilare sono multipli e si localizzano a differenti livelli rostro-caudali, cosicché i rispettivi quadri clinici possono variare ampiamente, derivando da una variabile combinazione di quanto è stato in precedenza descritto.

Sindrome dell'arteria basilare – L'occlusione completa dell'arteria basilare causa un drammatico quadro a sé stante, caratterizzato da coma profondo, tetraplegia flaccida, paralisi respiratoria ed esito quasi sempre infausto.

Talora, l'imminenza dell'occlusione completa è preannunciata con anticipo di 48-72 ore dalla comparsa di deficit fluttuanti ed alternanti di funzioni craniali, sotto forma di diplopia, disartria, disfagia, deficit di forza e di sensibilità, la cui corretta interpretazione come segnali d'allarme permette di attuare tempestivamente una terapia anticoagulante o meglio ancora trombolitica, possibilmente per infusione intrarteriosa sotto controllo angiografico.

Sindromi lacunari

Sono caratterizzate dalla presenza di infarti rotondeggianti di piccole dimensioni o "lacune" determinati da occlusioni distali delle arterie perforante profonda (Fig. 12 A). Le dimensioni delle lacune sono abitualmente comprese fra 0,5-1,5 mm e talora anche più (lacune giganti (Fig. 12 B).

Solitamente le piccole lacune si localizzano in zone poco espressive sul piano clinico (ad es. il putamen-pallido) e possono quindi risultare asintomatiche (infarti "silenti", v. oltre).

Tuttavia, infarti di piccole dimensioni situati in zone strategiche (capsula interna, talamo, ponte), possono causare sindromi lacunari anche importanti e abbastanza stereotipate: emiparesi o emianestesia "pure", deficit sensitivi acrali (sindromi cheiro-orali o cheiro-pedali, disartria-mano goffa) o anche non acrali, e emiparesi atassica.

In senso generale, le sindromi lacunari sono caratterizzate da quadri clinici mono o paucisintomatici tipici ad esordio acuto che tendono rapidamente a stabilizzarsi, in assenza di cefalea, turbe della coscienza, crisi epilettiche e disturbi visivi e delle funzioni corticali simboliche (afasia, aprassia, emidisattenzione, agnosia).

Va segnalato che nel 10-20% dei casi con TIA le neuroimmagini TC-RM dimostrano una lesione lacunare congrua con la sintomatologia transitoria (*The Harvard Cooperative Stroke Registry,* 1978). I principali fattori di rischio sono l'ipertensione arteriosa e il diabete non controllati.

Emiparesi motoria pura – È costituita da deficit puro esteso ad almeno due segmenti corporei su tre (faccia, arto superiore, arto inferiore), ed è causata da una lesione nella capsula interna o nel piede del ponte, meno frequentemente nella corona radiata o nel peduncolo cerebrale.

Non sono presenti disturbi sensitivi (anche se sono ammessi transitori sintomi sensitivi). La coscienza è conservata, il deficit ha scarsa evolutività nella fase acuta, può associarsi disartria, mentre non sono mai presenti disturbi fasici.

Ictus sensitivo puro (pure sensory stroke) – È causato da lesioni lacunari del talamo, del leminisco mediale pontino o anche della corona radiata/corteccia sensitiva.

Si manifesta con disturbi soggettivi e obbiettivi delle sensibilità solitamente limitati a parti ad un emisoma, configurando sindromi acrali cheiro-orali (includenti anche la sindrome iperpatica di Dejerine-Roussy) o cheiro pedali, o non acrali al tronco e addome. Può coesistere nei segmenti colpiti un'atassia segmentale sensitiva

Ictus sensitivo-motorio (sensory motor stroke) – Dipende da lesioni infartuali del talamo sensitivo, del nucleo lenticolare e dell'adiacente capsula interna, meno frequentemente della corona radiata.

Si manifesta con un quadro unilaterale di emiparesi associata a emianestesia "pure".

Emiparesi atassica (ataxic hemiparesis) – È causata da lesioni che interrompono il circuito corticoponto-cerebello-talamo(VA-VL)-corticale, situate nella capsula interna, dei nuclei VA-VL o della porzione ventrale del tegmento pontino.

È caratterizzata da una lieve emiparesi motoria, più evidente all'arto inferiore, associata ad atassia segmentale più marcata all'arto superione, la cui natura cerebellare è attestata dalla mancanza di disturbi delle sensibilità profonde tali da orientare verso un'origine sensitiva.

Disartria-mano goffa (dysarthria-clumsy hand) – La sindrome è costituita dall'associazione di una disartria cerebellare a un impaccio della mano e delle dita nei movimenti prensili e manipolatori degli oggetti.

Attualmente si tende a considerare questo quadro come espressione motoria parziale della sindrome precedente.

Sindrome pseudobulbare – Descritta e ampiamente illustrata illustrata fra fine '800 e primo '900, è stata successivamente dimenticata per circa cinquant'anni. Il quadro è da ascrivere a lesioni ischemiche multiple localizzate a livello emisferico, nella sostanza bianca, nei nuclei della base e nel tronco encefalico.

Alla denominazione classica si è tentato di sostituire, sulla base di considerazioni cliniche e neuropatologiche, quella di sindrome soprabulbare, ma senza gran successo.

Il fattore di rischio più frequente è l'ipertensione arteriosa, seguita da aritmie (fibrillazione atriale) ed insufficienza cardiaca congestizia.

Nell'85% dei casi la sindrome è riferibile a infarti lacunari multipli biemisferici, documentabili mediante

TC e RM; altre cause includono malattie neurodegenerative (sclerosi laterale amiotrofica, m. di Parkinson, paralisi sopranucleare progressiva), traumi cerebrali, sclerosi multipla, neoplasie troncoencefaliche e patologie metaboliche.

Si distinguono essenzialmente due varianti cliniche: la forma pura e la forma striata (una terza, la forma opercolare, oltre ad essere molto rara è quanto mai discussa).

Forma pura. È contraddistinta da gravi segni di paralisi sopranucleare, rappresentati da disfagia, disartria, paralisi facio-glosso-faringo-laringo-masticatoria con dissociazione automatico-volontaria della motilità facciale. Spesso coesistono altri segni di sofferenza piramidale, quali iperreflessia profonda patologica più o meno diffusa con segno di Babinski, emiparesi o tetraparesi ed andatura a piccoli passi. Crisi di riso e pianto patologico, considerate nel passato sintomi costanti e caratteristicii, sono presenti solo nel 20% circa dei casi.

Forma striata o rigida – È caratterizzata da un quadro ipercinetico-ipertonico ad evoluzione graduale, e, come segni associati, andatura a piccoli passi, riflessi primitivi, iperreflessia profonda, amimia, deterioramento mentale e crisi di riso e pianto patologico.

Infarti silenti – Lesioni ischemiche asintomatiche sono di frequente rilievo in soggetti anziani che eseguono studi morfologici encefalici (TC o RM) per le più diverse motivazioni. La RM è molto più sensibile nell'evidenziare tale tipo di lesioni.

Gli infarti silenti sono più frequenti nei soggetti con infarto cerebrale sintomatico in altra sede o con fattori di rischio per malattia vascolare.

Sono abitualmente di piccole dimensioni e dislocati in zone profonde, nella sostanza bianca sottocorticale, in sede periventricolare o nei nuclei della base, ma talora hanno dimensioni ragguardevoli e possono perfino interessare aree corticali associative (Loeb et al., 1994).

L'evidenza di infarti silenti rappresenterebbe comunque un fattore di rischio per future lesioni sintomatiche e decadimento cognitivo di origine vascolare (Masuda et al., 2001).

L'esistenza di infarti silenti rappresenta un fattore di rischio per ulteriori lesioni sintomatiche e per un decadimento cognitivo di origine vascolare (Masuda et al., 2001).

Quadri clinici rari – Il termine (Jap: もやもや, moyamoya: annebbiamento) descrive un reperto radiologico osservabile in casi di stenosi od occlusione di una o, più spesso, di entrambe le arterie carotidi interne, con eventuale coinvolgimento di arterie del circolo di Willis, caratterizzato da una rete sfumata di sottili vasi collaterali delle arterie perforanti e dei vasi piali alla base del cervello, delle branche orbitali e frontali dell'arteria carotide esterna e dei vasi leptomeningei.

La malattia, limitata al Giappone e ad altre popolazioni asiatiche ed eccezionale nella razza caucasica, ha origine sconosciuta, anche se in taluni casi è stata individuata una familiarità ed in altri una fibrosi arteriosa generalizzata.

La sindrome può manifestarsi fin dall'infanzia con episodi ricorrenti di ischemia ed infarto cerebrale, ritardo mentale, cefalea, crisi epilettiche e talvolta movimenti involontari. Negli adulti più frequentemente esordisce con un'emorragia subaracnoidea o emorragie intraparenchimali da rottura di vasi dei circoli collaterali.

Melas – (*Mitochondrial-myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*). Si può complicare con episodi simil-ictali caratterizzati da aree di ipodensità alla TC, specie nelle regioni occipitali. Gli episodi di ischemia, generalmente preceduti da prolungati attacchi di emicrania con aura, sono stati definiti di ischemia non-territoriale e non associata ad occlusione vascolare, anche se sono state descritte alterazioni dell'intima dei vasi cerebrali (microangiopatia mitocondriale).

Generalmente coesistono altre manifestazioni cliniche più evidenti e caratteristiche, quali emicrania, calcificazioni dei gangli della base, sordità e crisi epilettiche. Il meccanismo patogenetico dell'ischemia è da ricondursi alla presenza di un'alterazione di base del metabolismo energetico, che peggiora in maniera critica in ogni situazione di ridotto apporto ematico.

Crisi ipoglicemiche – Frequentemente indotte dall'assunzione di ipoglicemizzanti orali o d'insulina in diabetici mal controllati, o più raramente causate da insulinomi, le crisi ipoglicemiche possono essere talvolta anche causa di disturbi neurologici focali a carattere transitorio, specie nella notte o al risveglio, talora con alternanza di lato dei sintomi anche in tempi brevi, e facilmente scambiate per TIA.

Terapia dell'ictus cerebrale ischemico in fase acuta

Il trattamento dell'ictus va iniziato va iniziato con la massima rapidità ricoverando il malato se è possibile presso Centri Ictus (S.U., *Stroke Unit*), strutture dotate di personale medico e paramedico specificatamente addestrato nella gestione della patologia ictale, poiché ciò comporta una prognosi sicuramente migliore, indipendentemente dalle terapie farmacologiche specifiche attuate (Candelise et al., 2007; *Stroke Unit Trialists' Collaboration,* 2007). Il trattamento in S.U., infatti, comporta una significativa riduzione di mortalità e disabilità residua, sia a breve che a lungo termine,

dimostrata dagli studi metanalitici, che indicano una riduzione della mortalità di circa il 20% e una riduzione cumulativa di morte + dipendenza di circa il 30%.

Vantaggi indiretti sono inoltre la ridotta durata del ricovero ed il maggiore numero di rientri al proprio domicilio anziché ricoveri presso strutture di lungodegenza. Tale risultato è ottenuto grazie al più rapido recupero dei trattati in S.U., a sua volta dovuto all'organizzazione della riabilitazione, conisderando che trascorrono meno tempo a letto, hanno più frequenti interazioni con infermieri e fisioterapisti e sono più spesso ben posizionati rispetto ai malati seguiti in reparti di degenza ordinaria.

Il beneficio del trattamento in S.U. include, tra l'altro, una riduzione delle complicanze secondarie dell'ictus grazie a questi principali fattori: 1) l'organizzazione multidisciplinare; 2) le informazioni ed il coinvolgimento dei familiari; 3) l'inizio precoce del trattamento riabilitativo; 4) l'intensità della fisiochinesiterapia e della terapia occupazionale e 5) la presenza di un team specializzato nel trattamento dell'ictus.

Trombolisi con rtPA i.v.

Costituisce attualmente la più importante e diffusa modalità di trattamento farmacologico dell'ictus in fase iperacuta, ma è applicabile soltanto ai malati ricoverati in Ospedale entro le primissime ore dall'insorgenza dei sintomi per tentare di disostruire l'arteria occlusa e ripristinarne la perfusione.

L'rtPA, attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno, viene somministrato alla dose di 0.9 mg/kg, di cui il 10% in bolo i.v ed il rimanente in infusione i.v .per 60 minuti, esclusivamente pressi i Centri specificamente autorizzati in base all' esperienza clinica ed alla dotazione di personale, e disponibilità di TC e consulenza neurochirurgia 24 ore su 24.

Di vitale importanza è la disponibilità di specifici protocolli destinati ai soccorritori del 118, in modo che possano identificare ed indirizzare immediatamente i casi di ictus diagnosticati entro 4,5 ore dall'insorgenza verso i Centri autorizzati alla trombolisi.

La trombolisi i.v migliora la prognosi dell'ictus ischemico a patto che; 1) sia somministrata non oltre 4 ore e mezzo dall'inizio dei sintomi e 2) sia attentamente esclusa una lunga lista di condizioni che ne controindicano l'impiego. L'elenco dei criteri di esclusione ricavati dalla scheda tecnica del farmaco e dalle ultime Linee-Guida italiane è riportato nella Tab. 15.

Anticoagulanti e antiaggreganti devono essere evitati nelle 24 ore successive al trattamento, per ridurre il rischio di emorragie. Il principiale rischio della trombolisi i.v. è rappresentato dalla possibilità di favorire l'occorrenza di emorragie cerebrali secondarie, che possono insorgere anche se non vengono somministrati né antiaggreganti né anticoagulanti.

Mentre la presenza di eritrociti nell'area necrotica (infarcimento rosso) è in genere priva di conseguenze, la formazione di una franca emorragia nell'area infartuale o anche in aree distanti può rappresentare una grave complicazione, tale da causare peggioramento clinico o morte.

Per limitare al massimo questo rischio è necessario, oltre al rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione sopra citati, anche un accurato monitoraggio del quadro clinico (soprattutto pressione arteriosa, stato di coscienza, quadro neurologico, eventuale comparsa di vomito) nelle 24 ore successive al trattamento. È bene che le modalità di questo monitoraggio siano già codificate attraverso un protocollo predeterminato in ogni istituzione che pratica la trombolisi. Di seguito si riportano, a titolo esemplificativo, alcuni tipi di protocolli (Tab. 16).

Lo studio controllato europeo SITS-MOST, effettuato nel periodo 2002-2006 su 6483 soggetti (a) dimostra che l'IVT effettuata entro 3 ore dall'esordio (in media dopo 140 min) è efficace non solo se effettuata nei Centri Ictus, ma anche in altre strutture ospedaliere appositamente validate (ove peraltro il tasso di mortalità rimane superiore).

Il confronto fra soggetti trattati e non trattati ha dimostrato che entro i primi 7 gg. il rischio di emorragia intracerebrale sintomatica (producente un effetto massa) è leggermente inferiore nei soggetti trattati (7.3% vs l'8.6%) e che dopo i primi 3 mesi lo stesso gruppo presenta una mortalità nettamente ridotta (11.3% vs 17.3% dei controlli) con recupero dell'indipendenza funzionale sensibilmente aumentato (54.8% vs 49.0% dei controlli) (Wahlgren et al., 2007).

Stando ai criteri SITS-MOST alquanto restrittivi, l'IVT è risultata una terapia senz'altro dotata di rimarchevoli effetti positivi, ma purtroppo applicabile solo ad un'esigua minoranza di ictus ischemici. L'impiego di una finestra temporale terapeutica di 6 ore dall'esordio dei sintomi, fermi restando i criteri di inclusione/esclusione dei soggetti, comporta un'aumentata occorrenza di emorragie sintomatiche secondarie, e pur riuscendo ad aumentare la sopravvivenza e la ripresa di autonomia, conferma che i maggiori vantaggi sono connessi ad intervalli temporali di durata minore possibile (Wardlaw et al., 2003).

Tuttavia, un differente approccio per risolvere questo problema, anche in funzione delle indicazioni e dell'applicabilità dell'IVT a possibili, ancora inesplorati sottipi di ictus ischemico, è stato successivamente adottato nello studio prospettico internazionale DEFUSE (Albers et al., 2006).

Tabella 15. Controindicazioni alla trombolisi i.v con rtPA i.v. nell'ictus ischemico acuto entro 4 ore e mezzo dall'esordio.

- **Di tipo generale:**
  - Intervento chirurgico o biopsia di un organo <1 mese
  - Trauma con danno di organi interni o con ferite ulcerate <1 mese
  - Puntura arteriosa o venosa complicata ed in sede non comprimibile <7 giorni
  - Diatesi emorragica ereditaria o acquisita nota, incluso (ma non solo) uso corrente di anticoagulanti orali con INR >1.7
  - Endocardite infettiva nota
  - Presunto embolo, presunta pericardite o presenza nota di trombo o di aneurisma ventricolare da IMA recente settico
  - Diagnosi di ulcera gastroduodenale, emorragia gastrointestinale o urinaria <1 mese
  - Rettocolite ulcerosa, varici esofagee
  - Aneurisma dell'aorta (NB: risultante dall'anamnesi)
  - Glicemia di base <50 mg/dL o >400 mg/dL
  - Parto recente (entro 30 giorni)
  - Puerperio con allattamento, o gravidanza (in caso di sospetta gravidanza eseguire un test immediato)
  - Qualunque condizione clinica (neoplasie, grave insufficienza renale, respiratoria, epatica, altro) che a giudizio del medico riduca significativamente l'aspettativa di vita a breve termine del malato
- **Dettate dal quadro TC**
  - Emorragia intracranica
  - Tumore cerebrale
  - Malformazione artero-venosa cerebrale
  - Aneurisma cerebrale
  - Presenza di segni TC precoci > 1 /3 del territorio dell'arteria cerebrale media
  - Grave leucoaraiosi/encefalopatia multinfartuale
- **Legate al quadro neurologico**
  - Sospetto di ESA (anche in caso di TC normale)
  - Malato grave: stupor o coma
  - Malato troppo lieve (es. punteggio *Scandinavian Stroke Scale* >50 o *NIH Stroke Scale* <6)
  - Rapido miglioramento prima del trattamento
  - Storia clinica di crisi epilettiche
  - Ictus esordito con una crisi epilettica
  - Ictus ischemico pregresso con esiti invalidanti (Rankin =2)
  - Ictus ischemico pregresso <3 mesi
  - Storia di emorragie intracraniche
- **Dettate dalla presenza di altre malattie neurologiche invalidanti**
  - Intervento neurochirurgico (cerebrale o spinale) <3 mesi
  - Grave trauma cranico <3 mesi, o trauma cranico di qualunque entità <14 giorni
  - Ipertensione non controllabile al momento del trattamento (PAs >185 o PAd >110 mmHg in ripetute misurazioni e non controllabile farmacologicamente)
  - Ora d'esordio dell'ictus non chiara (N.B.: per i soggetti che si svegliano col deficit l'ora presunta d'esordio è quella in cui sono andati a dormire)
  - Somministrazione di eparina entro le 48 ore precedenti l'esordio dell'ictus con aPTT elevato al ricovero (controllare gli esami bioumorali)
  - Conta piastrinica <100.000/ml

Questo studio è meritevole di menzione per le implicazioni fisiopatogenetiche e terapeutiche che comporta, anche se per ora appare assai lontano dall'avere ricadute immediate di vasta applicabilità.

Soggetti ictali, selezionati in accordo ai criteri convenzionali mediante TC, sono trattati con IVT fra la 3° e la 6° ora dall'ictus e seguiti nel loro decorso per 1 mese. In ciascuno di essi è stata effettuata una valutazione RM multiparametrica iniziale ed a distanza mediante imaging in diffusione (DWI) per la valutazione del volume di tessuto irreversibilmente danneggiato, ed in perfusione (PWI) per la visualizzazione del volume perilesionale ipoperfuso (penumbra ischemica).

Cinque profili RM sono emersi: 1) "discrepanza'" (*mismatch*), con volume PWI ≥10 ml e maggiore del 120% rispetto al volume lesionale DWI (metà dei casi); 2) "piccola lesione", con volume <10 ml.; 3) "senza discrepanza", con volume PWI <120% rispetto al volume lesionale DWI; 4) "'maligno", con volume lesionale DWI ≥100 ml, o volume PWI ≥100 ml con ritardo al picco ≥8 sec, o entrambi; 5) "discrepanza di area", con discrepanza come in (1), ma privo di caratteristiche "maligne" come in (4).

I soggetti con "'piccola lesione" presentavano tutti un'evoluzione favorevole, indipendentemente da un miglioramento della perfusione; e quelli con profilo di

Tabella 16. Protocolli di controllo post-trombolisi con rtPA.

- **Monitorare stato neurologico e PA:**
  - durante l'infusione: ogni 15 min
  - dopo l'infusione: ogni 30' per le prime 8 ore, poi ogni ora fino a 24 ore dopo la terapia
- **In caso di peggioramento neurologico, grave cefalea, ipertensione acuta, nausea o vomito:**
  - interrompere infusione se ancora in corso
  - eseguire TC d'urgenza in qualunque momento si manifestino i sintomi descritti
- *In caso di emorragia cerebrale:*
  - valutazione neurochirurgica e, se indicato, svuotamento chirurgico dopo normalizzazione dei parametri coagulativi
- *In caso di emorragia sistemica grave:*
  - effettuare la diagnostica per immagini richieste dal caso, quindi terapia medica o chirurgica.
- **In caso di alterazioni della PA:**
  - se PAd >140 mmHg: nitroprussiato di sodio i.v. (0.5 mcg/kg/min)
  - se PAs > 230 o PAD 121-140 mmHg: labetalolo* 10-20 mg in bolo lento i.v., ripetibile ogni 20 min fino a massimo 150 mg, oppure bolo iniziale e poi infusione i.v. a 2-8 mg/min.
  - se la PA non è ben controllata con labetalolo*, considerare sodio nitroprussiato
  - se PAs= 180-230 o PAd= 105-120: labetalolo* 10 mg in bolo lento i.v., ripetibile ogni 20 min fino a max 150 mg, oppure bolo iniziale e poi infusione a 2-8 mg/min
- Non somministrare anticoagulanti né antiaggreganti per 24 ore

PA= pressione arteriosa; PAs= pressione arteriosa sistolica; PAd= pressione arteriosa diastolica.
*evitare labetalolo in soggetti con asma, scompenso cardiaco o gravi alterazioni della conduzione cardiaca; per i soggetti con ipertensione refrattaria pensare alternativamente a sodio nitroprussiato

"discrepanza" una probabilità di miglioramento 5 volte superiore, che addirittura saliva ad 8 nei soggetti con profilo di "discrepanza di area". Perfino la maggior parte dei soggetti "senza discrepanza" presentavano un certo miglioramento, mentre l'opposto invece accadeva per il profilo "maligno", associato ad elevato rischio di emorragia intracerebrale fatale da riperfusione precoce.

In sintesi, l'IVT sembra risultare vantaggiosa anche dopo 3 ore dall'ictus a patto che la penumbra ischemica non coincida con l'area necrotica, ma ne sia ben più ampia, in modo da permettere il recupero perfusionale e funzionale del parenchima danneggiato ma ancora salvabile. Altrimenti, essa appare decisamente controindicata. Tali conclusioni non avrebbero mai potuto emergere senza la disponibilità a tempo pieno di una valutazione RM multiparametrica, per ora disponibile in poche strutture ospedaliere.

Attualmente la finestra terapeutica per il trattamento IVT è stata portata a 4 ore e mezzo, senza più limiti di età né di gravità clinica, anche se è sempre raccomandato di effettuare il trattamento prima possibile (Emberson et al., 2014).

Trombolisi loco-regionale

La rimozione mirata di un tombo occludente le grandi arterie afferenti (carotide interna, basilare) o le arterie cerebrali in questi ultimi anni è diventata mira di crescente interesse, stimolando la sperimentazione di numerose sofisticate metodiche atte a sostituire o a potenziare l'IVT riducendone nel contempo i rischi.

A differenza dell'IVT, esse richiedono specifiche procedure di visualizzazione del tratto di vaso occluso, tali da permettere in fase acuta la trombolisi locale enzimatica (con rtPA), ultrasonica o meccanica mediante apposite sonde endovascolari. L'applicabilità di queste tecniche, molte delle quali ancora sperimentali ed in fase di studio (Flint at al., 2007; Sacco et al., 2007), è subordinata alla disponibilità di idonee apparecchiature per angiografia o eco-Color Doppler e di personale addestrato 24 ore su 24, requisiti che attualmente possono essere soddisfatti solo da una minoranza di Centri Ictus.

Numerosi studi clinici controllati e di metanalisi hanno dimostrato che l'approccio endoarterioso può essere molto efficace, in termini di riperfusione vascolare e di minore disabilità a lungo termine, sia nei casi in cui è dimostrabile l'occlusione di un'arteria di grande diametro intracranica, sia nei soggetti che non rispondono al trattamento trombolitico i.v. o in cui esistono controindicazioni a tale terapia (Badhiwala et al. 2015).

Neuroprotezione

I numerosi *trials* clinico-farmacologici portati a termine nell'ictus ischemico acuto per verificare l'azione neuroprotettiva di sostanze sperimentalmente promettenti (antagonisti del recettore al glutamato NMDA, anti-radicali liberi, anticorpi anti-proteine di adesione, etc.) non hanno per ora fornito risultati positivi certi.

Un esempio emblematico è fornito dal composto antiradicalico NXY-059, che dopo un primo bilancio favorevole sulla disabilità a breve termine dopo somm-

nistrazione entro le 6 ore dall'ictus (Lees et al. 2006), in uno studio successivo più ampio è risultato inefficace (Shuaib et al., 2007).

Analoghe considerazioni valgono per le strategie terapeutiche basate sull'associazione di più farmaci (Sacco et al., 2007). Anche se la situazione potrà cambiare in futuro, finora mancano indicazioni per qualunque tipo di terapia neuroprotettiva (Donnan, 2008).

Ricovero precoce presso un Centro Ictus

Un sicuro effetto positivo sulla prognosi dell'ictus cerebrale, indipendentemente dalle terapie farmacologiche specifiche adottate, deriva dal ricovero precoce del malato in una struttura dedicata al trattamento dell'ictus (Centro Ictus o *Stroke Unit*), che dispone di mezzi idonei per il monitoraggio continuo dei malati e di personale medico e paramedico specificamente addestrato nella gestione di questo tipo di patologia (*Stroke Unit Trialists' Collaboration*, 2013).

Il trattamento presso i Centri Ictus comporta una significativa riduzione di mortalità e disabilità residua, sia a breve che a lungo termine. Le metanalisi in particolare indicano una riduzione della mortalità di circa il 20% e una riduzione cumulativa di morte + dipendenza di circa il 30%. Vantaggi indiretti sono inoltre costituiti da una ridotta durata del ricovero ed un maggiore numero di rientri al proprio domicilio anziché ricoveri presso strutture di lungodegenza.

Tale risultato dipende da un più rapido recupero dei malati, reso possibile anche da un'adeguata organizzazione del trattamento riabilitativo. I soggetti trattati presso queste Unità trascorrono meno tempo a letto, hanno più frequenti interazioni con infermieri e fisioterapisti e sono più spesso ben posizionati rispetto ai malati seguiti in reparti di degenza ordinaria. Tali condizioni comportano, tra l'altro, una riduzione delle complicanze secondarie dell'ictus. Il beneficio del trattamento presso queste Unità dipende da questi principali fattori:

- l'organizzazione multidisciplinare
- le informazioni ed il coinvolgimento dei familiari
- l'inizio precoce del trattamento riabilitativo
- l'intensità della fisiochinesiterapia e della terapia occupazionale
- la presenza di un team specializzato nel trattamento del malato con ictus.

L'importante studio PROSIT (Candelise et al., 2007), svolto su una vasta casistica di soggetti con ictus acuto, ha confermato, anche nella realtà assistenziale italiana, l'effetto protettivo dei Centri Ictus sia in termini di ridotta mortalità che di minor disabilità residua dei malati. In particolare sono stati seguiti oltre 11.000 soggetti con ictus ricoverati in 260 ospedali italiani; quelli accolti in Centri Ictus presentavano un tasso cumulativo di mortalità e disabilità grave a tre mesi inferiore del 20% circa rispetto a quelli curati in normali reparti neurologici o di medicina.

Il ricovero presso un Centro Ictus permette inoltre di realizzare al meglio il trattamento trombolitico d'emergenza. Il trattamento in S.U. comporta una significativa riduzione di mortalità e disabilità residua, sia a breve che a lungo termine. Le metanalisi in particolare indicano una riduzione della mortalità di circa il 20% e una riduzione cumulativa di morte + dipendenza di circa il 30%.

Altri farmaci

La terapia dell'ictus ischemico in fase acuta comprende anche l'uso di altri farmaci

Acido acetilsalicilico (ASA) – Alla dose di 160-300 mg p.o./die per 14 giorni l'ASA è in grado fornire una sia pur modesta riduzione della mortalità quando somministrato entro 48 ore dall'ictus. Il meccanismo d'azione non è sicuro, anche se può verosimilmente essere ricondotto all'azione antiaggregante piastrinica del farmaco e quindi alla prevenzione di eventuali recidive a termine.

L'ASA, incidentalmente, è risultata dotata di azione protettiva anti-neuroeccitotossica anche in vitro, dove ovviamente il meccanismo antiaggregante non può essere invocato (Grilli et al., 1996).

In malati che non possono assumere terapia orale l'ASA può essere somministrata sotto forma di sale di lisina alla dose di 100-250 mg/i.v./die. Vanno ovviamente tenute presenti le controindicazioni di questi farmaci, prima fra tutti la presenza di ulcera peptica.

In ogni caso, poiché il malato ictale in fase acuta è a rischio di ulcere peptiche da stress ("ulcere di Cushing") è senz'altro prudente associare un gastroprotettore (ranitidina, omeprazolo). In caso di intolleranza, allergia, pseudoallergia o altre controindicazioni all'uso dell'ASA, si possono utilizzare la ticlopidina (250 mg × 2 p.o./die) oppure il clopidogrel (75 mg p.o./die).

Alternativi all'ASA sono altri inibitori della ciclo-ossigenasi come il triflusal e l'indobufene, che peraltro hanno le stesse controindicazioni dell'ASA.

Eparina – La terapia con eparina sodica, i.v. o sottocute, non apporta un significativo beneficio, se non a costo di un eccessivo rischio di emorragie, e pertanto non viene consigliata. Importanti eccezioni sono rappresentate dalla trombosi basilare evolutiva e dalla dissecazione carotidea.

Nel primo caso si ritiene, pur in assenza di studi clinici controllati, che la terapia eparinica i.v. riduca il tasso di mortalità (Zetterling et al., 2000).

Nel secondo caso, il trattamento eparinico i.v è solitamente usato per interrompere la progressione del trombo che si localizza fra le tonache vascolari della carotide (Masuhr e Einhaupl, 1999).

Per essere efficace, la terapia eparinica deve raddoppiare il tempo basale di APTT. Uno degli schemi più usati consiste nella somministrazione di 5.000 U i.v. in bolo, seguite da un'infusione continua di 1.000 U/ora, variando la velocità di infusione in funzione dell'APTT.

Terapia anticoagulante orale in fase acuta – Studi clinici controllati hanno chiaramente dimostrato che la terapia anticoagulante orale è di grande efficacia nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus ischemico cardioembolico.

Più discusso è l'atteggiamento terapeutico da adottare nella fase acuta di un ictus cardioembolico, se, iniziare subito il trattamento anticoagulante (con rischio di trasformazione emorragica dell'infarto) o procrastinare la profilassi ad una fase successiva, dopo stabilizzazione della lesione ischemica. La recidiva cardio-embolica precoce (prime 2 settimane) è stimata intorno al 12% dei casi (*Cerebral Embolism Task Force*, 1986).

In assenza di studi specifici sull'argomento, tenuto conto che la trasformazione emorragica non sempre si associa a peggioramento clinico e che essa è tanto più frequente e grave quanto più ampia è la lesione ischemica, si consiglia abitualmente di iniziare subito la terapia anticoagulante (con eparina i.v. e poi dicumarolici) nei soggetti con lesione ischemica di dimensioni piccole o medie (convenzionalmente inferiori ad 1/3 dell'intero territorio dell'arteria cerebrale media).

In caso di lesione più ampia si consiglia terapia con antiaggreganti piastrinici nelle prime 2 settimane, passando poi ad un trattamento orale con con dicumarolici. Di pari efficacia sono i NOAC (Non-vitamin K antagonist Oral Anti Coagulants) come l'inbitore del fattore Xa apibaxan (Granger et al., 2011) che non richiedono controlli dell'INR, sebbene uno di essi (rivaroxaban) sia risultato gravato da un rischio 3 volte più alto di sanguinamento maggiore rispetto all'ASA (Hart et al., 2018).

Nadroparina calcica – L'uso routinario di nadroparina nella fase acuta dell'ictus ischemico, suggerito da un unico studio (Kay et al., 1995), non ha avuto successive conferme ed oggi non è raccomandato. L'uso di eparine a basso peso molecolare è invece chiaramente indicato nella profilassi delle trombosi venose profonde e dell'embolia polmonare nei malati ad alto rischio (v. oltre).

Terapia antiedema cerebrale – L'uso di farmaci antiedemigeni nell'ictus ischemico acuto è ancora discusso. L'edema cerebrale vasogenico insorge 24-48 ore dopo l'esordio clinico dell'ictus ischemico e spesso è causa di decesso nella fase acuta della malattia (prima settimana) (Hacke et al. 1996).

I corticosteroidi sono ritenuti controindicati per la loro scarsa efficacia sull'edema ischemico citotossico e per l'aumento di complicanze infettive.

I diuretici osmotici (glicerolo o mannitolo i.v.), così come la furosemide (40 mg i.v.) sono largamente usati per ridurre acutamente l'edema cerebrale e l'ipertensione intracranica dei malati in rapido peggioramento clinico, ma al momento non esistono sicure dimostrazioni della loro efficacia nel contrastare l'evoluzione del danno ischemico (Righetti et al., 2002).

Provvedimenti accessori – Oltre alle precedenti terapie un certo numero di provvedimenti aspecifici devono essere attuati.

Mobilizzazione precoce e materassino antidecubito – Le ulcere cutanee da decubito sono una delle possibili complicanze dell'ictus cerebrale. La variazione di postura ogni 2-3 ore e l'uso di materassini antidecubito sono efficaci nel prevenirle.

Controllo della pressione arteriosa – Una moderata ipertensione arteriosa, frequente nella fase acuta dell'ictus ischemico, non è dannosa e può al contrario essere utile nel migliorare la perfusione ematica nell'area ischemica. Bisogna infatti considerare che nell'area ischemica l'autoregolazione del flusso ematico è gravemente compromessa e pertanto la pressione di perfusione diventa cruciale.

L'ipertensione arteriosa non va trattata nella fase acuta (Lisk et al., 1993) a meno che: 1) non vi siano patologie cardiache (grave scompenso cardiaco, infarto miocardico in fase acuta) che di per sé ne indichino la riduzione, oppure 2) la pressione sistolica superi i 220 mmHg o la pressione media superi i 130 mmHg.

In caso di ipotensione arteriosa, è consigliabile assicurarsi che il malato non sia in stato di ipovolemia. In assenza di controindicazioni (cardiologiche, o di altro tipo) è bene, se possibile, correggere l'ipotensione.

Nutrizione e idratazione – È necessario garantire fin dal primo-secondo giorno un adeguato apporto di calorie e di elementi essenziali. È inoltre importante assicurare un apporto idrico adeguato, al fine di prevenire l'ipotensione arteriosa da ipovolemia e l'insufficienza renale acuta, complicanze entrambe possibili nei malati con ictus cerebrale in fase acuta.

Disfagia – Spesso i malati con ictus cerebrale presentano disfagia, specialmente nella fase acuta. Questa condizione è estremamente rischiosa in quanto: 1) impedisce un normale apporto calorico e spesso la somministrazione stessa dei farmaci e 2) aumenta il rischio di polmonite *ab ingestis*. Nei casi di gravità moderata bastano accorgimenti molto semplici quali la somministrazione di alimenti semisolidi e la somministrazione di acqua lontano dai pasti (per evitare che l'acqua eventualmente aspirata nell'albero tracheobronchiale possa trascinare nelle vie respiratorie frammenti di cibo, veicoli di infezione ab ingestis) o sotto forma gelificata.

Nei casi più gravi sarà indifferibile il posizionamento di un sondino nasogastrico o la nutrizione paren-

terale. Se la disfagia non regredisce, possono rendersi necessari provvedimenti più definitivi come il ricorso ad una gastrostomia percutanea endoscopica (PEG).

Controllo della funzione vescicale – Molto spesso i malati con ictus cerebrale in fase acuta presentano incontinenza urinaria. In questi casi il posizionamento di un catetere vescicale a permanenza offre molteplici vantaggi: 1) adeguato controllo del bilancio idrico; 2) mantenere asciutta la cute perineale e sacrale, prevenendo così la macerazione cutanea che favorisce le ulcere da decubito.

Il catetere va periodicamente sostituito e infine rimosso a controllo sfinterico riacquisito.

Controllo della temperatura corporea – Gli studi sperimentali in modelli animali di ictus ischemico hanno dimostrato un notevole effetto protettivo dell'ipotermia, che è in grado di ridurre il fabbisogno di ossigeno del cervello, e quindi la discrepanza fra apporto ematico e richiesta energetica. Per contro l'innalzamento della temperatura corporea peggiora il danno ischemico. Anche nell'uomo (Schwab et al., 1998) è stato osservato che la riduzione della temperatura corporea nella fase acuta di un ictus ischemico può essere in grado di ridurre la mortalità e la morbidità di questa malattia. L'ipotermia non è entrata nell'uso a causa della difficoltà della sua applicazione e degli effetti collaterali (broncopolmoniti, aritmie cardiache nella fase di ritorno alla normotermia). È comunque verosimile che nei malati febbrili la semplice somministrazione di antipiretici possa ridurre il danno cerebrale.

Controllo delle infezioni – Infezioni specie urinarie e polmonari sono frequenti nei malati con ictus cerebrale in fase acuta. Esse possono compromettere sia le condizioni generali del malato, sia gli organi ed apparati in cui si localizzano. Inoltre è verosimile che la febbre peggiori il danno ischemico cerebrale (v. sopra) e che le infezioni polmonari, diminuendo la saturazione di ossigeno del sangue, riducano ulteriormente la carenza di apporto energetico causata dall'ischemia.

Infine è noto che le infezioni favoriscono una condizione ematica procoagulativa, attraverso fenomeni di attivazione leucocitaria, di rilascio di citochine, di iperfibrinogenemia. Per tutti questi motivi è indicato un attento controllo delle complicanze infettive fin dal loro primo manifestarsi.

Controllo della glicemia – È stato osservato sia in studi sull'animale che in casistiche cliniche che l'iperglicemia peggiora la prognosi dell'ictus ischemico (Siesjo et al., 1995; Pulsinelli et al. 1983). Perciò, pur in assenza di studi clinici che ne forniscano la dimostrazione definitiva, è consigliabile correggere l'iperglicemia durante la fase acuta dell'ictus ed evitare la somministrazione immotivata di soluzioni glucosate i.v.

Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) – Sia l'immobilità a letto, sia lo stato ipercoagulativo non di rado associato all'ictus ischemico, predispongono alla TVP e al conseguente rischio di embolia polmonare. La prevenzione è indispensabile soprattutto nei malati con grave paralisi o con trombofilia.

I farmaci più efficaci sembrano essere le eparine a basso peso molecolare (Counsell e Sandercock, 2001); si possono inoltre adottare semplici accorgimenti fisici come le calze elastiche, la posizione rialzata degli arti inferiori e la mobilizzazione precoce del malato.

Prognosi

La prognosi a 30 giorni dell'infarto cerebrale prevede una mortalità media del 10-15% e un'invalidità residua nel 30-40% dei casi.

La mortalità precoce, entro la prima settimana dall'esordio, risulta generalmente riferibile ad infarti sopratentoriali di vaste dimensioni complicati da ernia transtentoriale, o ad infarti primitivi estesi del tronco encefalico.

A partire dalla seconda settimana, la mortalità è causata soprattutto da scompenso cardiaco nei soggetti cardiopatici, o da complicanze ischemiche miocardiche che fanno seguito all'infarto cerebrale.

Dalla terza settimana in poi, sono soprattutto le complicanze infettive, renali e polmonari che possono portare al decesso. Fra queste ultime va ricordata soprattutto l'embolia polmonare, conseguente a tromboflebite o a flebotrombosi delle vene profonde degli arti inferiori, favorita dall'immobilità e spesso precipitata dai primi movimenti dell'arto in via di recupero.

Va notato che le stime prognostiche variano all'interno di sottogruppi identificabili in base alla gravità del deficit neurologico al momento del ricovero, al decorso clinico nei primi giorni dall'esordio dei sintomi e alla presenza di eventuali fattori generali aggravanti.

La prognosi è particolarmente grave nei soggetti con disturbo di coscienza già presente all'esordio, colpiti da infarto sopratentoriale molto esteso con progressiva formazione di un'ernia transtentoriale, o da estesa lesione primitiva del tronco cerebrale, come nel drammatico esempio dell'infarto da occlusione della basilare, entrambe condizioni ad alta mortalità precoce (v. sopra).

Se all'esordio la coscienza è conservata, un peggioramento progressivo può verificarsi nel 25-40% dei casi, rispettivamente con infarto in territorio carotideo o vertebro-basilare che si completa nelle prime 48-96 ore. Questo sottogruppo ingloba i cosiddetti ictus ingrediens (*progressing stroke*), la cui prognosi è significativamente più grave rispetto alla media contemplando una mortalità fino al 40% ed un'invalidità residua fino al 50% dei casi.

Si ipotizza che l'origine di tale peggioramento risieda soprattutto nell'estensione progressiva di un trombo all'interno della ACI o dell'AB, con graduale ostruzione di vasi collaterali e conseguente estensione dell'area infartuata. Il suggerimento di una terapia anticoagulante di emergenza per bloccare l'estendersi della trombosi, tuttavia, non si è mai dimostrato veramente efficace.

Del resto, almeno limitatamente all'infarto in territorio carotideo, recenti evidenze dimostrano che la principale causa di progressione dei sintomi è l'edema cerebrale perilesionale che si sviluppa attorno a lesioni di medie e grosse dimensioni che coinvolgono buona parte o tutto il territorio dell'a. crebrale media. Sarebbe quindi l'edema il principale responsabile delle alterazione secondarie della coscienza fino al coma e del peggioramento dei deficit sensitivo-motori o delle funzioni superiori.

Scarsa influenza sul deterioramento precoce è invece da ascrivere al sanguinamento secondario all'interno dell'area infartuata (infarcimento emorragico), evenienza che le apparecchiature TC ed RM di ultima generazione hanno dimostrato più frequente di quanto si ritenesse in passato, riscontrandosi fino nel 50-70% dei casi. Da notare, peraltro, che l'infarcimento emorragico è tanto più frequente quanto più estesa ed edematosa è la lesione sottostante, e che quest'ultima è già di per sé responsabile di una prognosi sfavorevole, indipendentemente dal sanguinamento secondario (fatta naturalmente eccezione per i rarissimi casi di ematoma massivo).

Una prognosi peggiore viene segnalata anche in soggetti diabetici, verosimilmente a causa di un'alterazione del microcircolo cerebrale che favorisce lo sviluppo di acidosi lattica in presenza di elevati livelli glicemici, e in soggetti con fibrillazione atriale a causa della ridotta ed irregolare gittata cardiaca, che può essere responsabile di un flusso cerebrale insufficiente, qualora i meccanismi di autoregolazione siano deficitari.

Prognosi migliore, invece, è quella degli infarti lacunari, con una mortalità acuta del 3-5% ed un'invalidità residua del 20% circa. In genere, vale la regola che più piccolo è l'infarto, migliore è la prognosi, anche se piccoli infarti strategici nella capsula interna possono comportare un importante deficit funzionale residuo.

I soggetti che presentano un infarto lacunare, legato di solito a sofferenza atero-arteriosclerotica dei piccoli vasi arteriosi cerebrali (arterie perforanti) su base ipertensiva, hanno comunque una prognosi a lungo termine peggiore rispetto alla popolazione generale, anche se non più grave rispetto ai soggetti con TIA o altri tipi di ictus con esiti lievi.

Per la prognosi a lungo termine, è opportuno ricordare che, indipendentemente dalle dimensioni della lesione, alcuni deficit neurologici possono influire negativamente sulla ripresa funzionale: in particolare, un'afasia sensoriale di Wernicke ed un'eminattenzione possono interferire con la riabilitazione, così come uno stato depressivo, osservabile nel 30-40% dei casi.

In caso di recupero motorio parziale, il malato sviluppa una progressiva spasticità, con atteggiamento in flessione dell'arto superiore ed in estensione dell'arto inferiore, con piede equino-varo ed andatura di tipo falciante. Non è infrequente la comparsa di una periartrite scapolo-omerale, con dolore all'articolazione della spalla, talvolta associato anche a dolore della mano, che può costituire un ostacolo alla riabilitazione.

Alcune sequele neurologiche possono manifestarsi anche in presenza di un buon recupero funzionale. Crisi epilettiche focali motorie, spesso con caratteristica marcia jacksoniana o secondaria generalizzazione si riscontrano a distanza di settimane o mesi fin nel 20% dei casi. Le lesioni talamiche possono essere seguite, spesso a distanza di mesi dall'ictus, da una sindrome iperpatica di difficile trattamento.

L'eventualità di nuovi ictus è più elevata nei soggetti già colpiti rispetto alla popolazione generale, specie se coesistono fattori di rischio come ipertensione, diabete, cardiopatie ad elevato rischio emboligeno. Il ripetersi di infarti cerebrali, anche se clinicamente silenti o di piccole dimensioni, può comportare l'instaurarsi, nel tempo, di una demenza multinfartuale o di una sindrome pseudobulbare.

Il rischio di ictus in soggetti con TIA è di oltre 10 volte più alto rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso nel primo anno seguente all'episodio iniziale. È inoltre presente un aumentato rischio per eventi vascolari importanti anche in altri distretti vascolari (coronarie, arti inferiori, morte improvvisa, etc.), trattandosi per lo più di soggetti affetti da vasculopatie pluridistrettuali o portatori di multipli fattori di rischio per aterosclerosi. Il rischio assoluto di ictus nei soggetti con TIA varia dal 7 al 12% il primo anno e dal 4% al 7% per anno nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale.

Anche la mortalità generale è significativamente aumentata nei soggetti con TIA, sebbene la causa principale sia riferibile a cardiopatie ischemiche e non ad ictus.

Gli infarti a prognosi acuta peggiore, sia in termini di mortalità che di gravità degli esiti, sono quelli globali del circolo anteriore, mentre prognosi meno grave hanno gli infarti parziali del circolo anteriore e gli infarti del circolo posteriore, ad esclusione ovviamente della trombosi della basilare.

Circa la prognosi a lungo termine dell'ictus ischemico, il rischio assoluto di recidiva è compreso fra il 10-15% con una mortalità complessiva del 30% dei malati nel primo anno, e del 4-9% all'anno nel successivo quinquennio.

DEMENZA VASCOLARE (v. 2° Vol, Cap. 35 Demenze)

EMORRAGIA CEREBRALE

L'emorragia intracerebrale è un'evenienza spesso grave che può far seguito a traumi dell'encefalo oppure manifestarsi in maniera spontanea sotto forma di ictus emorragico, abitualmente in seguito alla rottura spontanea di un vaso o di una malformazione vascolare (aneurisma congenito, MAV, cavernoma). Il versamento intraparenchimale può rimanere circoscritto e raccolto, oppure allargarsi in più riprese, oppure ancora infiltrare diffusamente il tessuto nervoso fino a riversarsi negli spazi subaracnoidei (emorragia cerebro-meningea) o nel sistema ventricolare (emorragia intraventricolare).

Epidemiologia

L'emorragia cerebrale spontanea rappresenta la terza causa di ictus, ovvero del 10-15% circa dei casi di primo ictus La mortalità acuta è più alta rispetto all'ictus ischemico raggiungendo tassi del 35-52% a 30 giorni, con morte entro i primi due giorni nella metà dei casi; nella maggioranza dei sopravviventi residuano esiti invalidanti permanenti più o meno gravi, e fra essi solo il 20% riacquista indipendenza funzionale dopo sei mesi (Steiner et al., 2006; Broderick et al., 2007).

In riferimento ai dati epidemiologici italiani, i nuovi casi di emorragia cerebrale sono 15.000-20.000 all'anno, con frequenza circa doppia rispetto all'emorragia subaracnoidea (Broderik et al., 1993). Analogamente all'ictus ischemico, l'incidenza di emorragia cerebrale spontanea aumenta con l'età e dopo i 55 anni raddoppia ogni decade fino ad 80 anni; l'età media di insorgenza, invece, risulta leggermente inferiore.

Patogenesi

Nella maggior parte dei casi, la sede dell'emorragia è profonda e si localizza, in ordine di frequenza, in corrispondenza dei gangli della base, del talamo, e nelle regioni profonde del cervelletto e del ponte. Queste sedi, ove l'emorragia assume in genere un aspetto diffusamente infiltrante, sono quelle preferenzialmente colpite nei soggetti relativamente meno anziani, affetti da ipertensione arteriosa non adeguatamente trattata. L'insieme di queste concomitanze, in passato piuttosto frequenti, ha storicamente spinto a definire questo tipo di emorragia intracerebrale come "profonda", "ipertensiva" e "a sede tipica".

Meno frequentemente l'emorragia avviene nella sostanza bianca sottocorticale, di solito vicino al confine con la sostanza grigia in corrispondenza di uno dei lobi cerebrali, ove può facilmente assumere l'aspetto di raccolta ematica rotondeggiante o ovalare a tipo ematoma. La sede lobare, la forma del versamento, l'età usualmente più avanzata dei soggetti e la frequente mancanza di un'ipertensione arteriosa rilevante hanno portato a mantenere distinta l'emorragia lobare o a sede atipica da quella ipertensiva profonda tipica.

La distinzione è rimasta invalsa nel tempo nonostante le sue scarse o assenti ricadute pratiche, salvo ad assumere crescente importanza non solo per l'acquisizione di nuove conoscenze sulla patogenesi delle forme lobari a sede atipica, riconducibile alla presenza di un'angiopatia amiloide dei vasi corticali, ma anche per il profilarsi di nuove possibilità di trattamento.

Emorragia profonda a sede tipica

L'esistenza di uno stretto legame tra emorragia cerebrale ed ipertensione arteriosa è suggerita da osservazioni epidemiologiche, cliniche ed autoptiche. All'esame autoptico, i deceduti per emorragia cerebrale mostrano una più elevata frequenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e l'emorragia si verifica nella maggioranza dei casi a livello dei nuclei della base per rottura di una ramo dell'arteria lenticolo-striata.

Secondo l'originale teoria di Charcot e Bouchard (1868), il sanguinamento profondo sarebbe causato dalla rottura di microaneurismi acquisiti, oggi meglio definibili, a scanso di confusione con i veri aneurismi sacculari congeniti, come piccole ectasie fusiformi di 100-200 µm. Queste dilatazioni segmentali interessano essenzialmente le arteriole perforanti profonde di diametro minore (50-100µ), specie alla loro biforcazione, e si riscontrano frequentemente negli ipertesi cronici non trattati.

L'ipotesi, rimasta a lungo controversa per difficoltà ad identificare il reale punto di sanguinamento, recentemente ha trovato sufficienti conferme istologiche (Auer e Sutherland, 2005) dalle quali emergono chiaramente elementi trascurati in precedenza, in particolare l'occorrenza di una marcata lipo-ialinosi dei piccoli vasi, predisponente ad una loro rottura o ad una loro occlusione trombotica con infarto lacunare secondario.

Emorragia a sede atipica o lobare

Sembra invece avere come principale e specifica causa l'angiopatia amiloide, caratterizzata da un deposito di sostanza amiloide nella parete delle arterie cerebrali di piccolo o medio calibro, soprattutto nei vasii corticali e leptomeningei. Il quadro clinico completo dell'angiopatia amiloide associa emorragie lobari recidivanti a una demenza evolvente "a gradini" in un

soggetto anziano non iperteso; la diagnosi di certezza deriva dall'autopsia o biopsia cerebrale che dimostra un diffuso accumulo di beta-amiloide nei vasi corticali e leptomeningei (Labovitz e Sacco, 2001).

La diagnosi è considerata "sicura" in presenza di emorragia cerebrale lobare senza altra causa e dimostrazione autoptica di grave angiopatia amiloide diffusa; si considera "probabile" in presenza di una singola emorragia lobare e dimostrazione neuropatologica di amiloidosi ovvero in presenza di due o più emorragie lobari rivelate dalla RM; "possibile" in caso di emorragia lobare unica senza conferma neuropatologica di amiloidosi (Greenberg et al., 1995).

Lo scenario appare dunque costituito da due ben definite forme di emorragia intracerebrale spontanea, ben contrapposte sia sotto il profilo topografico, sia sotto quello patogenetico, e ciò ha senz'altro contribuito a farle considerare entrambe alla stregua di "forme primarie", ma questo non è il principale motivo.

Le due forme, in effetti, potrebbero apparire secondarie, l'una essenzialmente ad aterosclerosi ed ipertensione, l'altra ad angiopatia amiloide, né più né meno come tutte le altre emorragie intracerebrali spontanee secondarie ad altre cause. Bisognerebbe però ignorare il fatto che sia l'angiopatia amiloide *in primis*, sia la stessa ipertensione arteriosa essenziale riconoscono fattori geneticamente determinati, e quindi avrebbero entrambe pieno titolo per essere considerate cause "primarie".

In ogni caso, la distinzione tra emorragie profonde o a sede tipica e lobari o a sede atipica appare utile, poiché nel secondo caso l'emorragia riconosce anche altre cause oltre l'ipertensione e quindi richiedere un approfondimento diagnostico specifico ed una terapia possibilmente mirata (Tab. 17).

Le emorragie di grandi dimensioni, ovviamente, possono coinvolgere due o più strutture tra quelle sopraelencate: ad es., le emorragie dei nuclei della base abitualmente si estendono alla capsula interna e causano un grave deficit sensitivo-motorio, mentre quelle talamiche più frequentemente si complicano con un'emorragia intraventricolare.

Le sedi caratteristiche per le emorragie profonde a sede tipica sono i nuclei della base, il ponte ed il cervelletto, mentre quelle per l'emorragia a sede atipica o lobare sono in ordine di frequenza i lobi parietale, occipitale, frontale e temporale Anche in questo caso l'emorragia, se estesa, può coinvolgere più lobi, estendendosi frequentemente fino agli spazi subaracnoidei pericefalici.

Le possibili cause delle emorragie secondarie sono innumerevoli.

Malformazioni vascolari – Aneurismi, malformazioni artero-venose, angiomi venosi, cavernomi, teleangectasie capillari sono responsabili del 5% circa delle emorragie.

Tabella 17. Eziologia dell'emorragia cerebrale.

Primaria
- Profonda, a sede tipica o ipertensiva
  - Neostriato (caudato-putamen)
  - Talamo
  - Ponte e cervelletto
- Lobare, a sede atipica o da angiopatia amiloide

Secondaria
- Aneurismi arteriosi congeniti
- Malformazioni AV
- Neoplasie cerebrali
- Coagulopatie
- Cirrosi epatica
- Trattamenti anticoagulanti/antiaggreganti
- Leucemie
- Traumi cranici
- Vasculiti
- Moya-Moya
- Trombosi venose cerebrali

Nei soggetti giovani non ipertesi, le malformazioni possono rimanere criptiche, manifestandosi solo con ripetuti sanguinamenti apparentemente primitivi.

Tumori cerebrali – Possono tutti causare un'emorragia cerebrale, ma alcuni oncotipi ne sono più spesso responsabili, come i glioblastomi, i meningiomi, le metastasi di carcinoma bronchiale, renale, di melanoma o di coriocarcinoma.

Il sanguinamento può dipendere dalla fragilità e mancanza di barriera dei vasi neoformati, dalla necrosi spontanea della massa tumorale e dall'invasione diretta della parete vascolare da parte del tumore.

Trasformazione emorragica di un infarto cerebrale – Si verifica nel 30-40%circa di tutti gli infarti sopratentoriali non lacunari ed avviene di solito nei primi 3-10 giorni dall'ictus.

Nella grande maggioranza dei casi il sanguinamento è modesto e privo di significato clinico, ma nel 2-10% dei casi gli infarti sopratentoriali vanno incontro ad una trasformazione emorragica massiva, spesso indistinguibile da un'emor ragia cerebrale.

L'evento può provocare un peggioramento del deficit neurologico, una compromissione dello stato di coscienza o addirittura il decesso.

Il rischio di emorragia cerebrale è più elevato quando l'infarto è di origine cardioembolica, soprattutto se l'area ischemica è vasta.

Coagulopatie – Le coagulopatie primitive e secondarie, ad es. in corso di cirrosi epatica, e le leucemie possono provocare sanguinamenti intracranici, ma con frequenza di gran lunga inferiore rispetto ai disturbi coagulativi farmaco-iatrogeni.

Il rischio di emorragia cerebrale in corso di terapia cronica con anticoagulanti orali è pari all'1% all'anno,

superiore di circa 8 volte all'incidenza nella popolazione normale non trattata (0,12%).

Studi recenti, tuttavia, dimostrano che il rischio di sanguinamento intracerebrale può essere significativamente ridotto utilizzando regimi anticoagulanti meno aggressivi.

I tre quarti delle emorragie cerebrali che si verificano in concomitanza di trattamento con anticoagulanti orali, sarebbero infatti associate ad un allungamento del tempo di protrombina oltre il limite superiore di tolleranza.

Il trattamento con ASA quadruplica il rischio di emorragia cerebrale (Kronmal et al., 1998). Tale dato non contraddice l'utilità dell'ASA nella prevenzione delle malattie tromboemboliche, ma costituisce un argomento importante contro la prescrizione sistematica di ASA nei soggetti a basso rischio. Lo stesso vale per il trattamento con altri antiaggreganti piastrinici.

Anche nel trattamento fibrinolitico i.v per ischemia cardiaca sono state riscontrate 3-4 emorragie cerebrali ogni 1000 ma-lati con infarto acuto del miocardio.

Vasocostrittori – L'abuso (o anche il semplice uso) di simpaticomimetici ad azione vasocostrittiva può essere responsabile di emorragia cerebrale verosimilmente per l'associazione tra vasculite necrotizzante e crisi ipertensiva.

Ciò vale particolarmente per la cocaina (Petitti et al., 1998), le amfetamine e loro derivati, tra cui anche prodotti ampiamente utilizzati come anoressanti o vasocostrittori nasali come la fenilpropanolamina (Kernan et al., 2000).

Traumi cranici – Oltre a lesioni contusive cortico-sottocorticali e mesencefalo-pontine con emorragie puntiformi, possono anche causare emorragie profonde capsulari o striatali o ematomi lobari con intervallo libero, soprattutto in presenza di discrasie ematiche, coagulopatie e angiopatia amiloide.

Vasculiti e Moya-moya – Solitamente queste patologie determinano occlusioni dei piccoli vasi arteriosi, ma nel contempo predispongono al loro sanguinamento o alla loro rottura all'interno dei focolai infartuali che da esse derivano.

Trombosi venose cerebrali – Si manifestano con infarti cerebrali ischemico-emorragici estesi determinati da stasi ematica nel territorio tributario delle vene o dei seni cerebrali occlusi, associati a edema misto citotossico e vasogenico perilesionale. Le principali cause sono illustrate nella Tab. 20.

Sintomatologia

L'emorragia intracerebrale si presenta classicamente di giorno ed in soggetti in piena attività, manifestandosi con l'improvvisa insorgenza di un deficit neurologico focale che tende gradualmente a peggiorare nel giro di pochi minuti o di ore, associandosi frequentemente a disturbi della coscienza ed sintomi di ipertensione intracranica, quali cefalea e vomito.

Il progressivo aggravamento del quadro clinico è abbastanza tipico, risultanto inusuale nell'ictus ischemico e raro nell'emorragia subaracnoidea, ove peraltro la cefalea rimane il sintomo più frequente e caratteristico. Nell'ictus emorragico, quindi, cefalea e vomito non sono la regola, ma solo fenomeni abbastanza frequenti, la cui mancanza non deve far accantonare l'ipotesi di un'emorragia intracerebrale, tenuto conto che essa può addirittura svilupparsi ed evolvere in maniera completamente asintomatica.

Il sanguinamento generalmente perdura decine di minuti, ma occasionalmente l'espansione della raccolta ematica può proseguire per parecchie ore, talora in ondate successive, anche in assenza di malformazioni vascolari o di evidenti anomalie della coagulazione.

Limitatamente alle emorragie lobari più estese, il rischio di crisi epilettiche precoci è maggiore di quello relativo all'ictus ischemico (10.6% versus 8.6% dei casi), mentre l'incidenza di un'epilessia tardiva post-apoplettica rimane pressoché eguale, pari al 2.5% (Bladin et al. 2000; cfr. Broderick et al., 2007).

Emorragia profonda a sede tipica

È la forma più frequente in assoluto, nel 40% di casi ha sede putaminale, putamino-pallidale o claustrale e solitamente comporta il coinvolgimento dell'adiacente capsula interna.

Esordisce brutalmente con un'emiparesi o un'emiplegia sensitivo-motoria facio-brachio-crurale controlaterale associata a rotazione del capo e deviazione forzata dello sguardo verso il lato leso (con paralisi dello sguardo laterale verso il lato sano), ed in un terzo dei casi il quadro evolve più o meno rapidamente in uno stato di coma.

Se il versamento è esteso (parecchi centimetri di diametro), il relativo effetto massa si traduce nel giro di minuti o di ore in una sindrome di deterioramento rostro-caudale dell'encefalo, con aggravamento del coma e comparsa di segni di sofferenza troncoencefalica a significato prognostico sfavorevole.

Le emorragie massive, o quelle più rare coinvolgenti il nucleo caudato, tendono ad invadere il sistema ventricolare con estrema facilità, arricchendo il grave quadro emiparetico o emiplegico precedentemente descritto con segni di irritazione meningea e/o ipertensione intracranica (cefalea, vomito, rigidità nucale).

Le lesioni più piccole (1-2 centimetri di diametro) presentano un'evoluzione meno drammatica. Il deficit

motorio è costante, ma transitori o assenti sono i disturbi della coscienza, e più facilmente emergono eventuali deficit sensitivi, emianoptici o delle funzioni nervose superiori. La prognosi a lungo termine è determinata soprattutto dall'entità degli esiti deficitari motori.

Emorragia talamica (30% delle forme profonde)

In questa sede, le emorragie di piccole dimensioni possono causare, a seconda dei nuclei talamici preferenzialmente lesi, un'emi-ipoestesia o un'emianopsia laterale omonima controlaterali alla lesione, un'afasia fluente (per lesione a sinistra) o un'eminsattenzione controlaterale (per lesione destra), usualmente a tendenza spontaneamente regressiva.

Lesioni più ampie possono coinvolgere la capsula interna, causando un'emiplegia controlaterale, o estendersi alle regioni subtalamiche e mesencefaliche rostro-tegmentali, producendo una serie di disturbi dell'oculomozione intrinseca (s. di Bernard-Horner) ed estrinseca (oftalmoplegie), paralisi laterali o più spesso verticali dello sguardo con deviazione forzata verso il basso, e talvolta anche compressioni del III° ventricolo tali da richiedere un drenaggio liquorale temporaneo.

Un esito piuttosto infrequente delle emorragie talamiche postero-laterali è rappresentato dall'insorgenza di una sindrome dolorosa iperpatica persistente.

Emorragia pontina (5% delle forme profonde)

Può essere molto estesa, manifestandosi con la rapida insorgenza di una tetraplegia ed un coma profondo con presenza dei segni pupillari (miosi), autonomici e riflessi di una sindrome pontina di deterioramento rostro-caudale dell'encefalo; oppure rimanere più circoscritta o assumere anche un aspetto puntiforme, causando, a seconda della sede, sindromi pontine focali di vario tipo e gravità, caratterizzate da un coinvolgimento bilaterale della via corticospinale, da deficit sensitivi o motori alterni, da paralisi di nervi cranici o da paralisi dello sguardo, usualmente in assenza di disturbi della coscienza (v. 1° Vol., Sindromi Troncoencefaliche).

Emorragia cerebellare (5% delle forme profonde)

Si verifica generalmente nelle aree nucleari profonde, specie nel nucleo dentato, manifestandosi con la brusca comparsa di intensa cefalea occipito-nucale, vomito, vertigine di tipo periferico, e marcata atassia assiale ed agli arti ipsilaterali alla lesione.

Frequentemente coesistono deviazione controlaterale dello sguardo e paresi ipsilaterale del VI n. cranico. La coscienza rimane quasi sempre integra, e la sua compromissione, assieme alla comparsa di sintomi di ipertensione intracranica (singhiozzo, vomito e paresi di nervi cranici) indica l'immediata necessità di uno svuotamento chirurgico dell'ematoma per evitare un ulteriore effetto compressivo sul tronco dell'encefalo.

Alternativamente, la presenza all'esordio o la comparsa successiva di segni di sofferenza corticospinale agli arti inferiori o ai quattro arti suggerisce l'esistenza di un processo idrocefalico ostruttivo ed ipertensivo in fase di evoluzione, evenienza che impone un tempestivo intervento di drenaggio.

Una varietà rara è l'emorragia a localizzazione vermiana, che analogamente alle vaste emorragie pontine esordisce con un quadro di tetraplegia e coma profondo a prognosi altrettanto sfavorevole.

Emorragia lobare o a sede atipica (ematoma intracerebrale, 20% delle emorragie primarie)

Si verifica al confine fra neocorteccia e sostanza bianca, tendendo a formare in quest'ultima raccolte ematiche rotondeggianti o ovalari più o meno estese (ematomi) in corrispondenza di uno dei lobi cerebrali, in ordine preferenziale il lobo parietale, occipitale, frontale e temporale.

La sintomatologia varia in rapporto alla sede, all'estensione ed alla rapidità di formazione dell'ematoma, la cui prognosi è generalmente migliore di quella delle emorragie profonde.

I vasti ematomi lobari possono anche estendersi ai nuclei della base ed invadere il sistema ventricolare, mentre quelli più piccoli sono spesso clinicamente indistinguibili dagli ictus ischemici di pari volume.

Clinicamente, l'ematoma si manifesta con un deficit da disconnessione o da sofferenza corticale ad insorgenza ictale, che nel giro di ore tende a presentare ulteriori peggioramenti intervallati da fasi di relativa stazionarietà, verosimilmente in rapporto a nuovi sanguinamenti locali.

Tale peculiarità può agevolare l'identificazione precoce dell'ematoma, meno frequentemente propenso a un'evoluzione pseudotumorale peggiorativa nel giro di ore o giorni.

Emorragie intraventricolari

Forme primarie

Sono rare e derivano probabilmente dalla rottura di piccole malformazioni vascolari paraventricolari, non visualizzabili con gli esami strumentali. Il quadro clinico è simile a quello dell'emorragia subaracnoidea e può essere precocemente complicato da un idrocefalo.

Forme secondarie

Possono verificarsi in qualunque sede, manifestandosi con uno dei quadri precedentemente descritti.

Ciò che le contraddistingue dalle forme primarie è essenzialmente il meccanismo causale che le sottende, talvolta capace di arricchire il quadro clinico di segni e sintomi molto più gravi di quelli riferibili alla sola emorragia, come può accadere nei versamenti intratumorali, o alternativamente essere tale da permettere all'emorragia di rimanere clinicamente poco appariscente o addirittura silente, come può verificarsi nei casi più fortunati di emorragie secondarie asintomatiche post- trombolisi.

Diagnosi

La TC senza mezzo di contrasto permette la diagnosi di emorragia intracerebrale con una sensibilità e una specificità vicina al 100%, dimostrando una lesione spontaneamente iperdensa, dai contorni netti, che può comprimere e spostare le strutture adiacenti o estendersi al sistema ventricolare o agli spazi subaracnoidei, circondata nei giorni successivi da edema perilesionale (Fig. 13).

La RM è meno affidabile della TC nelle prime ore dell'emorragia, poiché non permette di distinguere con sufficiente certezza una lesione focale emorragica da una ischemica, specie se la lesione è di piccole dimensioni, ma riesce invece a documentare con notevole sensibilità la presenza di prodotti di degradazione dell'emoglobina (emosiderina) e rappresenta quindi l'esame di scelta nella diagnosi di emorragia in fase subacuta o cronica, specie se la lesione è localizzata in fossa posteriore o vi sono dubbi sulla sua natura.

Elementi suggestivi per una natura secondaria dell'emorragia sono l'aspetto disomogeneo della lesione, la presenza di lesioni multiple, il coinvolgimento della corteccia e l'occorrenza di edema precoce nelle prime ore.

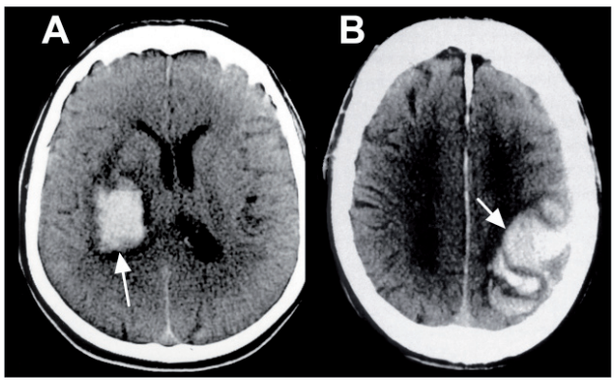


Fig. 13. TC senza mdc. A. Uomo di 62 anni, emorragia cerebrale profonda a sede tipica (nucleo-capsulare sinistra). B. a sede atipica (ematoma parieto-occipitale destro). B. Unomo di 80 anni, emorragia cerebrale lobare a sede atipica (ematoma parieto-occipitale destro).

Poiché in fase acuta eventuali malformazioni vascolari potrebbero rimanere occulte alla TC o RM, la loro ricerca viene solitamente effettuata dopo alcuni giorni.

Alla TC, le malformazioni artero-venose possono apparire come ipo- o iperdensità circoscritte, a volte con calcificazioni, adiacenti alla raccolta ematica, e la somministrazione di contrasto può mettere in evidenza i vasi dilatati.

In ogni caso, l'esame d'elezione per confermare la presenza di una malformazione artero-venosa è l'angiografia. Gli angiomi venosi, più facilmente evidenziabili alla TC con contrasto, all'esame angiografico sono visualizzati nella fase venosa.

Per contro, i cavernomi e le teleangectasie capillari sono malformazioni a basso flusso che non vengono opacizzate dal mezzo di contrasto né alla TC né all'angiografia. In questi casi, la RM rappresenta l'esame di elezione, soprattutto per i cavernomi, poiché le teleangectasie capillari possono sfuggire a causa delle loro piccole dimensioni.

L'utilità dell'esame del liquor, sola indagine disponibile in epoca pre-TC, è molto limitata per la diagnosi differenziale tra emorragia ed ischemia, poiché il liquor può rimanere limpido nelle emorragie senza invasione ventricolare, o risultare ematico nelle lesioni ischemiche evolventi in un infarcimento emorragico. La rachicentesi deve quindi essere evitata, considerando anche il rischio di incuneamento che essa comporta. .

Nessun criterio clinico permette di differenziare in modo soddisfacente un'emorragia intracerebrale da un'ischemia cerebrale focale.

La comparsa improvvisa di una emiplegia associata a cefalea violenta, vomito, devazione dello sguardo e del capo controlaterale e soprattutto turbe della coscienza ingravescenti suggeriscono un'emorragia profonda, anche se un quadro simile può essere causato dall'occlusione massiva dell'arteria cerebrale media.

D'altra parte, un deficit neurologico lieve o tendente alla regressione, abituale espressione di un'ischemia, può essere provocato da una una piccola emorragia localizzata nella sostanza bianca o, più raramente, nei nuclei della base. Come è già stato detto, in fase acuta solo la TC permette di stabilire se si tratta di una lesione ischemica o emorragica.

Prognosi

In passato, quando la diagnosi era autoptica o clinica, l'emorragia intracerebrale è stata considerata sinonimo di decesso o di esiti gravi. Numerosi studi sulla popolazione generale registravano tassi di mortalità superiori al 50%.

L'avvento delle neuroimmagine ha modificato la prognosi, permettendo la diagnosi corretta di numerose emorragie cerebrali di piccole dimensioni, a prognosi benigna, in cui, precedentemente, la diagnosi non veniva correttamente posta.

Ciononostante, l'emorragia intracerebrale rimane una malattia ad alto tasso di mortalità e disabilità residua.

Circa il 30% dei soggetti muore entro un mese dall'esordio; metà dei decessi si verifica durante i primi giorni (sanguinamenti più massivi) ed è riferibile a cause neurologiche (deterioramento rostro-caudale); la restante metà è legata alle complicazioni infettive, cardiache, respiratorie, frequenti nei malati più gravemente colpiti ed avviene più tardivamente (tra il 10° e 30° giorno).

La recidiva è rara in caso di emorragia primaria, più frequente in caso di emorragia secondaria, specie se la causa è una malformazione vascolare.

Lo stato di coscienza e l'estensione della lesione all'esordio e l'espansione dell'emorragia nel tempo sono i più affidabili predittori di mortalità o di invalidità grave (Broderick et al, 2006). A parità di stato di coscienza e di dimensioni della lesione, l'invasione ventricolare sembra essere associata ad una peggiore evoluzione; mentre la sede della lesione non rappresenta un valore predittivo indipendente.

Terapia dell'emorragia cerebrale

Consiste nell'applicare i presidi terapeutici descritti nel paragrafo del trattamento comune a tutti gli ictus acuti. A differenza dell'ictus ischemico, però, l'ipertensione arteriosa va trattata in maniera più aggressiva.

In caso di alterazione della coagulazione indotta da terapia dicumarolica, va somministrata vitamina K per via parenterale e, eventualmente plasma fresco o concentrati di fattore VII.

Se l'emorragia si manifesta in corso di trombolisi, occorre interrompere l'infusione del farmaco, sospendere gli antiaggreganti e somministrare plasma fresco o sangue in toto, o concentrati di piastrine.

La terapia chirurgica si propone essenzialmente di drenare le emorragie di maggiori dimensioni che causano effetto massa. Varie tecniche sono utilizzate: approccio craniotomico diretto transcorticale; aspirazione con ago-cannula inserita manualmente o con tecnica stereotassica, intervento endoscopico, rimozione del coagulo mediante puntura stereotassica e lavaggio con urochinasi o rtPA. L'approccio neurochirurgico ha una solida base razionale, incentrata sui benefici che possono derivare dalla riduzione della pressione intracranica in generale e dall'eliminazione dell'effetto compressivo esercitato dalla lesione emorragica sul tessuto sano.

Occorre però ricordare che le emorragie di dimensioni relativamente modeste hanno un'evoluzione spontanea favorevole in termini di sopravvivenza ed invalidità e che gli ematomi lobari da angiopatia amiloide spesso spesso sono multicentrici e recidivano in seguito al trauma chirurgico per l'intrinseca fragilità vascolare.

In linea di massima si può affermare che le emorragie piccole (volume inferiore a 10 ml) non vanno operate, e che le emorragie di grandi dimensioni associate ad alterazione della coscienza hanno prognosi infausta anche se operate.

Le emorragie intracerebellari di diametro superiore a 3 cm o in presenza di segni di compressione tronco-encefalica rappresentano una precisa indicazione per un tempestivo drenaggio chirurgico, e lo stesso vale per le emorragie lobari di vaste dimensioni (volume ≥ 50 ml) occorrenti in soggetti non anziani in condizioni di progressivo peggioramento clinico.

Negli altri casi non vi sono precise indicazioni, anche perché mancano studi controllati randomizzati, peraltro molto difficili da organizzare in considerazione delle caratteristiche di estrema gravità ed acuzie della patologia (Broderik et al., 1999).

Lo studio STICH (Mendelow et al., 2005) su casi randomizzati di emorragia intracranica a trattamento chirurgico immediato verso trattamento medico (o eventualmente chirurgico non in fase acuta) ha dimostrato una sostanziale eguaglianza di risultati nei due bracci. L'impiego di fattore VII ricombinante i.v (rFVIIa) nell'emorragia intracerebrale, pur dimostrando un effetto emostatico con riduzione volumetrica del versamento, non è risultato correlato con incrementi di sopravvivenza o con miglioramenti degli esiti (Mayer at al., 2008); l'impiego di rFVIIa a dosi alte comporta inoltre un modesto aumento del rischio per eventi cardioischemici minori nei soggetti anziani con aumentato rischio trombo-embolico (Diringer et al., 2010).

EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

L'emorragia subaracnoidea (ESA o SHA, *SubArachnoid Hemorrage*) definisce il versamento di sangue in un qualunque punto degli spazi liquorali subaracnoidei della base, pericefalici, perimidollari e ventricolari.

L'ESA spontanea è solitamente causata da rotture di aneurismi arteriosi congeniti o malformazioni vascolari, ma può avere anche origine traumatica o dipendere da emorragie intraparenchimali estese agli spazi ventricolari (emorragia cerebro-meningea) o provocate

dalla forza lacerante del getto ematico di un aneurismoa fissurato (emorragia meningo-cerebrale).

Epidemiologia

Pur rappresentando solo il 5% di tutti gli eventi cerebrovascolari ictali (8-9.000 nuovi casi all'anno, in Italia), l'ESA è responsabile del 25% delle fatalità causate da ictus di qualunque natura, e costituisce un'emergenza che dev'essere trattata presso Centri di terapia neurointensiva attrezzati per il trattamento endovascolare o chirurgico degli aneurismi. È più frequente nel sesso femminile (3:2).

L'ESA dev'essere considerata una condizione grave: la mortalità globale varia fra il 32–67% [32], ed il 20-30% dei sopravvissuti presenta esiti invalidanti. In un Centro terziario, il 25% circa dei ricoverati muore entro due settimane per complicanze dell'ESA (soprattutto vasospasmo) o per il suo trattamento. Solo una minoranza di soggetti (1/5) riesce a ritornare al proprio stile di vita ed alle precedenti attività.

L'ESA è anche causa di morte improvvisa o rapida: il 20% circa dei soggetti non riesce neppure a raggiungere l'ospedale. Il rischio di morte per ESA, stimato al 12% per le rotture di aneurismi del circolo carotideo, sale al 45% gli aneurismi del circolo posteriore. La morte improvvisa può anche dipendere da aritmie cardiache o da ischemia cerebrale globale con edema diffuso che possono far seguito all'improvviso aumento della pressione intracranica causato dal sanguinamento di un'arteria di calibro maggiore.

Patogenesi

Le cause di ESA sono sinteticamente riportate nella Tab. 18.

Nella maggior parte dei casi (80-85%), l'ESA è causata da rottura di un aneurisma sacculare. La frequenza di riscontro di questa malformazione, assai bassa nei neonati e nei bambini, tende a crescere progressivamente con l'età, con rapporto maschio/femmina di 2:1.

Studi autoptici confermano l'estrema rarità di aneurismi, mentre è stato calcolato che circa il 5% degli individui sviluppa, durante la vita, almeno un aneurisma sacculare, che solo in una minoranza di casi va incontro a rottura (Linn et al., 1996).

Gli aneurismi sacculari si sviluppano in rapporto alla presenza di un difetto della lamina elastica e media delle arterie, anomalia più frequente a livello delle biforcazioni arteriose dei vasi alla base del cranio (circolo Willis. Fig. 13).

Tabella 18. Principali cause di emorragia subaracnoidea.

Congenite (multigeniche):			90%
• ANEURISMI SACCULARI		80%	
– A. COMUNICANTE ANTERIORE	41%		
– A. CAROTIDE INTERNA	31%		
– A. CEREBRALE MEDIA	18%		
– CIRCOLO POSTERIORE	10%		
• Malformazioni artero-venose		10%	
Acquisite			10%
• Fratture craniche traumatiche			
• Aneurismi aterosclerotici e micotici			
• TROMBOSI VENOSE, FISTOLE DURALI			
• ANGIOPATIA AMILOIDE			
• INFEZIONI			
• DISCRASIE EMATICHE			
• NEOPLASIE (ANGIOMI)			
• DISPLASIA FIBROMUSCOLARE			
• VASCULITI			
• MOYA-MOYA			

Una serie di fattori ereditari (malattie del connettivo, come la sindrome di Ehlers-Danlos, la displasia fibromuscolare, la malattia di Marfan e la deficienza di α1-tripsina; il rene policistico; la coartazione aortica) e acquisiti (ipertensione, fumo, abuso etilico, aterosclerosi) facilitano lo sviluppo e la rottura dell'aneurisma.

Il sangue fuoriuscito nello spazio subaracnoideo tende a depositarsi, a coagulare e lisare nelle cisterne o tra le fessure dello spazio subaracnoideo della base.

Nel 25% dei casi gli aneurismi sono multipli e la localizzazione preferenziale è nel circolo anteriore a

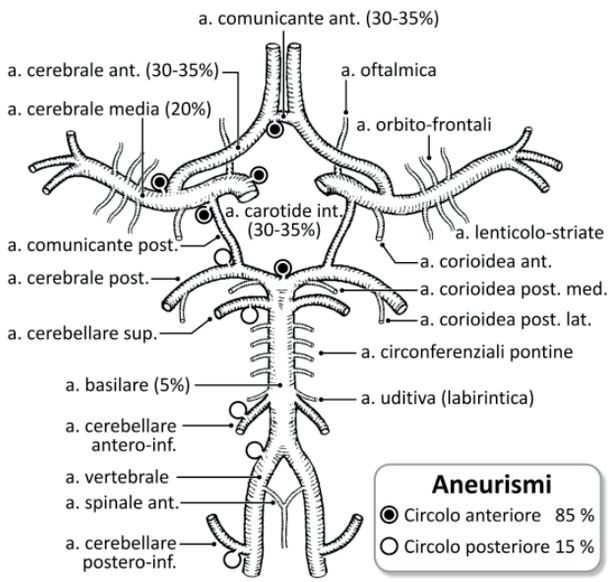


Fig. 14. Sede e frequenza percentuale degli aneurismi malformativi del circolo cerebrale.

livello della biforcazione dei grossi tronchi arteriosi intracranici o delle diramazioni del poligono del Willis (Fig. 14).

Gli aneurismi micotici si formano nelle diramazioni più distali delle arterie intracraniche e quindi la loro rottura causa più frequentemente emorragie a livello della corteccia cerebrale o cerebellare; quelli aterosclerotici (noti anche come dolicoectasici), hanno preferenziale sede vertebro-basilare e raramente causano ESA, mentre quelli neoplastici, rari, sono solitamente secondari ad invasione della parete arteriosa da parte di emboli originati da un mixoma atriale.

Gli aneurismi possono aumentare di dimensioni prima della rottura, causando talora sintomi compressivi. Sono ad alto rischio di rottura gli aneurismi con diametri compresi fra 5 e 7 mm.

Cause scatenanti possono essere gli sforzi fisici, o qualsiasi condizione che provochi un aumento improvviso della pressione arteriosa, sebbene non di rado l'ESA si verifichi senza cause apparenti.

Nel 15% circa dei casi le indagini neuroradiologiche non riescono ad evidenzare la sede del sanguinamento e l'origine dell'ESA rimane sconosciuta.

Sintomatologia

Gli aneurismi intracranici possono rimanere silenti tutta la vita, oppure svelarsi con la compressione di strutture adiacenti, o manifestarsi improvvisamente con una ESA. A volte si tratta di piccoli sanguinamenti che preludono la rottura completa ("emorragie sentinella"), ma possono essere talmente discreti da passare inosservati. Ne consegue che le cefalee violente ed improvvise che insorgono per la prima volta in età adulta devono sempre destare sospetto.

Fig. 14. TC senza mdc. Uomo di 88 anni, emorragia subaracnoidea da versamento ematico nelle cisterne optochiasmatica di sinistra e pretroncale (prepontina) paramediana sinistra.

Per quanto riguarda la possibile compressione di strutture adiacenti, gli aneurismi dell'a. comunicante posteriore possono causare compressione del III n. cranico causando oftalmoparesi ipsilaterale, dapprima solo intrinseca (midriasi paralitica) quindi anche estrinseca (diplopia, ptosi palpebrale), accompagnata da episodi ripetuti di dolore di intensità crescente in regione sopracciliare o retroauricolare; gli aneurismi dell'a. carotide interna intracavernosa paralisi del VI isolata o nell'ambito di una sindrome cavernosa; gli dell'a. carotide interna sovraclinoidea compressione del nervo ottico o del chiasma, con alterazioni del campo visivo.

Al momento della rottura aneurismatica, talora favorita da sforzi (Valsalva), si manifesta una cefalea intensa con dolore acuto e lancinante a tutto il capo, tipicamente (ma non sempre) localizzato alla nuca ("colpo di pugnale rachideo").

Tale dolore s'accompagna a nausea e vomito a getto e persiste per molti giorni, costringendo il malato a letto. Rigidità nucale e papilla da stasi sono segni frequenti, ma possono comparire anche tardivamente. A volte, nelle prime ore, possono manifestarsi crisi epilettiche focali o generalizzate. La comparsa di disturbi della coscienza è sempre di valore prognostico sfavorevole.

Nelle prime tre settimane dopo la rottura dell'aneurisma, il rischio di complicazioni cerebrali, come il vasospasmo, il risanguinamento e l'idrocefalo è molto elevato. Anche le complicanze mediche generali sono relativamente frequenti.

Risanguinamento

È la complicanza più temibile, essendo la mortalità in questi casi radddoppiata, ed il suo rischio è del 2-3% durante le prime 24 ore per scendere all'1-2% al giorno durante il primo mese ed al 2% annuo dopo 3 mesi dalla prima emorragia.

Vasospasmo

È un fenomeno che si manifesta a distanza di decine di ore/1-3 giorni dal sanguinamento nelle arterie della base cranica, causato dalla presenza nello spazio subaracnoideo ed attorno ai vasi di potenti fattori vasocostrittori, primariamente endotelina-1 e prodotti di degradazione del sangue. Il vasospasmo si verifica mediamente in 1 caso su 2, può essere diffuso a tutto il circolo del Willis, segmentario, o circoscritto alla parete adiacente all'aneurisma.

Nel 30% dei casi il vasospasmo causa un infarto cerebrale di dimensioni, localizzazione e sintomatologia assai variabili, costituendo un grosso problema tutt'ora privo di soluzioni farmacologiche che condiziona sia le modalità che i tempi di un trattamento neurochirurgico o endovascolare dell'aneurisma.

Idrocefalo

Può insorgere come complicanza precoce (entro le prime 72 ore) manifestandosi come idrocefalo ostruttivo (20-30% dei casi), o tardiva (20% dei casi) sviluppandosi come forma comunicante simile all'idrocefalo normoteso (v. 1° Vol., Cap. 8 Circolazione Liquorale).

Le complicazioni mediche generali sono del tutto analoghe a quelle che colpiscono gli altri malati con ictus e in particolare complicazioni cardiologiche, come aritmie, segni ECG di danno miocardico di tipo ischemico ed episodi di edema polmonare non cardiogeno.

Questi quadri appaiono riferibili ad uno uno squilibrio del sistema autonomico secondario a sofferenza ipotalamica, analogamente a quanto si ipotizza per la genesi delle ipertemie non infettive e della sindrome da iposodiemia con emoconcentrazione.

Diagnosi

Il primo accertamento da effettuare in caso di sospetta ESA è la TC cerebrale senza mezzo di contrasto, che dimostra, abitualmente, iperdensità nello spazio subaracnoideo e negli spazi cisternali prossimi alla sede dell'aneurisma (Fig. 15) .

Se il versamento è esiguo e la TC e la RM T2-FLAIR risultano negative, la diagnosi deve avvalersi dell'esame liquorale, che dimostra un liquor ematico, xantocromico dopo centrifugazione, con un elevato numero di emazie. Durante le prime 12 ore dopo il sanguinamento, l'esame liquorale può risultare falsamente negativo, se non è effettuata la ricerca di pigmenti emoglobinici in spettofotometria: la negatività dei questo reperto e della TC e RM rendono altamente improbabile l'ipotesi di una pregressa ESA.

L'angiografia digitale sottrattiva dei vasi cerebrali è l'unico esame in grado di dare adeguate informazioni su morfologia, sede e rapporti dell'aneurisma con le strutture circostanti, e rappresenta l'indispensabile complemento di un eventuale trattamento chirurgico sulla base dei dei reperti preliminari angio-RM o angio-TC.

La diagnosi strumentale di vasospasmo può avvalersi eco-Color Doppler transcranico, da ripetersi a intervalli regolari durante le prime due-tre settimane dal sanguinamento in tutti i soggetti per controllare l'eventuale insorgenza di vasospasmo .

Prognosi

Varia a seconda della natura e dell'entità del sanguinamento, della gravità del quadro clinico e delle complicanze. Sulla base di questi dati, Hunt ed Hess hanno proposto una scala di valutazione che viene sempre utilizzata, insieme con i dati strumentali, per valutare la strategia terapeutica più appropriata (Tab. 19).

La mortalità pre-ospedaliera s'aggira sul 15%, che si somma ad un altro 10% nelle prime 24 ore dopo il ricovero, portando la mortalità precoce al 25% (Schievink et al., 1995); fra i sopravvissuti, un terzo circa decede nei successivi tre mesi; la mortalità a tre mesi supera perciò il 50%, anche se tende nel tempo a diminuire progressivamente, in relazione ai miglioramenti nell'assistenza e nella cura della malattia.

Il 50% circa dei sopravvissuti perde l'autosufficienza. La frequenza di risanguinamento tardivo nei soggetti sopravvissuti non operati è di circa 3,5% all'anno.

Terapia

Può essere chirurgica, endovascolare e medica.

Terapia chirurgica

Il "*clipping*" del colletto dell'aneurisma è il trattamento di elezione, dato che è in grado di arrestare l'emorragia, prevenire il risanguinamento, ridurre il rischio a medio termine di vasospasmo e ridurne l'estensione. Per tale motivo è da effettuarsi al più presto, non appena le condizioni del malato lo consentano, compatibilmente con le limitazioni imposte dal rischio di vasospasmo post-emorragico.

L'intervento precoce (entro 3 giorni dal primo sanguinamento) è raccomandato in tutti i casi senza disturbi della coscienza (grado I-II della scala di Hunt e Hess) e senza segni di vasospasmo, mentre nei casi con grado III-IV-V di Hunt e Hess è considerato da molti troppo rischioso (Drake, 1981), da altri invece ritenuto utile (Suzuki et al., 1978; Sano e Saito, 1980).

Tabella 19. Scala di Hunt e Hess.

Grado	Condizione neurologica
I	Assenza di sintomi
II	Cefalea intensa o segni meningei in assenza di segni neurologici (fatta esclusione di paralisi di nervi cranici)
III	Lieve disturbo di coscienza o lievi deficit neurologici
IV	Lieve disturbo di coscienza e emiparesi di entità medio-grave
V	Coma ed atteggiamento in decerebrazione

Trattamento endovascolare

L'inserimento per via endoarteriosa radioguidata di spirali metalliche (Guglielmi et al., 1991 e 1992) capaci di embolizzare ed occludere gli aneurismi sacculari e le malformazioni artero-venose cerebrali fissurati e causa di ESA *(coiling)* si è da tempo imposta come tecnica alternativa all'intervento di *clipping,* specie in caso di malformazioni multiple o di localizzazioni altrimenti non accessibili, eliminando l'impatto di un intervento neurochirurgico a cielo aperto.

Tuttavia, pur risultando entrambi gli approcci validi, in studi controllati ciascuno di essi ha dimostrato vantaggi e limitazioni rispetto all'altro, riguardanti l'accessibilità della malformazione, il rischio immediato e di risanguinamento a distanza di tmepo, le complicanze, il miglioramento a lungo termine e la necessità di periodici controlli.

Il vasto trial internazionale ISAT su 2143 soggetti con aneurismi intracranici fissurati suscettibili di entrambi i trattamenti ha dimostrato che il *coiling* si associa a maggiore probabilità di sopravvivenza indipendente ad 1 anno, con benefici che perdurano per almeno 7 anni, di fronte ad un rischio di risanguinamento basso per entrambe le procedure, ma più alto per il *coiling* rispetto al *clipping* (Molyneux et al., 2005; van der Schaaf et al., 2005). Tuttavia, un recente studio sul trattamento degli aneurismi nel territorio dell'a. cerebrale media ha dimostrato una certa superiorità del *clipping* microchirurgico in termini di morbilità, mortalità e deficit neurologici residui (Steklacova et al, 2016).

La decisione sul trattamento da adottare, quindi, richiede la stretta collaborazione fra il *team* neuroradiologico interventista e quello neurochirurgico per valutare i vantaggi di ciascun approccio e scegliere quello più idoneo in ogni singolo caso.

Prevenzione del risanguinamento

Nei nei casi in cui i precedenti interventi non siano applicabili sono stati proposti, essendo alto il rischio di una nuova emorragia, numerosi trattamenti alternativi di incerta efficacia. Sono ormai in disuso le terapie procoagulanti (come la Vit. K) e gli anti-fibrinolitici che sembrano favorire il vasospasmo. Possono essere consigliati presidi di carattere generale, come l'assoluto riposo a letto ed il monitoraggio della pressione arteriosa.

Prevenzione e trattamento del vasospasmo e dell'ischemia cerebrale

Nessun trattamento si è dimostrato in grado di prevenire o contrastare il vasospasmo. Sono in corso di sperimentazione tentativi terapeutici basati sull'angioplastica transluminale o sulla rimozione, in sede operatoria, del sangue subaracnoideo per aspirazione o mediante lavaggi con trombolitici, ma i risultati ottenuti sono ancora controversi.

L'*American Heart Association*, raccomanda comunque, in caso di vasospasmo, il trattamento con emodiluizione, ipertensione ed ipervolemia in associazione, sebbene sottolinei la necessità di agire con particolare cautela nei malati non ancora sottoposti ad intervento chirurgico.

L'emodiluizione deve portare l'ematocrito vicino al 35%; l'aumento indotto della PA sistemica deve essere contenuto al di sotto di 160 mmHg nei soggetti non ancora sottoposti ad intervento chirurgico, mentre la pressione massima può giungere fino a 240 mmHg nei casi già operati; per ciò che riguarda l'ipervolemia, si deve avere cura di mantenere la pressione venosa centrale tra 5-18 mm Hg. Per prevenire il danno ischemico secondario è stato riconosciuta l'utilità del calcio-antagonista nimodipina (360 mg/p.o./die per 21 gg, Pickard et al., 1989).

Drenaggio dell'idrocefalo

I casi con idrocefalo ostruttivo acuto vengono sottoposti a ventricolostomia, nonostante i rischi di infezione e di risanguinamento. Nei casi con idrocefalo comunicante sintomatico viene praticato il drenaggio ventricolo-peritoneale, ma non sempre con esito positivo.

Terapia delle complicanze generali

Il malato con ESA è spesso colpito da complicanze di ordine medico che ne mettono a rischio la sopravvivenza ed in particolare:

- iponatriemia (spesso erroneamente attribuita a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) dovuta abitualmente ad eccesso di perdita urinaria di sodio con alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico. L'iponatriemia va corretta, se inferiore a 125 mmol/L, mediante un apporto supplementare di sodio per via orale o i.v.
- disturbi del ritmo cardiaco, sotto forma di alterazioni del tratto S-T e allungamento del tratto Q-T. La fibrillazione ventricolare e la torsione di punta sono le forme più gravi, fortunatamente rare. È stato consigliato l'uso di β-bloccanti.
- edema polmonare neurogeno (10% dei soggetti con ESA). Va trattato con decubito semi-ortopnoico, ossigenoterapia (maschera Venturi), diuretici (furosemide) e nitroderivati vasodilatatori.

ENCEFALOPATIA IPERTENSIVA E LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIORE

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Tale sindrome, inizialmente denominata PLES (*Posterior Leukoencephalopathy Syndrome,* Hinchey et al., 1996) e quindi PRES (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome,* Fugata e Rabinstein, 2015), è caratterizzata da un marcato e diffuso edema cerebrale

vasogenico bilaterale, nettamente prevalente nelle regioni parieto-occipitali, per danno della barriera ematoencefalica e perdita dell'autoregolazione.

Bruschi e ripetuti sbalzi pressori spesso precedono o accompagnano il danno endoteliale, ma il fatto che nel 50 % dei casi la PRES si manifesti in corso di patologie autoimmuni, sotto trattamenti immunosoppressivi e possa anche insorgere in soggetti ipotesi, suggerisce, almeno in tali circostanze, una sua probabile origine citotossica anziché ipertensiva.

L'encefalopatia si manifesta in maniera acuta (ore) o subacuta (giorni) con disturbi dello stato di coscienza (delirium, stupor), crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche (65-75%), più raramente con uno stato di male epilettico e cefalea sorda, diffusa ad esordio graduale. Comuni sono i disturbi visivi (perdita del visus, deficit campimetrici, cecità corticale o allucinazioni), mentre solo il 5-15% dei casi presenta anche un'emiparesi o un'afasia.

Un esordio violento simil-esplosivo *(thunderclap)*, suggerisce invece un'ESA o una sindrome da vasocostrizione cerebrale da esplorare angiograficamente.

Il coinvolgimento del midollo spinale è possibile, ma assai raro (Fugate e Rabinstein, 2015).

SINDROME DA VASOCOSTRIZIONE CEREBRALE REVERSIBILE (RVCS)

Si manifesta prevalentemente nella quarta decade di vita ed esordisce tipicamente con un'improvvisa grave e violenta cefalea che raggiunge il suo picco in meno di un minuto, simile a quella di un'emorragia subaracnoidea o di una cefalea thunderclap.

La cefalea può rimanere isolata e regredire nel giro di ore o giorni risolvendosi spontaneamente entro 3 mesi, oppure complicarsi con la sintomatologia di una PRES (v. sopra), con TIA o ictus ischemici e comportare reperti di piccoli versamenti ematici subaracnoidei limitati a solchi corticali, o anche parechimali profondi, con esiti deficitari permanenti nel 10% circa dei casi.

Nel 60% dei casi la RVCS è secondaria ad differenti cause, fra cui l'uso di farmaci o sostanze d'abuso vasoattive o a condizioni simili a quelle descritte per la PRES (Albano et al., 2011; Mehdi e Hajj-Ali , 2014; Calic et al., 2015). Le neuroimmagini angiografiche dimostrano in fase cuta vasocostrizioni segmentali multifocali delle arterie cerebrali, non assimilabili al vasospasmo che può manifestarsi in seguito a sanguinamento aneurismatico (in media dopo 4 giorni).

Terapia

Il trattamento consiste nella sospensione di ogni possibie causa farmacologica, tossica, dismetabolica o immunoppressiva e nella prudente riduzione dei valori pressori, cercando soprattutto la loro stabilizzazione su livelli normali mediante l'uso di calcioantagonisti diidropiridinici (nimodipina i.v.), β-bloccanti i.v. o ACE-inibitori per via sublinguale.

È molto importante che la riduzione dei valori pressori avvenga gradualmente nel corso di alcune ore, poiché, in ipertesi cronici, con limite inferiore di autoregolazione cerebrale più elevato della norma, un abbassamento brusco della pressione arteriosa può causare di un'importante ischemia cerebrale ed oculare.

In caso di crisi epilettiche è ovviamente fondamentale il loro controllo farmacologico, da protrarre fino a risoluzione del quadro clinico, ed eventualmente da proseguire qualora ne sussista la necessità.

PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE VENOSA

Trombosi venose cerebrali

Si distinguono rare forme primarie o idiopatiche e più frequenti forme secondarie a diverse situazioni patologiche o fisiologiche accomunate abitualmente da una esagerata tendenza coagulativa ematica. Le trombosi venose cerebrali secondarie possono essere dovute o associate ad una serie di fattori causali o predisponenti (Tab. 20).

Nella pratica clinica è frequente osservare la concomitanza di più di uno dei fattori predisponenti o causali nel singolo soggetto affetto, per esempio puerperio e fattore V di Leiden, oppure uso di contraccettivi orali e deficit di proteina S o di antitrombina III (Martinelli et al., 1996; Bousser e Kittner, 2000).

L'origine infettiva è ancora la più frequente nei paesi in via di sviluppo. La diffusione avviene generalmente per contiguità, attraverso un'osteite, meno frequentemente per via ematica e nel contesto di una meningite

Tabella 20. Situazioni in cui può svilupparsi una trombosi venosa cerebrale.

Gravidanza
Puerperio
Interventi chirurgici
Uso di contraccettivi orali
Traumi cranici
Tumori (meningiomi, tumori maligni, metastasi)
Malnutrizione e disidratazione (trombosi marantiche)
Infezioni con tromboflebite (batteriche, fungine)
Emopatie (policitemia, leucemie, piastrinosi, drepanocitosi)
Coagulazione intravascolare disseminata
Malattia di Behçet
Sindromi paraneoplastica con stato ipercoagulativo
Trombofilie ereditarie o acquisite

suppurativa, o di un empiema extra- o subdurale o di un ascesso cerebrale. Talvolta un trauma cranio-facciale o persino un intervento neurochirurgico possono favorire l'ingresso di germi piogeni, in genere stafilococchi e streptococchi. Meno frequente è una diffusione settica a partire da un focolaio suppurativo a distanza, ma ultimamente le infezioni da HIV e da citomegalovirus stanno assumendo sempre maggior importanza.

Al contrario, nei paesi industrializzati, la trombosi è più frequentemente asettica e può conseguire a tutte quelle condizioni chirurgiche, ostetrico-ginecologiche e mediche notoriamente connesse con lo sviluppo di una trombosi venosa profonda.

Un rischio particolare è rappresentato dal periodo postoperatorio e dal puerperio, caratterizzati da trombocitemia ed iperfibrinogenemia. L'uso degli anticoncezionali estro-progestinici è ancora più frequentemente chiamato in causa. Fra le malattie sistemiche vanno considerate soprattutto le neoplasie maligne accompagnate da importante iperfibrinogenemia, le malattie del connettivo, i disturbi ematologici (policitemia, anemia falciforme, trombocitemia essenziale, emoglobinuria parossistica notturna), le patologie della coagulazione (acquisite o ereditarie) e tutte le condizioni che determinano grave disidratazione.

L'eziologia rimane indefinita nel 25-35% dei casi anche se, talvolta, la causa di trombosi venose definite idiopatiche si rende manifesta solo dopo alcuni mesi.

La sintomatologia si instaura con una rapidità che può evolvere nell'arco di ore o giorni. La cefalea è quasi sempre presente, osservandosi nel 95% dei casi (de Bruijn et al. 2001) e può raramente essere l'unico sintomo di una trombosi venosa cerebrale (Cumurciuc et al., 2005).

La diagnosi andrà pertanto considerata in tutti i casi di cefalea cronica o subacuta di recente insorgenza, naturalmente in alternativa a cause più frequenti come la cefalea tensiva o la sinusite. Crisi epilettiche, deficit motori focali e ipertensione intracranica si osservano nella metà dei casi, così come non infrequente è l'esordio con alterazioni cognitivo-comportamentali o dello stato di coscienza (rallentamento psicomotorio, stupor, delirium, von Mering et al., 2003). Il coma si osserva in circa il 15% dei casi e ha un significato prognostico particolarmente sfavorevole (de Bruijn et al., 2001).

Nei casi più lievi la sintomatologia può limitarsi a un quadro di ipertensione intracranica, con cefalea diffusa di tipo gravativo più o meno intensa talvolta associata a vomito ed eventualmente a paralisi del VI nervo cranico.

In generale quindi, la trombosi dei seni venosi cerebrali deve essere sospettata in tutti i casi in cui si osservino senza adeguata spiegazione sintomi neurologici di recente e nuova insorgenza come cefalea subacuta o cronica, crisi epilettiche, deficit focoli, ipertensione intracranica o alterazioni dello stato mentale ad evoluzione relativamente rapida. I sintomi focali, che spesso si instaurano in maniera graduale, impongono una diagnosi differenziale nei confronti di tumori, encefaliti ed ascessi cerebrali, a cui, peraltro, le trombosi venose di origine infettiva possono essere sintomatologicamente associate.

Trombosi del seno sagittale superiore

Si manifesta con crisi epilettiche, deficit sensitivo-motorio generalmente ad un arto inferiore, più raramente ad entrambi, emianopsia laterale omonima, afasia, paralisi coniugata dello sguardo, incontinenza sfinterica, stato confusionale e coma di varia gravità.

I segni focali sono riferibili ad un'estensione della trombosi alle vene cerebrali superiori con conseguente infarto venoso, caratterizzato da edema, marcata stasi venosa e infarcimento ematico parenchimale.

Trombosi del seno trasverso

Può essere causata da una tromboflebite, oggi meno frequente grazie agli antibiotici, conseguente alla riacutizzazione di una otite o di una mastoidite cronica.

Si manifesta con un dolore auricolare o mastoideo seguito da una sindrome del forame giugulare (deficit dei nervi IX, X, XI) per diffusione del processo infiammatorio al bulbo giugulare.

Trombosi del seno cavernoso

Si manifesta con chemosi congiuntivale ed iniezione pericheratica, proptosi, edema della palpebra ipsilaterale e talvolta papilledema ipsilaterali rispetto al seno interessato per ostruzione delle vene oftalmiche.

Si può osservare riduzione del visus per ostruzione delle vene retiniche e conseguenti emorragie della retina. Il coinvolgimento dei nervi cranici che decorrono nella parete durale laterale del seno (III, IV e le prime due branche del V) o al suo interno (VI) si manifestano che con ptosi palpebrale, deficit della motilità oculare, dolore ed ipoestesia orbito-frontale (v. 1° Vol., Cap. 5 Funzioni dei Nervi Cranici e Cap. 13, Neuroradiologia). La trombosi può diffondere al seno cavernoso controlaterale ed anche causare stenosi dell'a. carotide interna intracavernosa.

Diagnosi

Nei casi di trombosi asettica, gli esami bioumorali sono in genere negativi. La pressione liquorale può risultare normale o aumentata (oltre a 20 cm H_2O), così come il liquor, in cui talvolta può osservarsi una lieve ipercitosi ed iperproteinorrachia. Nei casi di origine infettiva, invece, sono presenti segni indicativi del processo settico con leucocitosi neutrofila, velocità di sedimentazione elevata, marcata pleiocitosi liquorale e febbre di tipo settico.

A differenza di quanto avviene nella trombosi venosa periferica, in quella dei seni venosi cerebrali il dosaggio del D-dimero può risultare spesso normale (Crassard et al., 2005).

La TC può essere del tutto normale, soprattutto nei casi che si manifestano con semplice ipertensione intracranica, oppure può evidenziare le seguenti alterazioni (Mullins et al., 2004):

- ipodensità diffusa della sostanza bianca dovuta all'edema cerebrale;
- aree ipodense mono- o bilaterali indicative di zone infartuali emorragiche nel 50% dei casi, generalmente sottocorticali per trombosi del seno sagittale superiore, meno frequentemente nei nuclei della base per trombosi delle vene profonde;
- emorragie parenchimali, a volte anche con invasione ventricolare, causate dall'ostacolato deflusso venoso e dal conseguente danno vascolare. In rari casi può coesistere un'emorragia subaracnoidea;
- Iperdensità spontanea di un seno venoso riferibile a un trombo fresco occludente, con una sua mancata impregnazione dopo mezzo di contrasto.

In particolare, l'area triangolare della confluente o torculare di Erofilo può presentarsi alla TC come un'area spontaneamente iperdensa occupata dal trombo (segno del "delta pieno"), che dopo contrasto appare relativamente ipodensa per mancata opacizzazione del trombo rispetto alle vene collaterali decorrenti nella parete del seno (segno del "delta vuoto").L'angio-RM con studio della fase venosa rimane comunque l'esame di scelta, ed ha ormai quasi del tutto sostituito l'angiografia tradizionale, potendo dimostrare la presenza di una trombosi anche senza uso di mezzo di contrasto attraverso la mancanza del cosiddetto effetto "vuoto" da flusso ematico nel seno colpito.

L'uso del mezzo di contrasto evidenzia il mancato riempimento del seno venoso ostruito.

Terapia

Comprende l'impego di anticoagulanti per via sistemica per ricanalizzare il seno ostruito o quanto meno bloccare l'estensione del trombo, di antibiotici ed eventualmente di antiepilettici.

Terapia anticoagulante

Si può usare sia l'eparina non frazionata i.v., sia quella a basso peso molecolare ad alte dosi (Stam et al., 2002).

Al momento, mancano evidenze definitive sull'efficacia dell'eparina nella trombosi dei seni venosi, anche se quelle disponibili sono molto favorevoli in questo senso, giustificando linee-guida specifiche che consigliano il trattamento anticoagulante.

La terapia eparinica può essere iniziata anche se alla TC sono evidenti immagini di emorragia, ma va poi sostituita da anticoagulanti orali (dicumarolici) da proseguire per alcuni mesi per evitare recidive, e se alla loro sospensione fa seguito un peggioramento clinico, il trattamento va nuovamente iniziato e poi continuato a tempo indefinito. Anche in questo caso valgono le considerazioni già espresse per i NOAC.

Il trattamento fibrinolitico locoregionale per ricanalizzare il seno occluso deve ancora essere universalmente accettato, poiché pur sembrando ragionevolmente sicuro, la sua efficacia non è ancora stata definitivamente dimostrata (Canhao et al. 2003; Ciccone et al., 2004).

Terapia antibiotica

È richiesta nei casi di origine settica, possibilmente sulla base dell'antibiogramma, unitamente alla bonifica del focolaio infettivo di partenza (qualora si riesca ad identificare e trattare).

Crisi epilettiche

Richiedono tassativamente l'inizio di un trattamento con farmaci antiepilettici, la cui necessità, a condizioni cliniche definitivamente stabilizzate, va periodicamente ed accuratamente verificata nel tempo.

Prognosi

La mortalità varia fra il 7%-10% e nel 15-25% dei casi residua un'invalidità permanente. Fra gli indici prognostici negativi vanno considerati la rapidità di evoluzione della trombosi, la presenza di coma o di sintomi focali, la topografia delle strutture venose interessate, con il massimo rischio connesso alla trombosi delle vene cerebrali profonde e di quelle cerebellari.

Anche la natura dell'eventuale malattia sistemica sottostante ha un significato prognostico, l'evoluzione peggiore essendo registrata nei malati affetti da empiema subdurale, ascesso cerebrale, emoglobinuria parossisitica notturna o lupus eritematoso sistemico in fase terminale.

PATOLOGIA VASCOLARE MIDOLLARE

Sindromi da ischemia midollare acuta

Patogenesi

L'ischemia midollare è di solito causata da un'occlusione di una arteria radicolo-midollare. Queste rara-

mente sono interessate da processi trombotici di origine arteriosclerotica. Più frequentemente si occludono a seguito di processi patologici a carico delle grosse arterie da cui originano.

Le arterie radicolo-midollari toraciche e l'arteria di radicolare magna di Adamkievicz (L1-L2) possono essere occluse alla loro origine da placche aterosclerotiche, da trombosi o da dissecazione dell'aorta toracica o lombare, oppure escluse dalla circolazione per clamp dell'aorta toracica durante interventi di chirurgia vascolare, con alto rischio di ictus midollari, specie nei metameri toracici, meno vascolarizzati e forniti di circoli di compenso.

Il monitoraggio dei potenziali evocati sensitivi o motori permette di avvertire l'insorgenza di eventuali ischemie midollari critiche nel corso dell'intervento. Parimenti, il midollo specie nella regione toracica (che, come si è detto, è meno riccamente vascolarizzata di quelle cervicale e lombare) può essere sede di ischemia e rammollimento a seguito di grave e prolungata ipotensione arteriosa sistemica.

Altre cause di ictus midollare comprendono embolie sia a partenza dal cuore, sia formate da materiale fibro-cartilagineo a partenza dai dischi intervertebrali, la cui patogenesi non è chiara, e può essere comunque indipendente dall'esistenza di ernie discali.

Nella malattia da decompressione, gli emboli sono formati da bolle di gas intravasali che si sviluppano dal gas in eccesso inalato e disciolto nel sangue nel corso di immersioni a pressioni superiori a quella atmosferica.

La riduzione pressoria che si verifica durante l'emersione libera gas in circolo che può essere espirato solo se la risalita in superficie, cioè la decompressione, è sufficientemente lenta, altrimenti, se avviene troppo rapidamente, forma nel letto circolatorio bolle emboligene di dimensioni tali da occludere le arteriole.

I distretti più colpiti sono le grosse articolazioni, sede di intense artralgie, e il midollo spinale, specie nel tratto toracico.

Sindrome dell'arteria spinale anteriore

L'arteria spinale anteriore vascolarizza i due terzi ventrali del midollo lungo tutta la sua lunghezza.

Nonostante le grandi possibilità di compenso che in linea di principio questa arteria possiede (tanto che è stata paragonata ad una sorta di circolo di Willis spinale) le sue frequenti variazioni anatomiche fanno sì che l'occlusione di una delle grandi arterie radicolo-midollari, o dell'arteria spinale stessa, non sempre possa essere compensata e anzi spesso causi una necrosi del midollo a livello del metamero midollare in cui avviene l'ostruzione.

Ne restano danneggiate le corna anteriori del midollo, la sostanza grigia midollare tranne le corna posteriori, il fascio piramidale, i cordoni antero-laterali del midollo. La sintomatologia clinica è abitualmente bilaterale, insorge in modo ictale o rapidamente ingravescente (nell'arco di una-due ore).

La localizzazione dei sintomi dipende dal livello a cui è avvenuto il rammollimento. I sintomi consistono in:

- dolore all'esordio della sintomatologia, localizzato a seconda del livello della lesione al dorso o all'addome con irradiazione agli arti;
- para o tetraparesi, a seconda del livello di lesione. Le lesioni cervicali possono manifestarsi con una paresi degli arti inferiori che dopo la fase acuta assume caratteri di spasticità (per lesione dei fasci piramidali) associata a paresi degli arti superiori che resta flaccida anche dopo la fase acuta (per lesione delle corna anteriori del midollo). Nelle lesioni lombari la paraparesi può restare flaccida anche dopo la fase acuta, essendo causata da lesione delle corna anteriori;
- anestesia dissociata dei metameri sottostanti la lesione. Sono compromesse le sensibilità termica e dolorifica (per lesione dei cordoni antero-laterali e dei fasci spino-talamici che vi decorrono) mentre sono risparmiate le sensibilità tattili discriminative, profonde e combinate trasportate nei cordoni posteriori del midollo, irrorati dalle arterie spinali posteriori;
- paralisi sfinterica vescicale e rettale, che usualmente dà origine a ritenzione urinaria e fecale.

La prognosi è variabile, e non si può escludere un recupero anche importante.

Sindrome dell'arteria spinale posteriore

Non vi è concordanza sull'esistenza di tale sindrome. In effetti le varianti anatomiche delle arterie spinali posteriori sono tali e tante che non sempre è agevole distinguere queste arterie sul piano anatomico. La sindrome dell'arteria spinale posteriore, così come è classicamente descritta, causa lesione del terzo dorsale del midollo, con lesione dei cordoni posteriori e delle corna posteriori. La localizzazione dei sintomi dipende dal livello a cui è avvenuto il rammollimento. Si osservano:

- dolore all'inizio della sintomatologia come nel caso precedente;
- ipoestesia tattile e propriocettiva nei metameri sottolesionali per lesione dei cordoni posteriori del midollo.
- paraparesi o tetraparesi a seconda del livello di lesione. Poiché come si è visto le vie motorie non sono irrorate da questa arteria, i segni deficitari

motori sono di solito transitori, non essendo causati da necrosi delle strutture corrispondenti, ma da edema perilesionale, e scompaiono con la sua regressione.
- paralisi sfinterica, usualmente causa di ritenzione urinaria e fecale. Anche questo sintomo è usualmente transitorio e riconosce la stessa patogenesi del precedente.

Il decorso è di solito favorevole, residuando abitualmente solo la descritta ipoestesia tattile e propriocettiva.

Altre sindromi midollari ischemiche

Rammollimento centrale a matita

È causato dall'occlusione di una delle arterie perforanti che si staccano dalle arterie radicolo-midollari, e causa un rammollimento della parte centrale della sostanza grigia. In fase acuta si può avere una sindrome come da sezione trasversa del midollo (totale o parziale) a causa della lesione ischemica della sostanza grigia associata a compressione sulle vie lunghe midollari da parte dell'edema citotossico.

Passata la fase acuta, e regredito l'eventuale edema, i sintomi sono simili a quelli della siringomielia, con localizzazione che varia a seconda del livello leso.

Rammollimenti lacunari

Sono secondari ad ostruzione delle piccole arterie intramidollari. Sono rari perché queste arteriole raramente presentano i microateromi e la degenerazione della parete frequenti a livello delle arteriole cerebrali, probabilmente per il fatto che non debbono sopportare gli elevati valori di pressione intravascolare presenti a livello intracranico, nemmeno devono sopportare le alte pressioni intravascolari. In genere sono causati da vasculiti in corso di connettiviti o di neurosifilide.

La sintomatologia varia in rapporto alle sedi colpite, preferenzialmente con sintomi da lesione di vie lunghe, o anche con deficit dei motoneuroni spinali simili a quelli della sclerosi laterale amiotrofica per lesioni lacunari delle corna anteriori.

Claudicatio midollare

È caratterizzata da parestesie,ipoestesia ed ipostenia agli arti inferiori che insorgono solo dopo la deambulazione e scompaiono col riposo.

A differenza della *claudicatio intermittens* delle arteriopatie ostruttive agli arti inferiori, nella claudicatio midollare non vi è dolore. La claudicatio midollare fu inizialmente spiegata da Dejerine con un'ischemia midollare transitoria. Pur non potendosi, almeno in alcuni casi, escludere del tutto questa spiegazione, si tende oggi a considerare questa sindrome non una sindrome vascolare ma piuttosto la conseguenza di una stenosi del canale vertebrale dorso-lombare.

Attacchi ischemici transitori

Analogamente a quanto accade nella circolazione intracranica vi è la possibilità che infarti midollari siano preceduti da TIA.

Infarti da trombosi venosa

L'occlusione di una vena midollare è rara e si osserva in genere in corso di gravi malattie sistemiche o di lesioni occupanti spazio nel canale midollare.

Anatomopatologicamente si osserva un infarcimento emorragico del midollo, causato da anossia stagnante per grave stasi venosa.

La sintomatologia s'instaura nel giro di 1-2 giorni con un iniziale dolore localizzato al torace, all'addome o agli arti inferiori, seguito da una para- tetraparesi rapidamente ingravescente, ipo-anestesia sottolesionale e disturbi sfinterici.

Il liquor può essere normale o mostrare una lieve iperalbuminorrachia. In fase acuta, la TC e soprattutto la RM possono risultare negative (specie se a bassa definizione) o dimostrare un rigonfiamento midollare edematoso in corrispondenza dei metameri lesi che si evidenzia nei giorni successivi, analogamente a quanto avviene negli infarti ischemici intracranici.

La prognosi è generalmente sfavorevole o infausta, anche a causa della patologia abitualmente associata.

Emorragie midollari

Le emorragia intra- e extra-midollari sono prevalentemente di origine traumatica, ma possono anche dipendere da rottura di malformazioni vascolari, da sanguinamenti nell'ambito di neoplasie o di alterazioni coagulative (ad es. emofilia o terapia anticoagulante orale), ma quasi mai sono causate da ipertensione arteriosa, come invece frequentemente accade nel distretto intracranico. Anche l'angiopatia amiloide, causa non infrequente di emorragie nel distretto intracranico, non è mai stata descritta a livello midollare.

Emorragie intraparenchimali (ematomielia)

Causano una compressione acuta del midollo spinale, con sintomatologia che varia a seconda del metamero colpito e della localizzazione dell'emorragia.

Normalmente è presente dolore, riferito al dorso, al torace o all'addome, che può essere irradiato agli arti. Sono inoltre presenti deficit motori (paraparesi o tetraparesi a seconda del livello lesionale), turbe sfinteriche (di solito ritenzione urinaria e fecale), deficit

sensitivi nei dermatomeri sottostanti il livello di lesione (da compromissione dei fasci spino-talamici o delle vie lemniscali, o di entrambe le vie, a seconda della localizzazione dell'emorragia).

La rachicentesi lombare può dimostrare liquor ematico o xantocromico, se il sangue è in parte fuoriuscito dal parenchima.

La TC e la RM dimostrano un ematoma intraparenchimale che comprime il midollo spinale contro le pareti inestensibili del canale midollare e permettono quindi di decidere un'eventuale decompressione neurochirurgica d'urgenza.

Emorragie extraparenchimali

Si verificano nello spazio subaracnoideo, nello spazio subdurale e nello spazio subdurale

Emorragia subaracnoidea spinale – È solitamente causata da rottura di una malformazione artero-venosa midollare, o più raramente da traumi o coagulopatie. È caratterizzata da un improvviso violento dolore trafittivo spesso riferito al rachide ("*coup de poignard rachidien*") e dalla comparsa di una sindrome meningea.

Contrariamente all'emorragia subaracnoidea intracranica, non vi è cefalea, a meno che il sangue non diffonda fino agli spazi subaracnoidei della base.

Normalmente il liquor diluisce il sangue stravasato e impedisce la formazione di una raccolta, salvo in caso di emorragie massive o di ostacoli alla circolazione liquorale tali da determinare una sindrome da compressione midollare.

La rachicentesi dimostra un liquor ematico o xantocromico (ematorrachia), ma in caso di blocco della circolazione liquorale può non dare esito a liquor (*dry lumbar puncture*).

In caso di emorragia spinale subaracnoidea è necessaria la ricerca di una malformazione artero-venosa, mediante TC, RM, angiografia. La compressione del midollo spinale da parte di un ematoma può richiedere la decompressione chirurgica d'urgenza.

Emorragia subdurale spinale – È in genere causata da coagulopatie o traumi, ma è un'evenienza piuttosto rara, poiché mancano nello spazio subdurale midollare le vene a ponte encefaliche, particolarmente a rischio di rottura traumatica con formazione di un ematoma subdurale cerebrale.

Tale tipo di emorragia può far seguito a una rachicentesi, specie in malati con alterazioni della coagulazione del sangue o sottoposti a terapia anticoagulante orale.

La sintomatologia esordisce in maniera acuta o subacuta con dolore al rachide associato a para- o tetraparesi.

Il liquor è normale, a meno che il sangue non si sia infiltrato negli spazi liquorali subaracnoidei.

La TC e la RM evidenziano l'ematoma e il grado di compressione midollare, permettendo di procedere ad un eventuale intervento decompressivo d'emergenza.

Emorragia epidurale spinale – Si forma soprattutto nello spazio epidurale intrarachideo posteriore, solitamente in seguito a rachicentesi, specie se effettuata in presenza di alterazioni coagulative, o per rottura di malformazioni artero-venose.

Si manifesta acutamente con dolore rachideo associato a sintomi motori (paraparesi o tetraparesi), sensitivi e sfinterici a seconda del grado di compressione midollare.

La diagnosi si basa sulla TC e RM, che permettono di dimostrare la sede della raccolta ematica e di un'eventuale compressione midollare da sottoporre a un intervento chirurgico evacuativo-decompressivo d'urgenza.

Malformazioni vascolari

Comprendono sia malformazioni venose, sia malformazioni arterovenose. La sintomatologia, a parte i quadri da rottura di cui si è detto sopra, consiste in dolore ed in sintomi da compressione delle radici spinali o del midollo (vie piramidali o sensitive, disturbi sfinterici).

La diagnosi si basa sulla TC, la RM e soprattutto l'angio-RM, che consente di visualizzare i peduncoli vascolari da cui le malformazioni traggono origine, rendendo superfluo il ricorso ad indagini invasive come l'angiografia tradizionale.

Le malformazioni vascolari del midollo possono anche causare sintomi dovuti a ischemia del midollo stesso, la cui patogenesi può essere emodinamica (storno di sangue da parte della malformazione) o embolica (formazione di coaguli nella malformazione che si trasformano in emboli).

Malattia da decompressione

La malattia da decompressione (*decompression sickness*) colpisce subacquei che inalano aria a pressione > 1 Atm in immersioni a profondità superiori a 10 m per periodi prolungati e riemergono senza effettuare un ciclo di decompressione adattato alla profondità raggiunta ed al relativo tempo di permanenza. Il rischio di patologia da decompressione riguarda anche gli apneisti da grande profondità (assetto costante), che nella riemersione richiedono soste ad intervalli periodici per minimizzare il rischio di embolia gassosa.

Poiché l'azoto respirato si scioglie nel sangue in proporzione della pressione ed al tempo di inalazione, una brusca decompressione causa il formarsi nel sangue di emboli gassosi che ostruiscono i piccoli vasi, condizione

temibile che si può evitare attraverso decompressioni lente, tali da permettere all'azoto disciolto di liberarsi progressivamente negli alveoli polmonari ed essere espirato senza formare emboli intravascolari prevalentemente venosi.

Durante l'immersione subacquea con autorespiratore ad aria, l'aria compressa inalata deve avere necessariamente una pressione superiore a quella atmosferica in proporzione alla profondità raggiunta, cioè della pressione idrostatica esercitata dalla massa d'acqua sovrastante, pari circa ad 1 atmosfera ogni 10 metri. La pressione, tuttavia, modifica la solubilità dei gas nei liquidi in base alla legge di Henry, secondo la quale un gas che esercita una pressione sulla superficie di un liquido vi entra in soluzione finché avrà raggiunto in quel liquido la stessa pressione che esercita su di esso. Aumentando la pressione, più gas entrerà quindi in soluzione nel liquido, in questo caso rappresentato dal sangue.

Risalendo in superficie, la decompressione causa l'effetto opposto, ed il gas in precedenza sciolto nel sangue si libera tendendo a formare bolle quanto più la decompressione avviene rapidamente. L'emersione, pertanto, dev'essere lenta e con soste intermedie in rapporto alla profondità raggiunta ed al tempo di permanenza, per evitare il formarsi di bolle e permettere al gas che si sta liberando di essere eliminato attraverso il circolo polmonare. In caso contrario, cioè nell'emersione eccessivamente rapida o d'emergenza, si formano in quantità bolle intravascolari di dimensioni eccessive rispetto al lume capillare, non eliminabili per via polmonare, che agiscono come veri e propri emboli gassosi. Poiché in condizioni normali la maggior parte del sangue è contenuto nel distretto venoso, tali emboli si formano soprattutto nelle vene: il quadro clinico che ne consegue include sintomi articolari (artralgie diffuse con grave impotenza funzionale), polmonari (intensa dispnea con tosse), cutanei (prurito, linfedema, marezzatura cutanea nota come *"cutis marmorata"*) e neurologici.

Il midollo, particolarmente nel tratto toracico, è la porzione del SNC più frequentemente lesa. La patogenesi del danno midollare consiste nella formazione di emboli gassosi che ostruiscono, come già detto, non tanto il flusso arterioso quanto quello venoso, e in aggiunta, nella formazione di microbolle gassose nel tessuto midollare stesso.

I sintomi insorgono entro 1-2 ore dall'emersione e consistono in parestesie ed ipostenia che sono inizialmente localizzate alle estremità degli arti inferiori e poi si estendono bilateralmente fino a configurare una paraparesi associata a deficit sensitivo sottolesionale con incontinenza sfinterica. Spesso coesiste dolore radicolare o cordonale.

L'evoluzione clinica dipende dalla tempestività di un trattamento iperbarico (ricompressione e lenta decompressione), quasi sempe risolutivo ed in questo caso è solitamente benigna, con regressione completa del quadro clinico dopo alcuni giorni, anche se possono residuare esiti deficitari permanenti. In attesa del trattamento iperbarico, è abituale il ricorso alla terapia corticosteroidea ed antiaggregante piastrinica.

In due condizioni gli emboli gassosi si localizzano preferenzialmente, al contrario di quanto fin qui descritto, a livello arterioso. Entrambe possono associarsi ai quadri fin qui descritti.

Forame ovale pervio

Tale condizione predispone al passaggio di emboli gassosi venosi dall'atro destro a quello sinistro, con una loro immissione nel circolo arterioso aortico e conseguente rischio di raggiungere il SNC attraverso i grossi tronchi sovraortici. In questi casi, l'embolia gassosa può manifestarsi con sintomi da lesione cerebrale, cerebellare, oculare, vestibolare, uditiva o cervicale alta.

Caratteristica particolare di questa condizione, fra l'altro abbastanza comune, è che l'embolia cerebrale può verificarsi anche in presenza di una decompressione effettuata secondo le regole, anche se naturalmente una decompressione accelerata può notevolmente peggiorare la sintomatologia clinica.

Per tale motivo è raccomandabile che i subacquei si sottopongano preventivamente alla ricerca di un'eventuale pervietà del forame ovale, attraverso un esame eco-Color Doppler transcranico con mezzo di contrasto gassoso.

Diverse casistiche retrospettive hanno evidenziato una maggior prevalenza di pervietà del forame ovale in subacquei che erano stati colpiti da malattia da decompressione rispetto a controlli, indipendentemente dall'esercizio di attività subacquea.

Embolia gassosa arteriosa

Si verifica nelle emersioni d'emergenza troppo rapide in cui l'abnorme sovradistensione toraco-polmonare comporta lesioni alveolari tali da permettere alle bolle gassose liberate dal sangue di entrare nelle vene polmonari, raggiungere l'atrio e il ventricolo sinistro e attraverso i tronchi sovraortici raggiungere massivamente il SNC.

Nel 4% circa dei subacquei colpiti da embolia gassosa arteriosa si verifica perdita di coscienza, apnea e arresto cardiaco irreversibile.

Nei casi meno catastrofici, questo tipo di embolia causa emiparesi, atassia e compromissione delle funzioni cognitive di variabile entità.

La prognosi è spesso favorevole, anche se non sono infrequenti esiti neurologici deficitari.

Riferimenti bibliografici

Albano, B., Del Sette, M., Roccatagliata, L., et al. (2011). Cortical subarachnoid hemorrhage associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome after elective triplet cesarean delivery. Neurol Sci, 32(3), 497-501.

Albers, G. W., Thijs, V. N., Wechsler, L., et al. (2006). Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. Ann Neurol, 60(5), 508-517.

Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., 3rd, et al. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med, 355(6), 549-559.

Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., 3rd, et al. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med, 355(6), 549-559.

Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., et al. (2009a). Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc Dis, 27(5), 493-501.

Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., et al. (2009b). New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis, 27(5), 502-508.

Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., et al. (2013). The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis, 36(1), 1-5.

Amarenco, P., Cohen, A., Tzourio, C., et al. (1994). Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. N Engl J Med, 331(22), 1474-1479.

Amarenco, P., Lavallee, P. C., Labreuche, J., et al. (2016). One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. N Engl J Med, 374(16), 1533-1542.

Auer, R. N., & Sutherland, G. R. (2005). Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. Can J Neurol Sci, 32 Suppl 2, S3-12.

Ay, H., Koroshetz, W. J., Benner, T., et al. (2005). Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? Ann Neurol, 57(5), 679-686.

Badhiwala, J. H., Nassiri, F., Alhazzani, W., et al. (2015). Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. Jama, 314(17), 1832-1843.

Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., et al. (1991). Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet, 337(8756), 1521-1526.

Barber, P. A., Darby, D. G., Desmond, P. M., et al. (1998). Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. Neurology, 51(2), 418-426.

Barker, W. H., & Mullooly, J. P. (1997). Stroke in a defined elderly population, 1967-1985. A less lethal and disabling but no less common disease. Stroke, 28(2), 284-290.

Bendszus, M., & Hacke, W. (2016). Acute endovascular recanalization: lessons from randomized controlled trials. Curr Opin Neurol, 29(1), 30-36.

Bladin, C. F., Alexandrov, A. V., Bellavance, A., et al. (2000). Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol, 57(11), 1617-1622.

Bogousslavsky, J., Van Melle, G., & Regli, F. (1988). The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke, 19(9), 1083-1092.

Bonita, R. (1992). Epidemiology of stroke. Lancet, 339(8789), 342-344.

Bousser, M. G., & Kittner, S. J. (2000). Oral contraceptives and stroke. Cephalalgia, 20(3), 183-189.

Broderick, J., Connolly, S., Feldmann, E., et al. (2007). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke, 38(6), 2001-2023.

Broderick, J. P., Adams, H. P., Jr., Barsan, W., et al. (1999). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke, 30(4), 905-915.

Broderick, J. P., Brott, T., Tomsick, T., et al. (1993). Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg, 78(2), 188-191.

Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., et al. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke, 20(7), 864-870.

Cabanes, L., Mas, J. L., Cohen, A., et al. (1993). Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke, 24(12), 1865-1873.

Calic, Z., Cappelen-Smith, C., & Zagami, A. S. (2015). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Intern Med J, 45(6), 599-608.

Candelise, L., Gattinoni, M., Bersano, A., et al. (2007). Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet, 369(9558), 299-305.

Canhao, P., Falcao, F., & Ferro, J. M. (2003). Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis, 15(3), 159-166.

Caplan, L. R. (2011). Stroke classification: a personal view. Stroke, 42(1 Suppl), S3-6.

Cerebral Embolism Task Force. (1986). Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol, 43(1), 71-84.

Chambers, B. R., & Donnan, G. A. (2005). Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev(4), CD001923.

Charcot, J. M., & Bouchard, C. H. (1868). Nouvelles recherches sur la pathogénie de l'hémorrhage cérébrale. Arch Physiol Norm Pathol, 1, 110–127.

Cheitlin, M. D., Alpert, J. S., Armstrong, W. F., et al. (1997). ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. J Am Coll Cardiol, 29(4), 862-879.

Ciccone, A., Canhao, P., Falcao, F., et al. (2004). Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev(1), CD003693.

Connors, J. J., & Wojak, J. C. (1999). Current directions in emergency stroke therapy. Interventional Neuroradiology. Philadelphia, USA: WB Saunders.

Counsell, C., & Sandercock, P. (2001). Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev(4), CD000119.

Crassard, I., Soria, C., Tzourio, C., et al. (2005). A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. Stroke, 36(8), 1716-1719.

Cumurciuc, R., Crassard, I., Sarov, M., et al. (2005). Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a

series of 17 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76(8), 1084-1087.

de Bruijn, S. F., de Haan, R. J., & Stam, J. (2001). Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70(1), 105-108.

Dennis, M. S. (1988). Transient ischemic attacks in the community. Unpublished MD dissertion, University of London, London.

Dennis, M. S., Burn, J. P., Sandercock, P. A., et al. (1993). Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke, 24(6), 796-800.

Di Carlo, A., Baldereschi, M., Gandolfo, C., et al. (2003). Stroke in an elderly population: incidence and impact on survival and daily function. The Italian Longitudinal Study on Aging. Cerebrovasc Dis, 16(2), 141-150.

Di Carlo, A., Launer, L. J., Breteler, M. M., et al. (2000). Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology, 54(11 Suppl 5), S28-33.

Diringer, M. N., Skolnick, B. E., Mayer, S. A., et al. (2010). Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. Stroke, 41(1), 48-53.

Donnan, G. A. (2008). The 2007 Feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. Stroke, 39(1), 242.

Donnan, G. A., Norrving, B., Bamford, J. M., et al. (1993). Subcortical infarction: classification and terminology. Cerebrovasc Dis, 3, 248-251.

Drake, C. G. (1981). Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. Stroke, 12(3), 273-283.

Easton, J. D., Albers, G. W., Caplan, L. R., et al. (2004). Discussion: Reconsideration of TIA terminology and definitions. Neurology, 62(8 Suppl 6), S29-34.

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke, 40(6), 2276-2293.

Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., et al. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 384(9958), 1929-1935.

Fellgiebel, A., Muller, M. J., & Ginsberg, L. (2006). CNS manifestations of Fabry's disease. Lancet Neurol, 5(9), 791-795.

Fieschi, C., Argentino, C., Lenzi, G. L., et al. (1989). Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. J Neurol Sci, 91(3), 311-321.

Finocchi, C., Del Sette, M., Croce, R., et al. (1996). Bilateral ophthalmoplegia: an unusual sign of the top of the basilar artery syndrome. Ital J Neurol Sci, 17(4), 301-304.

Fisher, C. M. (1958). Intermittent cerebral ischemia. In I. S. Wrigh & C. H. Millikan (Eds.), Cerebral vascular disease, pp. 81-97. New York:: Grune & Strattons.

Fisher, C. M. (1961). New vascular syndrome - Subclavian steal. N Engl J Med, 265, 912-913.

Fisher, C. M. (1962). Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. Can Med Assoc J, 86, 1091-1099.

Flint, A. C., Duckwiler, G. R., Budzik, R. F., et al. (2007). Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. Stroke, 38(4), 1274-1280.

Fonseca, A. C., & Ferro, J. M. (2015). Cryptogenic stroke. Eur J Neurol, 22(4), 618-623.

Fugate, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol, 14(9), 914-925.

Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 365(11), 981-992.

Greenberg, S. M., Rebeck, G. W., Vonsattel, J. P., et al. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. Ann Neurol, 38(2), 254-259.

Grilli, M., Pizzi, M., Memo, M., et al. (1996). Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. Science, 274(5291), 1383-1385.

Guglielmi, G., Vinuela, F., Duckwiler, G., et al. (1992). Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. J Neurosurg, 77(4), 515-524.

Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I., et al. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg, 75(1), 1-7.

Hacke, W., Schwab, S., Horn, M., et al. (1996). 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol, 53(4), 309-315.

Hankey, G. J. (2005). Redefining risks after TIA and minor ischaemic stroke. Lancet, 365(9477), 2065-2066.

Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Osaki, Y., et al. (2004). Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke. Stroke, 35(9), 2117-2122.

Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., et al. (1996). A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med, 334(8), 494-500.

Johnston, S. C., Rothwell, P. M., Nguyen-Huynh, M. N., et al. (2007). Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet, 369(9558), 283-292.

Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., et al. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature, 383(6602), 707-710.

Kay, R., Wong, K. S., Yu, Y. L., et al. (1995). Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med, 333(24), 1588-1593.

Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Brass, L. M., et al. (2000). Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med, 343(25), 1826-1832.

Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., et al. (2001). Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. Stroke, 32(12), 2735-2740.

Kronmal, R. A., Hart, R. G., Manolio, T. A., et al. (1998). Aspirin use and incident stroke in the cardiovascular health study. CHS Collaborative Research Group. Stroke, 29(5), 887-894.

La Rosa, F., Celani, M. G., Duca, E., et al. (1993). Stroke care in the next decades: a projection derived from a community-based study in Umbria, Italy. Eur J Epidemiol, 9(2), 151-154.

Labovitz, D. L., Halim, A., Boden-Albala, B., et al. (2005). The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. Neurology, 65(4), 518-522.

Labovitz, D. L., & Sacco, R. L. (2001). Intracerebral hemorrhage: update. Curr Opin Neurol, 14(1), 103-108.

Larrue, V., Berhoune, N., Massabuau, P., et al. (2011). Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. Neurology, 76(23), 1983-1988.

Lee, A. W., Davis, C., Puttgen, H. A., et al. (2007). Urgent intervention to reduce functional deficits after postoperative stroke. Nat Clin Pract Neurol, 3(3), 173-177.

Lees, K. R., Zivin, J. A., Ashwood, T., et al. (2006). NXY-059 for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 354(6), 588-600.

Lindenstrøm, E., Boysen, G., Waage Christiansen, L., et al. (1991). Reliability of Scandinavian Neurological Stroke Scale. Cerebrovasc Dis, 103–107.

Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A., et al. (1996). Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. Stroke, 27(4), 625-629.

Lisk, D. R., Grotta, J. C., Lamki, L. M., et al. (1993). Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. Arch Neurol, 50(8), 855-862.

Loeb, C., Del Sette, M., Finocchi, C., et al. (1994). Silent cerebral infarcts in patients with ischemic infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis, 4(4), 242-244.

Loeb, C., & Gandolfo, C. (1988). Transient ischemic neurologic deficits. In P. J. Vinken, G. W. Bruyn & H. L. Klawans (Eds.), Handbook of clinical neurology, revised series 9 part 1, Vol. 53, pp. 257-290. Amsterdam: Elseviers.

Lyden, P., Brott, T., Tilley, B., et al. (1994). Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke, 25(11), 2220-2226.

Madden, K. P., Karanjia, P. N., Adams, H. P., Jr., et al. (1995). Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. Neurology, 45(11), 1975-1979.

Martinelli, I., Landi, G., Merati, G., et al. (1996). Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. Thromb Haemost, 75(3), 393-394.

Mas, J. L., Chatellier, G., Beyssen, B., et al. (2006). Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med, 355(16), 1660-1671.

Masuda, J., Nabika, T., & Notsu, Y. (2001). Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. Curr Opin Neurol, 14(1), 77-82.

Masuhr, F., & Einhäupl, K. (1999). Treatment of ischaemic stroke. Thromb Haemost, 82 Suppl 1, 85-91.

Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K., et al. (2008). Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 358(20), 2127-2137.

Mazighi, M., Tanasescu, R., Ducrocq, X., et al. (2006). Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. Neurology, 66(8), 1187-1191.

Mehdi, A., & Hajj-Ali, R. A. (2014). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive update. Curr Pain Headache Rep, 18(9), 443.Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., et al. (2002). Transient ischemic attack--proposal for a new definition. N Engl J Med, 347(21), 1713-1716.

Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Fernandes, H. M., et al. (2005). Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet, 365(9457), 387-397.

Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., et al. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet, 366(9488), 809-817.

Mullins, M. E., Grant, P. E., Wang, B., et al. (2004). Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 25(10), 1666-1675.

Musolino, R., La Spina, P., Serra, S., et al. (2005). First-ever stroke incidence and 30-day case fatality in the Sicilian Aeolian archipelago, Italy. Stroke, 36(12), 2738-2741.

Musolino, R., La Spina, P., Serra, S., et al. (2005). First-ever stroke incidence and 30-day case fatality in the Sicilian Aeolian archipelago, Italy. Stroke, 36(12), 2738-2741.

Pessin, M. S., Adams, H. P., Jr., Adams, R. J., et al. (1997). American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Acute interventions. Stroke, 28(7), 1518-1521.

Petitti, D. B., Sidney, S., Quesenberry, C., et al. (1998). Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology, 9(6), 596-600.

Pickard, J. D., Murray, G. D., Illingworth, R., et al. (1989). Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. Bmj, 298(6674), 636-642.

Pulsinelli, W. A., Levy, D. E., Sigsbee, B., et al. (1983). Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. Am J Med, 74(4), 540-544.

Rankin, J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J, 2(5), 200-215.

Righetti, E., Celani, M. G., Cantisani, T. A., et al. (2002). Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. J Neurol, 249(4), 445-451.

Rothwell, P. M., Giles, M. F., Flossmann, E., et al. (2005). A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet, 366(9479), 29-36.

Sacco, R. L. (1993). Ischemic stroke is predictable and preventable. N Y State J Med, 93(3), 155-156.

Sacco, R. L., Chong, J. Y., Prabhakaran, S., et al. (2007). Experimental treatments for acute ischaemic stroke. Lancet, 369(9558), 331-341.

Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., et al. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 44(7), 2064-2089.

Sacco, S., Di Gianfilippo, G., Di Napoli, M., et al. (2006). L'ictus in Italia: Risultati a 5 Anni de L'Aquila Stroke Registry (1994-1998) e confronto con studi comparabili di popolazione nazionali ed Internazionali per una politica di gestione programmata della patologia. Riv Ital Neurobiol, 2, 109-136.

Sano, K., & Saito, I. (1978). Timing and indication of surgery for ruptured intracranial aneurysms with regard to cerebral vasospasm. Acta Neurochir (Wien), 41(1-3), 49-60.

Schievink, W. I., Wijdicks, E. F., Parisi, J. E., et al. (1995). Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology, 45(5), 871-874.
Schwab, S., Schwarz, S., Spranger, M., et al. (1998). Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke, 29(12), 2461-2466.
Serena, J., Segura, T., Perez-Ayuso, M. J., et al. (1998). The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. Stroke, 29(7), 1322-1328.
Sherman, D. G. (2004). Reconsideration of TIA diagnostic criteria. Neurology, 62(8 Suppl 6), S20-21.
Shuaib, A., Lees, K. R., Lyden, P., et al. (2007). NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med, 357(6), 562-571.
Siesjo, B. K., Katsura, K., & Kristian, T. (1995). The biochemical basis of cerebral ischemic damage. J Neurosurg Anesthesiol, 7(1), 47-52.
Sloan, M. A., Alexandrov, A. V., Tegeler, C. H., et al. (2004). Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 62(9), 1468-1481.
Stam, J., De Bruijn, S. F., & DeVeber, G. (2002). Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev(4), CD002005.
Stead, L. G., Bellolio, M. F., Gilmore, R. M., et al. (2008). Pharmacologic elevation of blood pressure for acute brain ischemia. Neurocrit Care, 8(2), 259-261.
Stead, L. G., Gilmore, R. M., Vedula, K. C., et al. (2006). Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. Neurology, 66(12), 1878-1881.
Steiner, T., Kaste, M., Forsting, M., et al. (2006). Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis, 22(4), 294-316.
Steklacova, A., Bradac, O., Charvat, F., et al. (2016). "Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: single-centre experience with a systematic review of literature. Acta Neurochir (Wien), 158(3), 533-546.
Stroke Unit Trialists' Collaboration. (2013). Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev(9), CD000197.
Suzuki, J., Yoshimoto, T., & Onuma, T. (1978). Early operations for ruptured intracranial aneurysms--study of 31 cases operated on within the first four days after ruptured aneurysm. Neurol Med Chir (Tokyo), 18(1 Pt 1), 82-89.
The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (1997). Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. Int J Epidemiol, 26(5), 995-1002.
Thomas, D. J. (2005). Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients reflections from SAPPHIRE. Stroke, 36(4), 912-913.
Tsivgoulis, G., Spengos, K., Manta, P., et al. (2006). Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. Stroke, 37(12), 2892-2897.
van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., et al. (2005). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev(4), CD003085.
van Wijk, I., Kappelle, L. J., van Gijn, J., et al. (2005). Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. Lancet, 365(9477), 2098-2104.
von Kummer, R., Allen, K. L., Holle, R., et al. (1997). Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. Radiology, 205(2), 327-333.
von Kummer, R., Meyding-Lamade, U., Forsting, M., et al. (1994). Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. AJNR Am J Neuroradiol, 15(1), 9-15; discussion 16-18.
von Mering, M., Stiefel, M., Brockmann, K., et al. (2003). Deep cerebral venous sinus thrombosis often presents with neuropsychologic symptoms. J Clin Neurosci, 10(3), 310-312.
Wahlgren, N., Ahmed, N., Davalos, A., et al. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet, 369(9558), 275-282.
Wardlaw, J. M., del Zoppo, G., Yamaguchi, T., et al. (2003). Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review): Oxford, UK: Update Software, © Cochrane Library.
Whisnant, J. P., Brown, R. D., Petty, G. W., et al. (1999). Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke. Neurology, 53(3), 532-536.
Widjaja, E., Salam, S. N., Griffiths, P. D., et al. (2005). Is the rapid assessment stroke clinic rapid enough in assessing transient ischaemic attack and minor stroke? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76(1), 145-146.
Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E., et al. (2004). Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med, 351(15), 1493-1501.
Zetterling, M., Carlstrom, C., & Konrad, P. (2000). Internal carotid artery dissection. Acta Neurol Scand, 101(1), 1-7.

Testi di riferimento

Bendok, B. R., & Naidech, A. M. (2011). Hemorrhagic and Ischemic Stroke: Medical, Imaging, Surgical and Interventional Approaches. New York: Thieme Medical Publishers.
Brainin, M., & Heiss, W.-D. (2013). Textbook of Stroke Medicine (2nd ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
Caso, V., Agnelli, G., & Paciaroni, M. (Eds.). (2008). Handbook on cerebral venous thrombosis (Vol. 23). J. Bogousslavsky, Frontiers of neurology and neuroscience, Basel; New York: Karger.
Clarke, C., Howard, R., Rossor, M., et al. (2009). Neurology: a Queen Square textbook. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., et al. (Eds.). (2012). Bradley's Neurology in Clinical Practice (6th ed.), Philadelphia: Butterworth-Heinemann.
Einhäupl, K., Stam, J., Bousser, M.-G., et al. (2011). Cerebral venous and sinus thrombosis. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management, 2nd ed., pp. 477-484. Oxford: Wiley-Blackwell, Vol. 1 (34)s.
Fisher, C. M. (1993). Lacunar stroke and infarcts: a review of cerebrovascular disease. Philadelphia, USA: Current Medicine.
Fisher, M. (Ed.). (2009). Stroke. Part I: Basic and epidemiologycal aspects. (3rd ed. Vol. 92). M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol.

Fisher, M. (Ed.). (2009). Stroke. Part II: Clinical manifestations and pathogenesis. (3rd ed. Vol. 92). M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol.

Fisher, M. (Ed.). (2009). Stroke. Part III: Investigation and Management (3rd ed. Vol. 94). M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol.

Hachinski, V., & Norris, J. W. (1985). The acute stroke. Philadelphia, USA: F.A. Davis Co.

Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V., et al. (Eds.). (2012). Manifestations of Stroke (Vol. 30). J. Bogousslavsky, Frontiers of Neurology and Neuroscience, Basel: Karger.

Ringleb, P. A., Bousser, M.-G., Ford, G., et al. (2011). Ischaemic stroke and transient ischaemic attack. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management, 2nd ed., pp. 101-158. Oxford: Wiley-Blackwell, Vol. 1 (9)s.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill.

Schweizer, T. A., & Macdonald, R. L. (2014). The behavioral consequences of stroke. New York, Heidelberg: Springer.

Scolding, N. J., Wilson, H., Hohlfeld, R., et al. (2011). Cerebral vasculitis. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management, 2nd ed., pp. 485-489. Oxford: Wiley-Blackwell, Vol. 1 (35)s.

SPREAD. (2007). Cap. 5. Inquadramento diagnostico clinico. In Spread, Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento, 5° ed., pp. 55-92. Milano: Catel – Hyperphar Group SpAs.

WHO. (1978). Cerebrovascular disorders:a clinical and research classification (Vol. 43). Geneva: World Health Organisation, Offset Publication.

WHO. (1994). World Health Statistics Annual, 1993. Geneva: World Health Organisation, Offset Publication.

Capitolo 32

Malattie infettive del SNC

La patologia infettiva costituisce un vastissimo argomento che include malattie batteriche, virali, fungine, protozoarie che riguardano principalmente o selettivamente il SNC, causando significativa morbidità e mortalità, specie nei Paesi meno sviluppati carenti di prevenzione capillare e sufficiente disponibilità di terapie mediche e/o neurochirurgiche (Riordan, 2010; Robertson et al., 2018).

L'alto rischio di contagio, morbilità e mortalità e i gravi esiti sistemici o neurologici di varie infezioni del SNC prevenibili mediate vaccinazione giustificano, in assenza di formali controindicazioni, la prevenzione obbligatoria nel periodo da 0 a 16-18 anni (D.L. 73/2017 del 7/06/2017) secondo un calendario vaccinale contro 6 malattie batteriche (difterite, tetano, pertosse, emofilo B, meningococco B e C) e 6 virali (polio, morbillo, rosolia, parotite, varicella, epatite B).

Vaccinazioni specifiche sono inoltre consigliate contro altre malattie infettive in base all'età, al rischio (ad es. operatori sanitari), a viaggi in zone endemiche (o contatti con chi ne proviene) e a cicli epidemici annuali (influenza).

Tali premesse, anche se ovvie, appaiono giustificate dal diffondersi, anche in Italia, di atteggiamenti antiscientifici e preconcetti contro l'unico possibile mezzo di prevenzione primaria di gravi malattie che dovrebbero ormai essere eradicate, ma che purtroppo continuano a persistere e a fare vittime nella popolazione non protetta.

MENINGITI

Sono processi infiammatori acuti, subacuti o cronici di natura infettiva (da batteri, virus, miceti, protozoi o elminti) o non infettiva (neoplastica, autoimmune, da agenti fisici e chimici) che si localizzano in maniera quasi sempre preferenziale ad uno dei tre rivestimenti meningei del SNC assumendone il nome, rispettivamente pachimeningiti (dura madre), aracnoiditi (aracnoide) e leptomeningiti (pia madre).

INFEZIONI DURALI E ARACNOIDEE

L. Cocito

Pachimeningiti

Sono processi infiammatori della dura madre intracranica e/o spinale molto rari che ne causano l'ispessimento, giustificando il termine di "pachimeningite ipertrofica".

Eziopatogenesi – Comprende sia forme idiopatiche di genesi indeterminata, sia forme secondarie a infezioni, alattie sistemiche, neoplasie o traumi (Tab. 1).

Neuropatologia – Sul piano istopatologico autoptico o bioptico, l'ipertrofia durale è caratterizzata da un'abbondante fibrosi collagene "storiforme" (Lat. *storea*: stuoia), variabilmente associata a infiltrati linfo-plasmacellulari o istiocitari, cellule giganti, flebiti obliteranti e focolai necrotici (Riku e Kato, 2003; Kupersmith e al., 2004; v. Parker e Parker, 2004).

Sintomatologia – Le pachimeningiti craniali prevalgono nella falce posteriore, nel tentorio del cervelletto e nella base, e si manifestano con cefalea, ipertensione intracranica, neuropatie craniali, deficit visivi o uditivi, papillema, atassia e crisi epilettiche. Le pachimeningiti spinali causano radicolopatie o mielopatie.

Diagnosi – Clinicamente è confernata dal reperto RM in T1 di una spessa linea ipointensa subcranica che s'intensifica marcatamente in maniera irregolare dopo gadolinio i.v., distinguendosi dall'intensificazione diffusa e di minore entità che si può osservare nell'ipotensione intracranica post-rachicentesi.

Terapia – La terapia delle forme sintomatiche è causale, mentre in quelle autoimmuni, vasculitiche e idio-

patiche si basa su l'uso di corticosteroidi ed eventualmente immunosoppressori (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamide) o monoclonali (rituximab) (Yokoseki et al., 2014; Baptista et al., 2017: De Virgilio et al., 2017).

Tabella 1. Eziologia delle pachimeningiti craniali o spinali.

Pachimeningite idiopatica
Pachimeningiti secondarie
• Infezioni
– Borreliosi (m. di Lyme)
– Sifilide
– Tubercolosi
– Miceti
– Cisticercosi
– Virus (HTLV-1)
– Pseudomonas (otite esterna necrotizzante)
• Malattie sistemiche autoimmuni e vasculiti
– Poliangiite granulomatosa di Wegener
– Artrite reumatoide, sponditite anchilosante
– Sarcoidosi
– Sindrome di Sjögren
– Malattia di Behçet
– Arterite gigantocellulare
–Patologia IgG4 correlata
• Neoplasie
– Meningioma
– Carcinomatosi durale
–Metastasi delle ossa craniche
– Linfoma
• Traumi

Nelle localizzazioni spinali può rendersi necessaria la decompressione chirurgica.

Ascesso epidurale spinale

Piuttosto infrequente (0,2-2: 10.000 ricoveri ospedalieri), si manifesta nel 60% dei casi fra i 20 e i 50 anni con prevalenza maschile (femminile nell'infanzia), causando compressioni midollari acute o subacute gravate da alta mortalità o gravi esiti invalidanti in mancanza di una diagnosi tempestiva seguita da svuotamento neurochirurgico.

Eziopatogenesi – L'agente infettivo in passato responsabile della quasi totalità dei casi e ancor oggi più spesso implicato è lo *Staphylococcus aureus*, solitamente diffuso per contiguità dai tessuti limitrofi (osteomieliti vertebrali, ascessi retrofaringei, ferite perforanti vertebrali, eccezionalmente in seguto a rachicentesi o anestesie epidurali), o per via ematogena da focolai settici (urinari, polmonari, cardiaci, o cutaneo-mucosi quali foruncoli, piodermiti ed infezioni dentarie), anche se attualmente non sono infrequenti altre cause batteriche, fungine o parassitarie.

Il diabete, i traumi, l'abuso di droghe iniettive, l'alcolismo, le malattie debilitanti in genere e le sindromi da immunodeficienza sono le principali condizioni predisponenti. Inoltre, analogamente a quanto si verifica per altre patologie infettive del sistema nervoso, nel soggetto immunocompromesso l'ascesso epidurale è spesso causato da agenti patogeni inconsueti.

Neuropatologia – La sede più frequente è quella medio-toracica, ove lo spazio epidurale è più ampio ed è costituito da abbondante tessuto adiposo riccamente vascolarizzato, dotato di particolare lassità.

La raccolta ascessuale si localizza in genere dorsalmente rispetto al midollo, fra dura madre e ligamenti gialli, poiché ventralmente lo spazio epidurale è puramente virtuale per l'adesione della dura madre al legamento longitudinale posteriore.

Sintomatologia – Si manifesta con il quadro di una sindrome radicolo-midollare ad evoluzione acuta o subacuta che esordisce con una prima fase caratterizzata da sintomi relativamente aspecifici, quali febbre e dolore rachideo, a cui fanno seguito una seconda fase dominata da intense algie a distribuzione tipicamente radicolare e quindi una terza fase nella quale si instaura un deficit motorio e sensitivo sottolesionale, in genere associato a disturbi sfinterici, che si aggrava e si completa nell'arco di pochi giorni.

Quasi sempre il rolore radicolare si associa a dolore vertebrale profondo a sede mediana, e sono presenti segni generali di infezione, quali febbre, malessere generale e aumento dei parametri infiammatori (VES, PCR, leucocitosi), anche se occasionalmente questi ultimi possono mancare. La mancanza di dolori radicolari all'esordio non permette di escludere a priori un ascesso epidurale.

Diagnosi – Il sospetto di un ascesso epidurale spinale va sempre avanzato di fronte ad una sindrome da compressione midollare acuta o subacuta, soprattutto se preceduta da una storia recente di infezione batterica focale, anche banale, o in presenza di segni sistemici di infiammazione, particolarmente una leucocitosi neutrofila.

Le neuroimmagini, specie la RM, permettono di visualizzare in dettaglio la presenza di una raccolta purulenta ascessuale e richiedono perciò priorità assoluta. L'ascesso epidurale spinale rappresenta una tassativa controindicazione a un'eventuale rachicentesi, innanzi tutto per il gravissimo rischio di estendere l'infezione dagli spazi epidurali al compartimento subaracnoideo spinale, ma anche perché l'esame liquorale fornirebbe risultati normali o poco significativi.

La diagnosi eziologica coincide con l'identificazione dell'agente patogeno presente nel materiale purulento drenato nel corso del trattamento neurochirurgico dell'ascesso.

Terapia e prognosi – Il trattamento si basa sullo svuotamento chirurgico e l'antibioterapia locale e sistemica possibilmente mirata sull'antibiogramma. All'inizio del '900 la prognosi dell'ascesso epidurale spinale era quasi sempre infausta. L'era antibiotica ha ovviamente migliorato la prognosi, riducendo la mortalità dal 30- 35% degli anni '50 al 15% delle casistiche più recenti.

Anche la prognosi riguardante il recupero funzionale è notevolmente migliore oggi che in passato, purché la diagnosi ed il trattamento siano tempestivi. La prognosi delle forme insorte come complicanza di anestesia epidurale è sostanzialmente simile a quelle degli ascessi di altra patogenesi.

Aracnoiditi

Le aracnoiditi sono processi infiammatori granulomatosi cronici del rivestimento aracnoideo che tendono ad occludere gli spazi subaracnoidei (forme cerebrali) o a inglobare, comprimre e ancorare alla dura madre le radici craniali o spinali ("aracnoiditi adesive croniche"). Questa patologia, un tempo relativamente, frequente, oggi è diventata assai rara.

Il quadro clinico generale delle aracnoiditi differisce nettamente da quelli delle leptomeningiti acute, poiché i sintomi generali infiammatori ed i segni meningei mancano completamente e sono sostituiti da alterazioni della circolazione liquorale o segni di sofferenza radicolare (dolore neuropatico cronico, deficit sensitivo-motori, sensoriali, sfinterici).

Eziopatogenesi – È simile a quella delle pachimeningiti, comprendendo cause infettive e non infettive: 1) complicanze di interventi sul rachide per tumori spinali o ernie discali (60%); anestesie epidurali e subdurali (22%); infezioni batteriche, virali, fungine o parassitarie (7%); emorragie subaracnoidee o post-rachicentesi (7%); introduzione intratecale di farmaci ad azione irritante (corticosteroidi, metotrexate, anestetici di contatto e in passato, mezzi di contrasto per mielografia liposolubili, 3%).

Aracnoiditi cerebrali

Possono essere diffuse e causare un blocco della circolazione liquorale con comparsa di una sindrome da ipertensione intracranica che può evolvere in idrocefalo ostruttivo, o essere localizzate e causare una sintomatologia focale irritativa o deficitaria craniale nelle localizzazioni alla base, configurando nella fossa cranica media il quadro oggi assai raro della "aracnoidite ottico-chiasmatica" (atrofia ottica , progressivo deficit del visus, amputazioni campimetriche, eventuali deficit oculomotori e dolore trigeminare), o delle aracnoiditi dei nervi cranici inferiori (fossa cranica posteriore).

La patogenesi delle aracnoiditi croniche della base cranica è stata riferita all'estensione e cronicizzazione di processi infiammatori originati in strutture contigue, quali otiti medie, mastoiditi, trombosi dei seni venosi, ascessi, meningiti tubercolari o neurosifilide, esiti di interventi per aneurismi, mentre l'ipotesi di forme "idiopatiche" è stata accantonata (Lessell e Grzybowski, 2014).

Aracnoiditi spinali

Nella nosografia più recente, le aracnoiditi che ricevono maggiore considerazione sono le forme spinali croniche (Parker e Parker, 2004), che in sede cervicale possono determinare una siringomielia o una mielopatia cervicale compressiva e In sede lombosacrale sindromi della cauda equina ingravescenti e devastanti, non dissimili da quelle compressive causate da tumori (ad es. meningiomi).

Sintomatologia – L'esordio della sintomatologia è generalmente graduale, e talora la diagnosi è difficile per la coesistenza di patologie assai più comuni (ad es. ernie discali). Il sintomo più precoce ed importante è rappresentato dal dolore, non sempre con caratteristiche di tipo francamente radicolare, a cui fa seguito la comparsa di deficit motori, sensitivi e sfinterici ingravescenti.

Diagnosi – Si basa sui reperti delle neuroimmagini RM spinali, che dimostrano dislocazioni ed aderenze delle radici nervose e della cauda equina con sensibilità del 92% e specificità del 100%.

Sono stati descritti vari quadri radiologici lombosacrali: 1) raggruppamento centrale o dislocazione laterale delle radici ("*empty sac*"); 2) difetto circonferenziale con passaggio filiforme di contrasto; 3) occlusione trasversa completa con aspetti a stalagmite; 4) cul di sacco occluso da tessuto patologico privo di striature radicolari (Wright e Denney, 2003).

Nelle compressioni midollari più gravi, la rachicentesi e l'esame liquor dimostrano il quadro pressorio e citochimico di un blocco liquorale (sindrome di di Froin).

L'utilità della mielo-TC con mezzi di contrasto idrosolubili intratecali (metrizamide) rimane strettamente subordinata alle necessità di un ulteriore approfondimento diagnostico neurochirurgico in fase preoperatoria.

Terapia – Le forme localizzate possono giovarsi di interventi di microchirurgia. I risultati, tuttavia, sono

spesso parziali o deludenti, poiché poiché solo una completa e delicata rimozione de tessuto cistico aracnoideo causa di compressione radicolo-midollare può portare ad un significativo miglioramento clinico, ma nelle forme diffuse tale trattamento è sconsigliato.

L'eventuale terapia medica, basata su corticosteroidi e immunosoppressori nell'ipotesi di una patogenesi autoimmune, è spesso poco efficace. La prognosi rimane solitamente sfavorevole ai fini di un recupero funzionale, o quanto meno di un arresto della progressione del deficit neurologico.

LEPTOMENINGITI

C. Viscoli, G. Carrega, L. Cocito

Costituiscono le meningiti più frequenti in assoluto, al punto che il termine "leptomeningite" è diventato nell'uso corrente un sinonimo di "meningite", termine più semplice adottato in questa sede per comodità anche se scientificamente meno preciso.

In base al tipo di evoluzione clinica si distinguono meningiti ad esordio *acuto* (da poche ore a giorni), *subacuto* (giorni o settimane) e *cronico* (oltre 1 mese). Le meningiti *ricorrenti* sono invece processi infiammatori solitamente acuti e di breve durata che tendono a recidivare dopo intervalli di completa remissione.

Le meningiti acute si distinguono in *meningiti purulente*, o meningiti "a liquor torbido", causate pressoché sempre da batteri, e *meningiti linfocitarie*, "a liquor limpido" o sierose, causate in genere da virus.

Le meningiti subacute e croniche sono invece causate per lo più da batteri e sono caratterizzate da un quadro liquorale con aspetti tipici sia delle forme batteriche (ipoglicorrachia), sia delle forme virali (pleiocitosi liquorale linfocitaria), e sono anche conosciute come "meningiti sierose atipiche" o "sierose maligne".

La letalità per meningite infettiva varia in rapporto all'agente causale, all'età dell'ospite ed alle sue condizioni di competenza immunologica. Le forme virali hanno in genere un'evoluzione relativamente benigna, mentre le forme batteriche possono essere gravate da tassi di letalità molto elevati. Nei paesi sviluppati la meningite pneumococcica ha una prognosi peggiore rispetto alla meningite da *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, comportando una mortalità del 20 % in età pediatrica e del 40% negli anziani. Nei paesi in via di sviluppo la mortalità è molto più elevata, raggiungendo il 50% in età infantile.

Le meningiti possono causare gravi sequele neurologiche, la cui frequenza non necessariamente si correla con la letalità delle singole forme. Ad es., la letalità infantile per meningite da *Haemophilus influenzae b* non supera il 5%, ma l'incidenza di esiti deficitari intellettivo-cognitivi permanenti nei sopravvissuti raggiunge il 30-50%.

Lo stesso vale per la meningite pneumococcica, che ha un'alta percentuale di esiti neurologici permanenti costituiti da deficit di nervi cranici, crisi epilettiche ed emiparesi, mentre in quella meningococcica, gravata da letalità più elevata, le sequele neurologiche post-meningitiche sono più rare.

Sebbene in questi ultimi 20 anni sia cresciuta la disponibilità di antibiotici sempre più attivi sui batteri causa di meningite, la letalità globale nelle meningiti batteriche non si è significativamente abbattuta per il contemporaneo sviluppo di antibiotico-resistenza (specie verso i β-lattamici e β-cefalosporanici) da parte dei batteri più frequentemente in causa nelle meningiti acquisite in comunità (*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis e Streptococcus pneumoniae*).

Eziopatogenesi

I microorganismi possono penetrare nello spazio subaracnoideo attraverso quattro modalità:

1. *penetrazione diretta* dall'esterno, attraverso soluzioni di continuo delle parti molli o del cranio per cause traumatiche o iatrogene (interventi chirurgici);
2. *propagazione da focolai infettivi contigui o vicini* (foruncolo dell'ala del naso, otiti, otomastoiditi, osteomieliti, endoftalmiti, perioftalmiti, panoftalmiti in alcune forme ad eziologia batterica; o lesioni granulomatose peri- o parameningee in rare forme tubercolari);
3. *via ematogena*, la più frequente, a seguito di una fase batteriemica più o meno apparente, conseguente a penetrazione attraverso le mucose o come diffusione metastatica da un focolaio infettivo localizzato altrove;
4. *via linfatica perivenosa*, direttamente dalle cavità nasali attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, oggi ammessa esclusivamente per le meningiti da amebe (*Hartmanella* e *Naegleria*).

La conformazione dello spazio subaracnoideo e i suoi rapporti con i ventricoli cerebrali, con i nervi cranici e con i vasi cerebrali sono tali per cui qualunque processo infettivo ed infiammatorio si diffonde rapidamente – se non esistono blocchi di circolazione – a tutta la superficie delle leptomeningi ed alla superficie interna dei ventricoli.

Anche nel caso di processi meningitici preferenzialmente localizzati alla base (meningite tubercolare) o

alla volta cranica (meningiti da batteri piogeni), l'infiammazione leptomeningea assume un carattere diffuso e comporta grave sofferenza dei vasi e dei nervi cranici avvolti dalla pia madre, con danno delle varie barriere di cui il SNC è dotato e comparsa di alterazioni liquorali anche gravissime.

MENINGITI BATTERICHE ACUTE

Epidemiologia

Tabella 1. Frequenza delle principali infezioni e leptomeningiti batteriche in Italia (2015-2917, dati non consolidati).

Anni	*S. pneumoniae*	*N. meningitidis*	*H. influenzae*	**Totale**
2015	**371, I= 0,80** *1259, I= 2,07*	**129, I=0,21** *188, I= 0,31*	**18, I= 0,03** *130, I= 0,21*	**518, I= 2,08**
2016	**436, I= 0,72** *1531, I= 2,52*	**162, I= 0,27** *228, I= 0,38*	**48, I= 0,08** *144, I= 0,24*	**656, I= 1,07**
2017	**437, I= 0,72** 1425, I= 2,35	**137, I= 0,3** 196, I= 0,32	**50, I= 0,08** 147, I= 0,24	**625, I= 1,05**
Grassetto: meningiti; corsivo: malattie infettive batteriche invasive. I= incidenza x 100.000. (Fonte ISS 2018: old.iss.it/binary/mabi/cont/InterimReport2017.pdf)				

In Italia, l'incidenza annuale delle meningiti batteriche più frequenti registrate in Italia nel periodo 2015-2017 è riportata nella Tab. 1.

Patogenesi

I meccanismi patogenetici delle meningiti batteriche comprendono le seguenti fasi: 1) superamento delle barriere mucose, 2) invasione ematogena, 3) invasione meningea e liquorale, 4) sviluppo della flogosi subaracnoidea e 5) alterazioni della pressione intracranica e del flusso ematico cerebrale, come illustrato nello schema a flusso della Fig. 1 in Italia nel periodo 2015-2017 è riportata nella Tab. 1.

Superamento delle barriere mucose – Il primo stadio del processo che porta allo sviluppo di una meningite batterica è costituito dall'adesione dei batteri alle cellule della mucosa nasofaringea.

I batteri che più spesso causano meningite *(Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae e Streptococcus pneumoniae)* possiedono fimbrie, pili o recettori di altra natura che favoriscono l'adesività alle cellule mucose.

Non tutti i ceppi di una stessa specie sono egualmente adesivi, e ciò spiega perché solo alcuni sottogruppi possono causare meningiti. Molti batteri producono anche enzimi che inattivano le IgA secretorie e facilitano l'adesione batterica alla superficie mucosa.

Una volta stabilita una ferma adesione alla mucosa nasofaringea, il batterio colonizzante tenta di invaderla per passare nel torrente ematico. Le modalità con cui ciò avviene, differenti a seconda del batterio coinvolto, sono abbastanza ben conosciute per *Neisseria meningitidis* e per *Haemophilus influenzae*.

Nel primo caso, il passaggio è *intracellulare* e l'agente patogeno passa attraverso la cellula, veicolato in un vacuolo che non viene digerito.

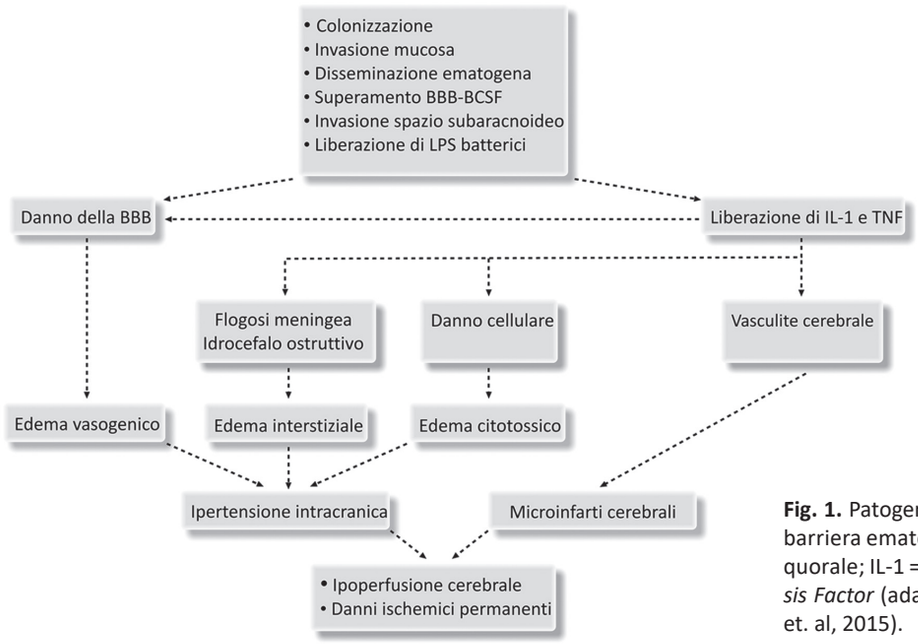


Fig. 1. Patogenesi della meningite batterica. BBB = barriera ematoencefalica; BCSF: barriera emato-liquorale; IL-1 = interleuchina-1; TNF = *Tumor Necrosis Factor* (adattata da Gerber e Nau, 2010; Tunkel et. al, 2015).

Nel secondo caso, il passaggio è *intercellulare*, cioè avviene a livello di giunzioni intercellulari probabilmente danneggiate da pregresse o concomitanti infezioni virali (è frequente infatti che la meningite da *Haemophilus influenzae* si scateni come complicanza di un banale episodio influenzale).

Invasione ematogena – Una volta penetrati nel torrente ematico, i batteri devono cercare di resistere all'aggressione dei meccanismi deputati alle difese anti-infettive, ed in particolare alla fagocitosi. La loro principale arma è rappresentata dalla capsula batterica. Alcuni tipi di capsula, posseduti da specifici ceppi, sembrano essere associati ad una maggiore resistenza alla fagocitosi e quindi ad una maggiore invasività. Il sistema immunitario dovrebbe tuttavia essere convenientemente attrezzato per vincere questa battaglia, specialmente tramite l'attivazione della via alternativa del complemento.

Non a caso, infatti, gli individui splenectomizzati o comunque affetti da deficit dell'immunità umorale e del complemento vanno soggetti con maggior frequenza a sepsi ed a meningiti da batteri capsulati, quali meningococchi, pneumococchi ed emofili.

Il motivo per il quale un sistema immunitario apparentemente normale può essere sopraffatto e sviluppare una sepsi o una meningite è sconosciuto.

Probabilmente, sono coinvolti sia fattori legati all'ospite (transitori deficit delle difese indotti da altre infezioni concomitanti, come le malattie virali intercorrenti, difetti immunitari parziali ancora sconosciuti, ritardo nella risposta immunitaria da mancato riconoscimento dell'antigene), sia fattori legati all'agente patogeno (particolare virulenza, cospicua carica batterica o anomala resistenza capsulare) che vanificano l'azione delle difese immunitarie normalmente in grado di contrastare con efficacia l'infezione.

Invasione meningea e liquorale – La fase successiva, certamente meno conosciuta nel suo intimo meccanismo, prevede il passaggio dei microorganismi patogeni dal torrente ematico alle meningi. La carica infettante potrebbe essere un fattore determinante, anche se esistono infezioni batteriche in cui l'interessamento meningeo è eccezionale, nonostante una carica batterica estremamente elevata. I batteri potrebbero in casi particolari sopravvivere all'interno dei monociti e, veicolati da questi, attraversare la barriera.

Altrettanto sconosciuta è la sede di passaggio: si presume che esso avvenga a livello dei plessi corioidei dei ventricoli laterali, nei quali il flusso ematico è particolarmente elevato, previa adesione mediata da fimbrie o recettori alle cellule dell'endotelio capillare, ma anche in questo caso si tratta solo di ipotesi.

Sviluppo della flogosi subaracnoidea – Una volta penetrati nel liquor subaracnoideo, i batteri non vengono aggrediti da parte di meccanismi difensivi, in questa sede praticamente inesistenti.

In condizioni normali, infatti, il liquor contiene pochissime cellule, per lo più derivate da processi esfoliativi meningei, e scarsa quantità di proteine esogene.

La produzione endogena di anticorpi inizia solo quando linfociti B attivati penetrano nel liquor e come plasmacelule inizano a produrre IgG. Per questo motivo, il quadro anticorpale liquorale è oligoclonale, ossia prodotto da un limitato numero di cloni cellulari.

Anche se la circolazione liquorale all'interno nel SNC permette scambi linfatici con i linfonodi extracranici del collo attraverso comunicazioni peridurali ed etmoidali, questo dispositivo non è così diretto come quello delle stazioni linfonodali di drenaggio del resto del corpo, capaci di reagire immediatamente all'agente estraneo e arginarne la diffusione.

Nel liquor, inoltre, le normali concentrazioni di fagociti, immunoglobuline e complemento sono assolutamente insufficienti a contrastare efficacemente l'infezione, basti pensare che il rapporto IgG-liquor/IgG-sangue è circa 1:800.

I batteri possono pertanto proliferare liberamente e raggiungere concentrazioni liquorali spesso tali da facilitarne la visualizzazione al microscopio.

La presenza di microrganismi nel liquor provoca due principali conseguenze: il danno della barriera ematoencefalica e lo scatenamento della risposta flogistica.

Il principale substrato anatomico della barriera è costituito dallo strato endoteliale dei capillari cerebrali e meningei.

Le meningiti batteriche comportano evidenti alterazioni endoteliali, specie delle venule meningee, costituite dalla segni di sofferenza cellulare (formazione di vescicole pinocitotiche) e dalla progressiva rottura delle giunzioni serrate dell'endotelio capillare, a cui fa seguito un progressivo aumento della concentrazione liquorale di albumina plasmatica e di altre macromolecole e transito di leucociti normalmente assenti.

Affinché tutto ciò si verifichi, non è strettamente necessaria la presenza di cellule batteriche integre, poiché tale meccanismo può essere facilmente scatenato anche dalla sola presenza del lipopolisaccaride capsulare (LPS) dei Gram-negativi, o da certi costituenti della parete cellulare dei Gram-positivi (acidi teicoici e peptidoglicano), verosimilmente attraverso l'induzione di una produzione massiva di IL-1 (interleukina 1), TNF α (*Tumor Necrosis Factor*) ed altre citochine che agiscono sinergicamente.

Infatti, elevate concentrazioni di queste citochine si riscontrano in moltissimi soggetti affetti da meningite batterica, ma non in quelli affetti da meningite virale,

tanto da far ritenere che la concentrazione elevata di TNF α sia patognomonica di meningite batterica.

Approfittando del danno di barriera e reagendo verosimilmente a stimoli chemiotattici di origine non ben chiara, le cellule polinucleate migrano in grandi quantità nel liquor.

La risposta infiammatoria liquorale, oltre ad essere poco efficace ai fini del contenimento dell'infezione, può addirittura essere controproducente, sia perché aggrava il danno di barriera e provoca ipertensione intracranica, diminuzione del flusso ematico cerebrale e alterazione dei meccanismi di autoregolazione, a cui possono far seguito danni ischemici.

In realtà, numerosi studi clinici hanno dimostrato che elevate concentrazioni di LPS, IL-1, TNF α e altre citochine correlano con gli esiti della meningite, sia in termini di sopravvivenza che di deficit neurologici.

Alterazione della pressione intracranica e del flusso ematico cerebrale – Nelle meningiti purulente è costante la presenza di edema cerebrale ed ipertensione intracranica che tendono a ridurre il flusso ematico cerebrale fino a causare fenomeni ischemici anche permanenti. L'edema ha probabilmente origine da molteplici fattori, vasogenici, citotossici e interstiziali, e può essere aggravato da una coesistente vasculite per l'infiammazione dei vasi encefalici nel loro passaggio attraverso lo spazio subaracnoideo.

Nelle meningiti purulente, inoltre, viene persa la capacità di autoregolazione del flusso cerebrale, fenomeno che può variare nel tempo anche in rapporto alle terapie effettuate ed alle condizioni del soggetto, ben documentato dalle neuroimmagini (angiografia cerebrale, TC, RM). Ciò richiede il monitoraggio continuo e l'attenta regolazione della pressione arteriosa sistemica e degli altri parametri vitali per garantire un'adeguata perfusione cerebrovascolare, analogamente alle altre situazioni che richiedono assistenza in ambienti di terapia intensiva (traumi cranici).

Meningite tubercolare – La patogenesi di questa meningite viene trattata separatamente, poiché si differenzia, almeno in parte, da quella delle altre meningiti batteriche. Nella tubercolosi primaria l'ingresso dei bacilli tubercolari nell'organismo umano avviene attraverso le vie respiratorie.

Dopo essersi riprodotto nelle regioni medio-basali polmonari, il bacillo di Koch si diffonde ai linfonodi regionali, da cui può successivamente migrare per via ematogena in qualunque altro organo.

Più frequentemente sono colpite le regioni polmonari apicali, ma talvolta è possibile che i micobatteri raggiungano il SNC, le meningi e lo spazio subaracnoideo. La meningite tubercolare può quindi essere il risultato di una diffusione miliarica in corso di infezione primaria.

Tale meccanismo non rende però ragione di tutte le forme di meningite tubercolare, specie quelle che fanno seguito a un'infezione post-primaria.

In tal caso, è assai probabile che micobatteri precedentemente penetrati nel SNC o in aree adiacenti si riattivino in concomitanza di un transitorio deficit immunitario, e inizino a moltiplicarsi e riversarsi negli spazi subaracnoidei (meningite "a tergo") originando il classico quadro della meningite tubercolare.

Meningiti virali – La patogenesi delle meningiti virali è meno conosciuta ed i dati disponibili sono relativamente più scarsi.

Il primo stadio è rappresentato dalla colonizzazione a livello mucoso, a cui fa seguito il superamento delle barriere e lo sviluppo di viremia.

Una volta diffusi nel sangue, i virus si riproducono nel tessuto reticolo-endoteliale e causano una seconda e più intensa viremia che può tradursi in meningite.

Il sito di ingresso meningeo può essere variabile. Alcuni virus superano la barriera a livello delle giunzioni endoteliali, altri infettano le cellule endoteliali e migrano poi ai neuroni ed alle cellule gliali, altri ancora penetrano attraverso i plessi corioidei o risalgono le fibre olfattorie.

Una volta penetrati nello spazio subaracnoideo i virus inducono una risposta prevalentemente mononucleata (T e B linfociti sensibilizzati), anche in questo caso probabilmente mediata dalla liberazione di citochine, soprattutto IL-6 e IFNβ.

Viceversa il TNFα e l'IL-1, che giocano un ruolo molto importante nella patogenesi delle meningiti purulente, sono virtualmente assenti nel liquor dei soggetti affetti da meningite virale.

Meningite nel soggetto con condizioni predisponenti – La penetrazione dei microrganismi nello spazio subaracnoideo è favorita da condizioni predisponenti dell'ospite.

Nei deficit immunitari acquisiti di natura virale (HIV) o iatrogena (malattie neoplastiche, trapianti), il meccanismo patogenetico non differisce molto da quello osservato in soggetti immunocompetenti, tranne per la scarsa o assente risposta e difesa infiammatoria contro l'invasione ematica e liquorale del virus.

Tale deficit rende ragione della scarsità di sintomi e della maggiore gravità dell'infezione.

Nel neonato e nel prematuro, invece, sono importanti la contaminazione dell'orofaringe o del moncone ombelicale, che possono avvenire durante il parto, a seguito del contatto con microorganismi presenti nelle vie genitali materne, o durante la degenza nei nidi o nei reparti di terapia intensiva. In entrambi i casi la meningite è susseguente alla disseminazione ematogena.

In soggetti traumatizzati e sottoposti ad interventi neurochirurgici la tappa ematogena viene saltata ed il processo infettivo si propaga alle meningi direttamen-

te per contiguità, come avviene nelle meningiti conseguenti a traumi penetranti delle ossa craniche, negli ascessi della rocca petrosa, nelle mastoiditi e nelle infezioni dei seni etmoidali.

Nei soggetti portatori di apparati di derivazione ventricolo-peritoneale ed atriale, infine, l'infezione meningea è conseguente alla contaminazione batterica o fungina dell'impianto di derivazione.

In questi soggetti le meningiti hanno andamento spesso torpido, in rapporto con la scarsa virulenza dei batteri coinvolti (stafilococchi coagulasi-negativi), ma l'infezione è assai difficile da eradicare senza rimuovere la derivazione contaminata.

Tabella 2. Eziologia e aspetti liquorali delle meningiti acute e subacute.

Meningiti acute	Meningiti subacute
Batteriche a liquor torbido	**Batteri**
Batteri più comuni	*Mycobacterium tuberculosis*
Haemophilus influenzae	*Treponema pallidum*
Neisseria meningitidis	*Brucella spp*
Streptococcus pnemoniae	*Borrelia spp*
Listeria monocitogenes	*Nocardia spp*
Streptococcus agalactiae	*Leptospira spp*
Altri batteri	*Actinomices spp*
Streptococchi viridanti	*Listeria monocitogenes*
Streptococchi gruppo A	**Virus**
Stafilococchi (*aureus, epidermidis*)	Coriomeningite linfocitaria
Escherichia coli	Parotite
Klebsiella	Herpes simplex
Serratia	Arbovirus
Pseudomonas aeruginosa	Flavivirus
Nocardia spp	Echovirus
Proteus spp	Varicella-zoster
Citrobacter spp	**Funghi**
Flavobacterium spp	*Cryptococcus neoformans*
Moraxella spp	*Coccidioides immitis*
Propionibacterium acnes	*Candida spp*
Enterococcus faecalis	*Aspergillus spp*
Salmonella spp	*Histoplasma capsulatum*
Brucella spp	*Blastomyces dermatitidis*
Altri microorganismi	**Parassiti**
Spirochete	*Cysticercus spp*
Micobatteri	*Angiostrongylus cantonensis*
Borrelia spp	*Echinococcus spp*
Rickettsiae	*Schistosoma spp*
Leptospira spp	*Paragonimus westermani*
Naegleria spp	*Strongyloides spp*
Acantamoeba spp	*Sporothrix schenckii*
Virali a liquor limpido	
Enterovirus	
Virus parotitico	
Herpesvirus	
Coriomeningite linfocitaria	
Adenovirus	
HIV	
Virus del morbillo	
Virus della rosolia	
Virus di Epstein-Barr	
Arbovirus	

Sintomatologia

Le modalità d'esordio e di evoluzione delle meningiti acute o subacute variano a seconda dell'eziologia ed anche in rapporto all'età, poiché nel neonato e nell'anziano non sono infrequenti le presentazioni atipiche (Tab. 2).

Il quadro clinico è tipicamente dominato da una classica sindrome meningea, le cui caratteristiche sintomatologiche in rapporto alla frequenza d'osservazione di ciascun sintomo e segno sono riportate in Tab. 3.

Nella fase conclamata, il malato appare spossato, estremamente sofferente ed intollerante a qualunque tipo di stimolazione (foto- fono- estesiofobia) e tende ad assumere, specie in età pediatrica, una tipica posizione in *decubito laterale obbligato* con ginocchia flesse ed iperestensione del capo (posizione cosiddetta "a cane di fucile"). Il papilledema è infrequente (<5%), e la sua mancanza può costituire un importante elemento per differenziare clinicamente una meningite da altre patologie cerebrali caratterizzate da ipertensione intracranica (masse occupanti spazio).

Nelle forme batteriche, accanto ai sintomi neurologici, sono presenti i sintomi della "sindrome della risposta infiammatoria sistemica" (SIRS) fino allo *shock settico*, mentre nelle forme virali possono coesistere i segni della malattia virale concomitante, di cui la meningite rappresenta una complicanza.

La meningite meningococcica, in particolare, comporta un consistente rischio di setticemia con shock settico, dimostrato dalla rapida comparsa di grave ipotensione fino al collasso, emorragie cutaneo-mucose disseminate per grave coagulopatia da iperconsumo di fibrinogeno (petecchie, ecchimosi, soffusioni emorragiche) e sintomi e segni di *multiorgan failure*.

La meningite da *Haemophilus influenzae* si associa spesso a otite media purulenta, mentre la meningite pneumococcica può presentarsi nell'ambito di un grave shock settico, ma anche in concomitanza di una polmonite lobare o un'otite media purulenta. Nella meningite tubercolare si possono osservare segni di un coesistente interessamento polmonare, mentre sul piano neurologico spiccano i segni di ipertensione intracranica. La meningite parotitica si accompagna, anche se non costantemente, alla tipica tumefazione parotidea.

La sindrome meningea nell'anziano è assai poco specifica. La febbre e i segni di irritazione meningea possono essere scarsi

Tabella 3. Sintomi e segni della sindrome meningea.

Sintomi	%
- Cefalea gravativa	80-90
- Mialgie diffuse	30-60
- Intolleranza agli stimoli	20-30
Segni	%
- Febbre elevata	>90
- Turbe della coscienza	>80
- Rigidità nucale	>80
- Segno di Brudzinski nucale	50
- Segno di Lasègue	50
- Epilessia generalizzata (m. meningococcica)	20-30
- Deficit di nervi cranici (m. tubercolare)	10-15
- Segni piramidali	10-15
- Papilledema	< 5

Tabella 4. Accertamenti indispensabili nel sospetto di una sindrome meningea.

- **Esame fisico** (ricerca di segni meningei, segni neurologici focali e manifestazioni emorragiche)
- **Esame oftalmoscopico** (ricerca di eventuale papilledema)
- **Esami bioumorali**
  - Emocolture
  - VES
  - Proteina C-reattiva
  - Emocromocitometrico con piastrine e conta assoluta e differenziale dei globuli bianchi
  - Funzione coagulativa
  - Glicemia
  - Proteinemia ed elettroforesi delle proteine
  - Esami di funzionalità epatica e renale
  - Ionogramma
  - Emogasanalisi
- **Esame liquorale**
  - Esame citochimico e microscopico (May-Grünwald, Gram, Ziehl-Nielsen)
  - Elettroforesi delle proteine
  - Ricerca indiretta dell'agente eziologico (tests di agglutinazione su latex, ELISA-galattomannano)
  - Liquorcoltura

o assenti, mentre predominano le alterazioni della coscienza.

Diagnosi

Una volta posto il sospetto clinico di meningite, si dovrà confermare la diagnosi attraverso una serie di esami di laboratorio, tra i quali spicca soprattutto l'esame citochimico e colturale del liquor (Tab. 4).

Esame del liquor (v. Cap 9 Liquido cerebrospinale) – L'esame citochimico, oltre a confermare la diagnosi, può fornire importanti informazioni relative all'eziologia del processo infettivo e quindi guidare la terapia iniziale in attesa dei risultati dell'emocoltura e dell'esame colturale liquorale, che in un secondo momento potranno permettere di modificare la terapia sulla base dell'agente eziologico identificato e della sua sensibilità agli antibiotici.

In presenza di segni anche sospetti di ipertensione intracranica o di deficit neurologici, la rachicentesi rimane subordinata all'esclusione di masse occupanti spazio sovra o sottotentoriali mediante TC o RM encefalica, per evitare un potenziale rischio di incuneamento.

In questo caso, poiché l'effettuazione di TC o RM può ritardare anche sensibilmente la rachicentesi, è opportuno anticipare l'inizio di una terapia antibiotica adeguata subito dopo aver prelevato un doppio campione per emocoltura. La somministrazione dell'antibiotico per via sistemica, infatti, non riduce la percentuale di isolamento dell'agente batterico dal liquor se la rachicentesi è eseguita entro 2 ore dall'inizio del trattamento antibiotico, mentre qualunque ritardo terapeutico aumenta il rischio di vita del soggetto (Lin e Safdieh, 2010).

Si possono schematicamente distinguere tre quadri liquorali, caratteristici rispettivamente delle meningiti batteriche, virali, e sierose atipiche da batteri intracellulari (meningite tubercolare in particolare), come illustrato nella Tab. 5. I parametri differenziali più importanti sono il tipo di cellule ed il contenuto in proteine ed in glucosio.

Nelle meningiti batteriche, la pressione liquorale iniziale (di apertura) è molto aumentata (> 20 cm H_2O), ed il liquor appare visibilmente torbido e di colore gial-

Tabella 5. Classificazione delle meningiti in base ai reperti liquorali.

Liquor	**M. batteriche**	**M. virali**	**M. sierose atipiche**
Aspetto e colore	torbido, talora xantocromico	limpido, incolore	smerigliato, incolore
Pressione	molto aumentata	aumentata	aumentata
Cellule/mmc	↑↑↑ (5.000-10.000)	↑↑ (50-500)	↑↑ (100-500)
Tipo di cellule	polimorfonucleati	mononucleati	mononucleati[1]
Batteri	spesso evidenziabili[2]	assenti	a volte evidenziabili[3]
Proteinorrachia(mg/dl)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Glicorrachia	↓↓↓	normale (≈50% glicemia)	↓ (↓↓)

[1] prevalenza di polinucleati nei primi 10-20 giorni; [2] alla colorazione di Gram; [3] alla colorazione di Ziehl-Neelsen.

lastro per la presenza di un elevato numero di cellule (molte centinaia o migliaia per mm^3), quasi esclusivamente rappresentate da granulociti neutrofili (>80%), ma in casi estremi può anche assumere un aspetto francamente purulento (>10.000 elementi per mm^3).

La colorazione dello striscio (Gram, Ziehl-Neelsen) permette di identificare batteri Gram+/– o acido-resistenti liberi o fagocitati e giungere a una diagnosi presuntiva precoce, mentre l'assenza di pleiocitosi neutrofila in fase acuta costituisce un segno prognostico sfavorevole.

Nelle meningiti batteriche, una marcata iperproteinorrachia (da danno delle barriere ematoencefalica e liquorale) si associa tipicamente a ipoglicorrachia (da iperconsumo batterico e cellulare).

Nelle meningiti virali il liquor appare limpido e la leucocitosi è assai più contenuta, essendo in gran parte rappresentata da cellule mononucleate (prevalentemente linfociti e monociti); il glucosio è normale e le proteine sono solo lievemente aumentate.

Nelle meningiti sierose atipiche ad esordio solitamente subacuto di origine batterica, fungina o protozoaria, la cellularità varia in rapporto alla fase di malattia, ed è rappresentata in prevalenza da elementi mononucleati. La glicorrachia, ridotta anche se non azzerata, consente di differenziare queste forme dalle meningiti virali, con cui possono avere in comune il tipo di cellularità. La proteinorrachia è nettamente aumentata, anche se in misura inferiore rispetto alle meningiti purulente.

Le meningiti batteriche acute insorgenti in soggetti compromessi e pre-trattati con antibiotici possono presentare quadri liquorali molto dissimili da quello tipico delle meningiti purulente. Perciò si dovrà sempre indagare attentamente la storia clinica (infezione HIV nota o appartenenza a fasce di popolazione a rischio, altre cause di immunodeficienza) e richiedere se sono stati somministrati antibiotici prima dell'esecuzione della rachicentesi.

Non bisogna infine dimenticare la possibilità che una sindrome meningea sia causata da un processo non infettivo: infatti, una leucemia può esordire acutamente con febbre, lesioni emorragiche e segni meningei causati dalla presenza di cellule leucemiche nel liquor.

Test indiretti su liquor – Di particolare importanza, in presenza di un quadro clinico-liquorale suggestivo per meningite batterica da cocchi piogeni (emofilo, meningococco, pneumococco), sono i test per il rilevamento di antigeni batterici nel liquor. In particolare, i test di agglutinazione su latex sono altamente specifici (70-100%) e sufficientemente sensibili (50-60%), e possono consentire una diagnosi eziologica orientativa entro 15 minuti dal prelievo di liquor. Questi test possono essere positivi anche quando la coltura, a causa di terapie antibiotiche precedenti, risulta negativa.

PCR *(Polymerase Chain Reaction)* – È la metodica di genetica molecolare elettiva, specie *real time* (qPCR), *multiplex,* per la diagnosi eziologica delle meningiti e encefaliti, permettendo l'identificazione di tracce di DNA/RNA di patogeni non facilmente isolabili con i metodi classici o a crescita lenta, o altrimenti non identificabili sui campioni (ad. es virus, micobatteri, miceti).

I risultati si ottengono in tempi molto brevi (1 ora con la *Film Array*-PCR), permettendo diagnosi e terapie mirate altrimenti impossibili.

Esami colturali e bioumorali – Tra gli esami colturali (in aggiunta a quello liquorale) assume grande importanza l'emocoltura, la cui positività consente una diagnosi eziologica. L'aumento degli indici infiammatori (VES, PCR) depongono per una meningite batterica, così come il riscontro di spiccata leucocitosi neutrofila (di particolare significato nel bambino di meno di 5 anni, alla luce della nota inversione della formula leucocitaria tipica dell'età).

Per contro, l'assenza di leucocitosi neutrofila in un malato con segni evidenti di meningite batterica è un segno prognostico sfavorevole.

Le gravi alterazioni della coagulazione con piastrinopenia e l'aumento dei frammenti liberi di fibrinogeno da iperconsumo sono fortemente suggestivi di un'eziologia batterica, specie di tipo meningococcico.

Neuroimmagini – La TC o la RM effettuate prima della rachicentesi in assenza di segni neurologici focali o d'ipertensione intracranica che ne motivino l'esecuzione sono di scarsa utilità nelle forme ad esordio acuto, mentre possono rivelarsi utili in quelle ad esordio subacuto, nei soggetti immunodepressi o in caso di traumi.

In sintesi, la diagnosi di meningite può essere posta clinicamente in presenza di un quadro clinico compatibile confermato dall'esame del liquor.

Nelle forme batteriche la conferma eziologica si ottiene con l'isolamento dell'agente patogeno dal liquor o dal sangue.

Nelle forme virali, invece, l'eziologia può essere desunta dalla sieroconversione, dall'evidenza di una sintesi intratecale di IgG specifiche o dai risultati della RT-PCR. Anche l'isolamento di un enterovirus dal liquor, dalle feci o dal gargarizzato può avere significato diagnostico di fronte a una sintomatologia compatibile.

Nel soggetto immunocompetente, i parametri liquorali permettono di distinguere presuntivamente le forme più probabilmente batteriche da quelle presumibilmente virali e, nell'ambito delle forme batteriche, fra meningiti da cocchi capsulati (emofilo, meningococco, pneumococco) e altre forme di meningite batterica, come ad es. quella tubercolare, luetica, amebica, criptococcica o da *Borrelia* (malattia di Lyme).

Nelle meningiti acute una rachicentesi di controllo va ripetuta solo se non si ha risposta clinica alla terapia entro 48 ore, mentre nelle forme croniche può essere importante rivalutare i parametri liquorali alla remissione dei sintomi clinici.

Terapia

La gestione clinica del soggetto con sospetti segni di meningite richiede una buona organizzazione clinico-laboratoristica, in quanto la tempestività dell'intervento è fondamentale, soprattutto nelle forme ad evoluzione rapida. La Fig. 2 riporta un algoritmo schematico per la gestione clinica di questi casi, dalla formulazione del sospetto clinico di meningite, alla diagnosi orientativa, all'inizio di una terapia.

La terapia delle meningiti purulente comprende non solo la terapia eziologica (antibiotica), ma anche la cosiddetta terapia di supporto, che include i presidi tesi al controllo dello shock, dell'eventuale coagulazione intravascolare disseminata, dell'ipertensione intracranica, delle eventuali crisi convulsive, e al ristabilimento dello stato di normale idratazione ed equilibrio idroelettrolitico.

L'importanza di una terapia di supporto in fase iniziale è motivata da un possibile aggravamento clinico subito dopo l'inizio della terapia antibiotica per la massiva liberazione di prodotti della lisi batterica indotta dall'attività battericida degli antibiotici, e per questo motivo è indispensabile garantire un accesso venoso per somministrare liquidi e farmaci i.v.

Di vitale importanza è il ricorso a vasopressori (dopamina), *plasma expander* e/o di plasma fresco congelato ricco di fattori della coagulazione per correggere un'eventuale ipotensione arteriosa o scongiurare possibili emorragie nelle fasi iniziali.

Altri presidi di terapia intensiva, quali l'uso dell'ultrafiltrazione plasmatica continua (CAVH), sembrano aver dato buoni risultati, specie per la loro capacità di rimuovere dal circolo le citochine che scatenano e mantengono lo stato di shock. Le immunoglobuline i.v. di qualunque genere e tipo (tanto meno quelle che sarebbero arricchite in IgM) non trovano indicazione.

La *riduzione della pressione intracranica* è un altro importante aspetto della terapia, purché avvenga senza una concomitante riduzione del flusso di perfusione cerebrale. I mezzi per ridurla includono il mantenimento di una posizione semiseduta, per facilitare il ritorno venoso, e l'uso di acetazolamide, mannitolo, diuretici e glicocorticoidi. Nei malati critici la prima dose di steroide (in genere desametazone) deve essere somministrata in concomitanza con la prima dose di antibiotico. Per il controllo delle eventuali crisi convulsive vengono utilizzati abitualmente i barbiturici.

Antibiotici – È di grande importanza iniziare immediatamente una terapia antibiotica empirica, dopo

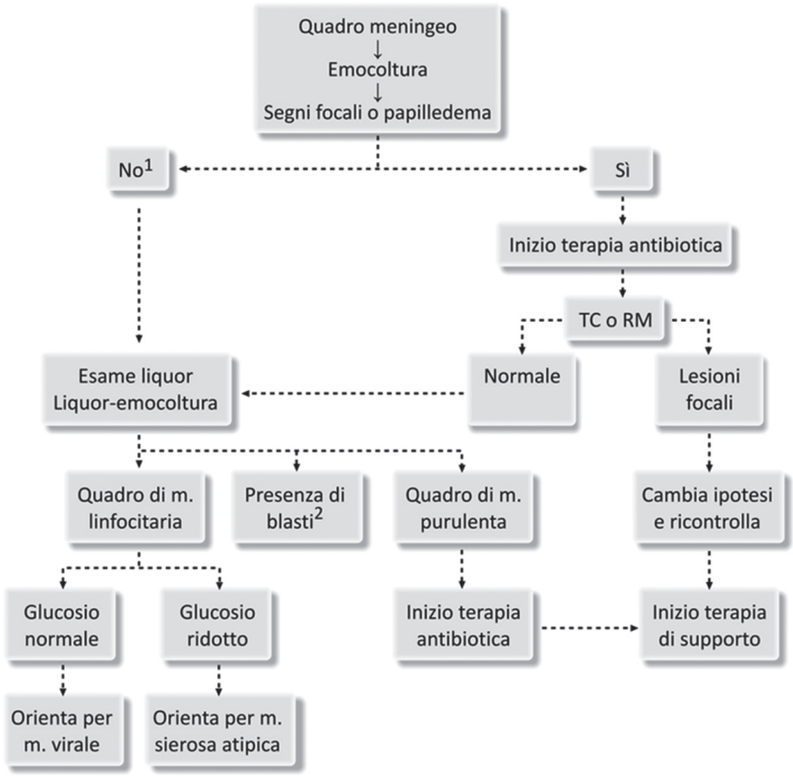


Fig. 2. Gestione clinica del soggetto immunocompetente con sindrome meningea. [1]Una TC o una RM possono essere consigliabili prima di effettuare la rachicentesi in forme ad esordio subacuto, sempre che ciò non comporti un eccessivo ritardo nella diagnosi. [2] Meningosi leucemica.

avere eseguito gli esami diagnostici, specie quelli colturali. Poiché gli agenti patogeni che causano meningite purulenta in ospiti immunocompetenti privi di condizioni predisponenti sono *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis e Haemophilus influenzae,* la scelta dovrebbe cadere su antibiotici attivi su questi tre microrganismi, tenendo presente la possibilità di una meningite da *Listeria*, resistente alle cefalosporine ma sensibile all'ampicillina e alla gentamicina (neonati, anziani e immunodepressi).

Scelta degli antibiotici. La terapia attuale della meningite purulenta in soggetti immunocompetenti si basa, a seconda dell'età e delle condizioni del malato, sulle opzioni schematizzate nella Tab. 6.

Nei soggetti allergici alle penicilline si può impiegare vancomicina in associazione a rifampicina con aggiunta di trimetoprim-sulfametossazolo se è necessario ampliare lo spettro d'azione anche verso la listeria. Molti autori americani propongono, in caso di sospetto di meningite da *S. pneumoniae* associazione di cefalosporina di terza generazione con vancomicina per l'incremento di resistenza di tale patogeno a penicilline e cefalosporine.

I dosaggi nell'adulto e nel bambino degli antibiotici di possibile impiego in corso di meningite purulenta sono riportati nella Tab. 7.

Tabella 6. Scelta degli antibiotici in rapporto all'età nelle meningiti purulente.

Età/condizioni	Ampicillina	Cefalosprine III° gen[1]	Aminoglicoside	Vancomicina	Ceftazidime
0 → 4 settimane	•	•	•		
1→ 3 mesi	•	•			
3 mesi → 18 aa.		•			
18 → 50 aa.		•			
> 50 aa.	•	•			
Immunocompromessi	•			•	•
Traumi, interventi, *shunt*				•	•

[1] Cefotaxima o Ceftriaxone

Tabella 7. Farmaci per la terapia delle meningiti e dosaggi in pediatria e nell'adulto.

Farmaco	Bambini (mg/kg/die)	Adulti	Intervallo dosi (ore)
Ampicillina	300-500	12 g/die	4-6
Ampicillìna-sulbactam [1]	150-200	12 g/die	6
Cloramfenicolo	50-100	4 g/die	8
Cefuroxima	100-200	9 g/die	6
Cefotaxima	100-200	6-12 g/die	6
Ceftazidima	100-200	6 g/die	4-6
Ceftriaxone	50-100	2 g/dle	12-24
Aztreonam	100	8 g/die	6
Imipenem	60-80	4 g/die	6
Ciprofloxacina [2]	–	2 g/die	12
Vancomicina	40-60	2-3 g/die	6-12
Linezolid [3]	20-30	1,2 g/die	12
Cotrimossazolo [4]	8-20	1,2 g/die	8
Rifampicina	10-20	0,6 g/die	24
Isoniazide	10-20	0,3 g/die	12
Pirazinamide-morfazinamide	20-30	3 g/die	24
Etambutolo	15-25	15 mg/kg/die	24
Amfotericina 8	0,5-1	0,5·1 mg/kg/die	24
5-ftuorocitosina	100-150	100-150 mg/kg/die	6
Fluconazolo	10-15	0,4-1,2 g/die	24
Voriconazolo [5]	14	12 mg/kg il primo giorno 8 mg/kg i giorni seguenti	12

[1] dose calcolata sull'associazione (sulbactam+ampicillina, in rapporto 1:2)
[2] non registrato per uso pediatrico, dose indicativa 15-30 mg/kg in 2 sottodosi giornaliere
[3] per soggetti di età < 12 anni 30 mg/kg in 3 dosi, per quelli di età superiore 20 mg/kg in 2 dosi (dose massima quella dell'adulto)
[4] calcolando il dosaggio sul trimetoprim
[5] per i soggetti di età compresa tra 2 e 12 anni si utilizzano i 14 mg/kg/die in 2 sottodosi, dopo i 12 anni si utilizza la dose dell'adulto

Durata della terapia antibiotica. Dipende dall'eziologia: almeno 7 gg. nelle meningiti da meningococco e *Haemophilus*, 14 gg. nelle infezioni da pneumococco, 21 gg. in caso di *Listeria*, streptococco, enterobatteriacee e stafilococco. La terapia potrà essere modulata a seconda dei casi specifici in base ai dati colturali e ll'antibiogramma.

Corticosteroidi – È stato già accennato al possibile uso degli steroidi nelle fasi iniziali di una meningite, per contrastare l'azione indesiderata delle citochine liberate dallo scatenamento dei meccanismi di flogosi. L'utilità dello steroide è stata dimostrata soprattutto nei bambini con meningite da *Haemophilus influenzae*, ma l'indicazione è ormai ritenuta valida anche nell'adulto.

L'approccio migliore comprende il desametasone, alla dose di 0.6 mg/kg/die in 4 somministrazioni giornaliere per i primi 4 giorni dalla diagnosi di meningite (iniziando appena prima o in concomitanza con la prima somministrazione di antibiotico).

Forme cliniche nel soggetto immunocompetente

Nei paragrafi successivi saranno illustrati il quadro clinico-epidemiologico, la profilassi e la terapia delle varie forme di meningite, a seconda della loro eziologia, rispettivamente in ospiti immunocompetenti e in ospiti compromessi, come schematizzato nella Tab. 8.

In Italia, l'incidenza globale per 100.000 di meningiti batteriche acute isolatamente riportate come tali da ISS (Istituto Superiore di Sanità) per il 2017 (dati non consolidati) risulta globalmente pari a 1,85 circa

Tabella 8. Principali agenti eziologici di meningite in soggetti normali e con condizioni predisponenti.

Soggetto normale	**Neonato**	**Anziano**	**Immunodeficienza congenita**	**Lesioni dei tegumenti**	**Immunosoppressione, chemioterapia**	**Soggetto HIV⁺**
Neisseria meningitidis	*Escherichia coli*	*Streptococcus pneumoniae*	*Streptococcus Pneumoniae*	*Staphylococcus epidermidis*	*Listeria monocytogenes*	*Streptococcus pneumoniae*
Haemophilus influenzae	*Streptococcus Agalactiae*	*Listeria monocytogenes*	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*	*Mycobacterium tuberculosis*
Streptococ. pneumoniae	*Listeria monocytogenes*	*Neisseria meningitidis*	*Staphylococ. aureus*	*Haemophilus influenzae*	*Streptococ. pneumoniae*	*Cryptococcoccus neoformans*
Mycobacterium tuberculosis	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus agalactiae*	*Neisseria meningitidis*	*Candida sp.*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Treponema pallidum*
Leptospira sp.	*Pseudomonas aeruginosa*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Salmonella sp.*	Microorganismi cutanei ed ambientali	*Cryptococcus neoformans*	*Coccidioides immitis*
Brucella sp.	Bacilli Gram-neg.	Bacilli Gram-neg.	*Candida sp.*	*Nocardia*		*Histoplasma capsulatum*
Treponema pallidum			*Cryptococcus neoformans*	*Actynomices*		
Borrelia burgdorferi			*Enterovirus*			
Coccidioides immitis						
Histoplasma capsulatum						
Enterovirus						
Virus parotite						
Virus erpetici						
HIV						
Amebe						
Angiostrongylus cantonensis						

(*Streptococcus pneumoniae:* 0,72; *Neisseria meningitidis:* 0,25; *Listeria:* 0,4; *Haemophilus influenzae:* 0,08; *Streptococcus B:* 0,04; *Mycobacterium tuberculosis:* 0,009; altri patogeni: 0,20; agenti non identificati:0,15), mentre l'incidenza delle stesse infezioni intese come malattia invasiva è più alta (3,46 circa).

Possono causare invece forme subacute con tendenza alla cronicizzazione il *Mycobacterium tuberculosis*, il *Treponema pallidum*, la *Borrelia burgdorferi*, le brucelle e le leptospire.

Meningiti batteriche acute

Meningite da Emofilo (*Haemophilus influenzae,* b. di Pfeiffer) – Questo batterio Gram– è causa della più frequente forma di meningite batterica purulenta nella prima e seconda infanzia (50% di tutte le meningiti purulente), dal primo mese di vita fino all'età di circa 6 anni. La trasmissione avviene per contagio interumano per via aerea, ed il quadro clinico è quello caratteristico delle meningiti purulente.

L'incidenza di queste forme di meningite si è notevolmente ridotta nei paesi che hanno introdotto la vaccinazione contro l'*H. influenzae* gruppo B, responsabile del 90% dei casi infantili, per lasciare spazio ad infezioni da altri patogeni, specie lo *S. pneumoniae* farmacoresistente (Saez-Llorens e McCracken, 2003).

Nelle altre fasce di età, l'*H. influenzae* può causare meningite solo se facilitato da condizioni predisponenti (ipogammaglobulinemia, alcolismo, diabete, splenectomia, ipofunzionalità splenica, traumi, sinusiti o otiti croniche).

La letalità è relativamente modesta (3-8%) ma il 30-50% dei sopravvissuti presenta deficit neurologici persistenti con ritardo mentale di grado variabile.

In oltre il 50% dei casi coesiste un'otite media purulenta o un'altra localizzazione settica. Relativamente frequente è l'empiema subdurale post-meningitico.

È noto che una significativa percentuale di ceppi di *H. influenzae* produce beta-lattamasi ed è perciò resistente alla penicillina ed all'ampicillina. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, la terapia della meningite da emofilo deve basarsi sulla somministrazione di una cefalosporina di terza generazione (cefotaxime, ceftriaxone). La meningite da *H. influenzae b* è una malattia prevenibile. La profilassi primaria si basa sulla somministrazione di un vaccino polisaccaridico efficace ed innocuo, che deve essere somministrato in 3 dosi a partire dal terzo mese di vita. Negli Stati Uniti (ed in Finlandia), la vaccinazione anti-emofilo, introdotta già da anni, ha consentito una drastica riduzione dei casi di meningite dovuti a questo microrganismo (dal 48% al 7%). In Italia la vaccinazione non è obbligatoria ma viene impiegata su larga scala e questo ha determinato una netta riduzione di incidenza (130 casi segnalati nel 1996 contro 30 casi segnalati nel 2005).

La vaccinazione (*H. Influenzae b* coniugato a tossoide tetanico: Acthib, Hiberix) è consigliata nei primi tre mesi di vita, nei soggetti immunocompromessi, ad es. trapiantati, e nei soggetti splenectomizzati.

La chemioprofilassi secondaria, basata sull'impiego della rifampicina (20 mg/Kg/die) per 4 giorni, benché non suggerita da tutti gli autori, dovrebbe essere effettuata ogniqualvolta un soggetto abbia avuto un contatto stretto (almeno 4 ore nella settimana precedente) con una persona infetta, e nei conviventi (eccetto le donne in gravidanza) se in famiglia vi sono bambini di età inferiore a 4 anni. Negli asili devono essere prese in considerazione sia la profilassi, sia la vaccinazione, specie se vi sono piccoli di età inferiore a 2 anni.

Meningite da Meninogococco *(Neisseria meningitidis)* – È un diplococco Gram-negativo che viene isolato nel 15-20% circa delle meningiti purulente, particolarmente in bambini della terza infanzia ed in giovani adulti. Dei 13 sierogruppi conosciuti di meningococco, solo 5 (A, B, C, W135, Y) sono patogeni per gli esseri umani. Essi si distribuiscono in modo diverso da un continente all'altro. In Europa ed in Nord-America predominano i sierogruppi B e C, negli ultimi anni negli USA una discreta percentuale di casi è risultata attribuibile anche al sierotipo Y, in Africa predomina il sierotipo A (più raramente X) ed in Nuova Zelanda un particolare ceppo B, responsabile di una grave epidemia endemica nella popolazione Maori dal 1991 al 2004, anno in cui è stato introdotto un vaccino anti-B specifico.

In Italia, nel periodo 1999-2004 si è verificato un progressivo aumento del sierogruppo C rispetto al B (rapporto C/C+B aumentato dal 21.6% al 58.66%, dati dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità), senza apprezzabili modificazioni dell'incedenza di meningite.

Poiché tutti i cinque sierogruppi patogeni A, B, C, Y e W135 sono estremamente sensibili agli antibiotici, e poiché solitamente i soggetti infettati giungono in ospedale dopo aver assunto qualche antibiotico (anche solo per via orale), è verosimile che una gran parte delle meningiti purulente che sfuggono ad una diagnosi eziologica (colture negative) siano in realtà meningiti meningococciche.

A differenza dalla forma da emofilo, la meningite meningococcica, nota anche come *meningite cerebrospinale epidemica*, è più raramente seguita da sequele neurologiche a lungo termine, ma è gravata da un tasso di letalità molto elevato (10-15% nei paesi ad elevato livello socio-economico; fino al 50-80% nei paesi tropicali o nelle zone prive di adeguate strutture sanitarie). Si può manifestare in maniera recidivante in

soggetti affetti da alterazioni della funzione del complemento.

L'infezione meningococcica si trasmette per contagio interumano, per via aerea o per contatto con un malato o un portatore sano (5-10%).

In Italia la meningite meningococcica è una malattia endemica, che può andare incontro a riaccensioni epidemiche, soprattutto in comunità relativamente chiuse, quali scuole, collegi e caserme, con un tasso di incidenza globale pari a 0,3:100.000 (2017).

Se non vi è un interessamento setticemico, la sintomatologia esordisce con i segni di una classica sindrome meningea che in mancanza di adeguata e tempestiva terapia antibiotica per via sistemica evolve con prognosi infausta. In caso di disseminazione batterica, insorge un quadro settico iperacuto molto più grave che può sfociare nella temibile sindrome di Waterhouse-Friderichsen.

Sindrome di Waterhouse-Friderichsen. Si manifesta nella forma più grave (fulminante o *siderans*) con il quadro dello shock settico endotossico, preceduto da elementi prognostici sfavorevoli di tipo anergico quali l'apiressia, l'assenza di una reazione leucocitaria apprezzabile ed una VES normale o solo modestamente aumentata.

Ancor prima che i segni meningei abbiano il tempo di manifestarsi, il quadro clinico s'aggrava con estrema rapidità per la comparsa di uno shock settico associato a una sindrome da coagulazione intravascolare disseminata (DIC), rivelata dalla comparsa di emorragie petecchiali cutaneo-mucose disseminate (da cui è possibile isolare l'agente patogeno), associate ad analoghe emorragie surrenaliche e a segni di *multiorgan failure.*

La diffusione delle lesioni emorragiche cutanee può essere rapidissima, e se l'osservazione avviene in fase di emergenza, il medico non ha nemmeno il tempo di intervenire prima dell'*exitus.*

Terapia. La sensibilità ai sulfamidi, ai beta-lattamici (Penicillina G) ed al cloramfenicolo, che un tempo rendeva questi antibiotici di prima scelta, si è nel tempo ridotta per la progressiva comparsa di farmacoresistenza, rendendo necessario l'impiego immediato di una cefalosporina di terza generazione come il *ceftriaxone* in attesa dei risultati della liquorcoltura e dell'antibiogramma.

Il ricovero in reparti di terapia intensiva permette di provvedere adeguatamente al supporto delle funzioni vitali, al controllo dell'eventuale shock con coagulopatia da consumo, alla terapia delle possibili crisi epilettiche concomitanti oltre a tutte le altre necessità connesse alla gestione di un malato immobilizzato con disturbo di coscienza più o meno rilevante.

Profilassi vaccinica. La meningite meningococcica è prevenibile mediante vaccinazione (Gardner, 2006).

La scheda vaccinale in vigore raccomanda:

- vaccinazione anti-ceppo B entro il 1° anno di vita (1 dose al 3°, 4° , 6° mese e 1 richiamo al 13° mese);
- vaccinazione anti-ceppo C dopo il 1° anno (1 dose al 13° - 15° mese);
- vaccinazione con vaccino coniugato tetravalente (anti A, C, W 135 e Y) nell'adolescenza, sia come richiamo per chi è già stato vaccinato contro il meningococco C da piccolo, sia per chi non è mai stato vaccinato.

La vaccinazione è particolarmente raccomandata per tutti i bambini, per i soggetti splenectomizzati (possibilmente prima della splenectomia), per gli immunodepressi (nei quali però la risposta non è ottimale) e per chi viaggia in zone endemiche, in base al ceppo prevalente in ogni area (A, C, W 135 e Y).

Chemioprofilassi secondaria. Da iniziare nel più breve tempo possibile, è indicata per gli adulti e bambini che nella settimana precedente sono stati a stretto contatto (almeno 4 ore) con il soggetto colpito, per i conviventi e per il personale degli asili. Gli operatori sanitari devono essere sottoposti a profilassi in caso di contatto con le secrezioni respiratorie del malato (respirazione bocca-bocca, intubazione, aspirazione tracheale). In questi soggetti la vaccinazione non sostituisce la chemioprofilassi.

Il farmaco di scelta per la profilassi è la *rifampicina* (600 mg due volte/die per 2 giorni nell'adulto e di 20 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere nei bambini per 2 giorni) o il *ceftriaxone* (per via intramuscolare in dose singola di 250 mg negli adulti e 125 mg nei bambini di età < 15 anni). Negli adulti è efficace anche una singola dose di 500 mg di *ciprofloxacina*.

Meningite da Pneumococco (*Streptococcus pneumoniae,* b. di Fraenkel) – Questo diplococco Gram+ è la causa più frequente di polmoniti batteriche e meningiti purulente in qualunque età, prediligendo quella adulta o la prima infanzia.

La virulenza del ceppo patogeno è senz'altro importante nello sviluppo di questo tipo di meningite, visto che l'80% dei casi è causato da soli 18 sierotipi sugli oltre 90 conosciuti, anche in questo caso trasmessi per contagio aereo interumano.

Pur osservandosi anche in ospiti immunocompetenti, la meningite pneumococcica è più frequente e più grave in soggetti con riduzione delle difese immunitarie conseguenti a traumi, interventi neurochirurgici, splenectomia, trapianti, emoglobinopatie (drepanocitosi) ed alcolismo.

Il quadro clinico non si differenzia da quello delle altre meningiti purulente, se si eccettua che in questa forma, assai più che in altre, si ritrovano altri foci settici (polmonite e otite). La meningite pneumococcica è quella più gravata da elevata letalità (30-40%) e da sequele neurologiche gravi.

Alcuni sierotipi più frequentemente implicati in forme meningee sembrano essere diventati resistenti alla penicillina, a cui lo pneumococco era rimasto sensibile per molti anni. Come già accennato, la situazione italiana sembra essere migliore di quella di altri paesi (Spagna), ma non è improbabile che anche in Italia si diffondano fenomeni di resistenza su larga scala. Su questa base, a meno di conferma microbiologica di sensibilità alla penicillina (concentrazione minima inibente <0,06 µg/ml), la terapia attuale della meningite pneumococcica si basa sulla somministrazione di una cefalosporina di 3° generazione, come il *ceftriaxone* o la *cefotaxima,* o di 4° *(cefepima)* o 5° generazione *(ceftobiprolo)*.

In caso di resistenza anche a questi ultimi farmaci, è necessario ricorrere alla *vancomicina* (con risultati non del tutto soddisfacenti) o all'associazione *rifampicina* + *ceftriaxone,* o all'uso di *fluorochinoloni.*

La vaccinazione anti-pneumococcica può essere effettuata con un vaccino polivalente contenente 23 antigeni polisaccaridici capsulari (Pneumo23, Pasteur-Merieux) e con un vaccino polisaccaridico eptavalente coniugato. Il primo viene impiegato con successo in soggetti splenectomizzati (quando possibile, la vaccinazione dovrebbe precedere la splenectomia di almeno 15 giorni), in soggetti affetti da drepanocitosi, in nefropatici ed in genere, negli ospiti compromessi, mentre non è efficace nei soggetti di età inferiore a 2 anni.

Il vaccino eptavalente coniugato con tossoide difterico è attivo contro 7 sierotipi fra quelli che più frequentemente causano malattia invasiva nei paesi sviluppati (Prevenar-Wyett-Lederle) e può essere somministrato a partire dai 2 mesi di età.

Meningite da Listeria *(Listeria monocytogenes)* – È un bacillo intracellulare Gram– responsabile di un 6-8% di meningiti acute (Calder, 1997), specie nei soggetti > 50 anni, nelle donne in gravidanza, negli alcoolisti, e soprattutto nei soggetti immunocompromessi. La trasmissione della malattia avviene per via oro-fecale attraverso il consumo di cibi contaminati (specie latte e derivati non pastorizzati). La terapia di scelta è l'*ampicillina* ma efficaci risultano anche la *gentamicina*, l'*eritromicina*, le *tetracicline* e il *cotrimossazolo*. La letalità è elevata, raggiungendo il 90% nelle forme non trattate e il 27-30% nelle forme adeguatamente trattate. Sono possibili sequele neurologiche.

Meningite da Leptospire – È solitamente causata da varietà della *Leptospira interrogans* presenti nel fango limaccioso e nelle acque stagnanti inquinate con urine di topo (rive dei fiumi che attraversano le grandi città e stagni d'acqua bassa), capaci di penetrare attraverso la cute integra di chi ne viene in contatto.

Ad una prima fase setticemica con febbre elevata, brivido, nausea, vomito e segni meningei sfumati, segue una fase ittero-emorragica (m. di Weil), con epatite, nefrite e meningite linfocitaria caratterizzata da modesta iperproteinorrachia e normoglicorrachia, indistinguibile sul piano liquorale da una tipica meningite virale.

La diagnosi si basa sulla conferma sierologica (ELISA), PCR e colturale, per iniziare tempestivamente una terapia betalattamica a dosi elevate (penicillina G 1000 U.I., ampicillina 0,5-1 g ogni 6 ore per 15 gg.)

Meningiti virali acute

Le cause più frequenti sono gli enterovirus, il virus parotitico, il virus della coriomeningite linfocitaria, i virus erpetici ed il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Quasi tutti possono causare sia forme meningee pure, trattate in questa sede, sia forme encefalitiche con interessamento meningeo ed alterazioni liquorali. Le metodiche di amplificazione genica per individuare nel liquor la presenza del DNA o RNA virale quale possibile causa di meningite acuta sono fondamentali non solo a scopo diagnostico, ma anche per lo studio dell'eziopatogenesi delle meningiti linfocitarie, .

Meningiti da Enterovirus – Gli enterovirus (ECHO e Coxsackie) sono attualmente considerati i più frequenti agenti causali di meningite virale. L'andamento delle infezioni enterovirali è stagionale, con picchi estivi ed autunnali. La fascia di popolazione più colpita è quella pediatrica. In base ad uno studio finlandese, l'incidenza è risultata di 219:100.000 in bambini < 1 anno, ed a 19:100.000 in bambini di 1- 4 anni. Al di fuori del periodo neonatale, il quadro clinico delle meningiti da enterovirus è di solito benigno e non si discosta da una classica sindrome meningea. Tuttavia infezioni persistenti a decorso subacuto o cronico possono manifestarsi in soggetti con ipogammaglobulinemia.

Segni orientativi per un'eziologia enterovirale sono la concomitante presenza di sintomi respiratori, esantemi e congiuntivite. Suggeriscono invece una eziologia più specifica la comparsa di un'eruzione vescicolare sulla mucosa orofaringea posteriore (herpangina da virus Coxsackie A), di un esantema maculo-papuloso similmorbilloso (Echovirus 9) o di segni di pericardite o pleurite (Coxsackie A). Non esiste attualmente una terapia specifica, anche se un nuovo farmaco antivirale (*Pleconaril*) sembra avere dato risultati clinici promettenti. La malattia è di breve durata e con l'aiuto di un blando trattamento antinfiammatorio si risolve da sola. Non esistono mezzi per un'immunoprofilassi.

Meningite da Parotite virus – La meningite parotitica è una classica complicanza della parotite epidemica (10-30%), la cui incidenza si è drasticamente ridotta laddove la vaccinazione antiparotitica è entrata nell'uso comune.

Poiché il 40-50% dei soggetti con meningite parotitica (o altre manifestazioni neurologiche ancora più

gravi) non presenta alcun segno clinico di parotite, ed in particolare nessuna tumefazione parotidea, è necessario monitorare il livello - e l'aumento - delle amilasi sieriche, elemento diagnostico differenziale molto importante. Nelle forme con parotite evidente il quadro clinico esordisce in media 5 giorni dopo la comparsa della tumefazione parotidea, con febbre, vomito e cefalea, e dura una decina di giorni, guarendo poi spontaneamente e totalmente. L'evoluzione encefalitica è estremamente rara. Il quadro liquorale è quello di una meningite linfocitaria, con modesta iperproteinorrachia, normoglicorrachia e infiltrato liquorale linfo-monocitario. Non esiste una terapia antivirale specifica.

La profilassi della meningite parotitica coincide con la profilassi della parotite. Il vaccino parotitico attenuato viene somministrato insieme a quello antimorbilloso ed a quello antirubeolico dopo il 15° mese di vita ed è molto efficace e ben tollerato.

Meningite da HIV – Circa il 5-10% dei soggetti che si infettano sviluppa una meningite linfocitaria come primo e precoce segno di infezione. Lo sviluppo di tale sindrome precede di poco la sieroconversione e si verifica nel corso della sindrome simil-mononucleosica che si osserva talvolta in concomitanza con l'infezione primaria.

L'argomento è estensivamente trattato nella successiva sezione dedicata all'infezione da HIV.

Meningiti da Herpes virus – Quasi tutti gli Herpesvirus (*H. simplex* HSV-1, 2, 6, 7; *Varicella-Zoster virus VZV, Cytomegalovirus,* Epstein-Barr o EBV) possono causare meningiti o altre manifestazioni neurologiche.

Nei soggetti immunocompetenti, il ceppo più spesso implicato è l'HSV-2, che provoca un quadro di meningite pura (da non confondersi con la grave encefalite necrosante acuta temporale da HSV-1 o VZV), spesso, ma non esclusivamente, in concomitanza con la prima infezione erpetica genitale.

Gli Herpesvirus com'è noto sono persistenti, possono riattivarsi per riduzione delle difese immunitarie e causare recidive "periferiche" ricorrenti cutanee orofacciali (HSV-1), genitali (HSV-2) o anche nel SNC sotto forma di meningiti ricorrenti, considerando la selettiva persistenza di HSV-1nel ganglio di Gasser (V° nervo) e di HSV-2 dei gangli sensitivi lombo-sacrali.

Meningite recidivante di Mollaret. È una rara meningite linfocitaria benigna ricorrente causata da reinfezioni endogene da HSV-1 (confermate dalla PCR su liquor) e HSV-2 (meno convincenti).

Si manifesta con episodi febbrili ricorrenti associati ad una sindrome meningea perdurante 2- 5 giorni, seguita da remissione completa. Rare sono altre manifestazioni transitorie quali crisi epilettiche, paralisi di nervi cranici, allucinazioni e disturbi della coscienza.

La terapia in fase acuta si basa su aciclovir 5-10 mg/Kg i.v. ogni 8 ore per 10 gg. in funzione della gravità e funzionalità renale; la profilassi delle recidive su aciclovir 1 cpr 200 mg. x 5/die per 5 gg., o su antivirali più recenti (valaciclovir o famciclovir).

Gli altri Herpesvirus più spesso coinvolti in forme di meningite linfocitaria sono: 1) il VZV, durante episodi di reinfezione endogena senza lesioni cutanee *("zoster sine zoster")*, e 2) l'HSV-6, che in età pediatrica causa l'esantema critico, e nell'adulto malattie esantematiche con interessamento articolare.

A parte il vaccino anti-varicella, previsto nel calendario vaccinale attuale e specificamente indicato nel bambino immunocompromesso, non esistono metodiche di profilassi vaccinale contro gli altri Herpesvirus.

Meningite da Toscana virus – Endemica in Italia, è una meningite sierosa solitamente benigna che esordisce con febbre e cefalea. Il virus Toscana è un *Bunyavirus* trasmesso all'uomo mediante la puntura di pappataci. L'incidenza massima coincide con i mesi estivi.

Oltre alle regioni dell'Italia centrale, il virus Toscana è presente anche in altre aree del bacino mediterraneo, soprattutto Spagna, ma anche Francia, Portogallo e Cipro (Braito et al., 1998; Cusi et al., 2010). La diagnosi di certezza viene ottenuta con metodiche immunoenzimatiche e di biologia molecolare.

Altre meningiti virali – Sono costituiti dai *Flavivirus* (virus dell'encefalite di St. Louis, che causa, oltre all'encefalite, anche una meno grave forma di meningite linfocitaria) e dal virus della coriomeningite linfocitaria.

Quest'ultimo, appartenente alla famiglia degli *Arenavirus*, viene trasmesso per contatto da roditori (specie animali di laboratorio) e causa una forma di meningite che colpisce prevalentemente gli addetti agli stabulari, i laboratoristi che maneggiano animali e coloro che vivono in condizioni di scarsissima igiene in ambienti insalubri infestati da topi. Il decorso è solitamente acuto, ma talvolta anche subacuto o cronico.

Meningiti acute da protozoi ed elminti

Meningiti da protozoi – I principali protozoi che causano meningite e meningoencefalite appartengono al genere *Naegleria* ed *Acanthamoeba*.

In particolare, la *Naegleria fowleri* causa una forma di meningite purulenta, con ipoglicorrachia, iperproteinorrachia e presenza di globuli rossi nel sedimento liquorale.

Si tratta della cosiddetta "meningite da piscina", che colpisce soggetti venuti a contatto con acque contaminate (piscine insufficientemente trattate con cloro, impianti di condizionamento d'aria o anche acqua proveniente dall'acquedotto). La *Naegleria* colonizza la mucosa delle fosse nasali e penetra nel SNC risalendo lungo le terminazioni del nervo olfattorio.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione dei movimenti ameboidi dei trofozoiti nel liquor esaminato immediatamente dopo il prelievo. La terapia, quasi sempre inefficace (la letalità raggiunge il 95% dei casi), prevede l'uso di *amfotericina* B per via intratecale ed i.v, associata a *rifampicina* e *sulfamidici*.

Meningiti da elminti – La forma più conosciuta è quella causata dalle larve del nematode *Angiostrongylus cantonensis*. Si tratta di una infestazione molto diffusa in Estremo Oriente, in Nuova Guinea ed in alcune isole del Pacifico. Il parassita adulto vive nei polmoni dei ratti (fino al 40% dei ratti di Bangkok è infestato) e le larve vengono emesse con le feci. L'uomo si infetta presumibilmente ingerendo verdure contaminate con le larve o con piccolissimi molluschi che vivono sulla superficie delle verdure, oppure per contatto o ingestione dei molluschi stessi consumati crudi.

Le larve, ingerite, penetrano nel torrente ematico attraverso la parete intestinale, raggiungono l'encefalo e si localizzano sulle superfici meningee, ove evocano una risposta infiammatoria composta prevalentemente da infiltrato eosinofilo.

Nell'uomo, ospite occasionale, il ciclo non si completa e le larve non raggiungono (a differenza di quanto avviene nel ratto) il circolo polmonare. Si tratta quindi di una meningite eosinofila, che si sviluppa nell'arco di circa due settimane dall'infestazione, con il quadro clinico di una tipica sindrome meningea. La malattia di solito si risolve spontaneamente senza sequele gravi.

Meningiti subacute o croniche

Meningite tubercolare – È una grave forma di tubercolosi extrapolmonare causata dal *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), con incidenza in Italia molto bassa (2016: 25 casi, di cui 14 in Lazio, I= 0,03:100.000; 2017: 8 casi, di cui 2 in Lazio, I= 0,04:100.000), ma assai più alta nelle aree geografiche ove la TBC polmonare è ancora molto diffusa (Garg, 2010).

I bambini, i soggetti immunodepressi per malattie intercorrenti (specie morbillo) o infetti da HIV sono gli individui più a rischio.

L'infezione meningea si sviluppa usualmente in modo subacuto, preceduta per alcune settimane da sintomi aspecifici e spesso da un episodio febbrile banale, di natura apparentemente virale.

L'esordio è diverso a seconda dell'età del soggetto. Nel bambino, la febbre si associa a sintomi poco significativi, quali irritabilità, sonnolenza, rifiuto di alimentarsi e arresto di crescita, mentre nell'adulto predomina la cefalea. Gradualmente, il quadro neurologico diviene sempre più evidente con la comparsa di segni meningei, talvolta peraltro molto sfumati, disturbi di coscienza, segni di ipertensione intracranica, crisi convulsive generalizzate e segni neurologici focali (emiparesi, crisi convulsive focali, deficit di nervi cranici).

L'interessamento dei nervi cranici è abbastanza frequente, probabilmente in quanto l'essudato si raccoglie prevalentemente in sede basale. In ordine decrescente di frequenza sono interessati il VI, III, IV, VII, II, VIII, X, XI e XII nervo cranico.

L'intradermoreazione tubercolinica con PPD, poco affidabile come mezzo diagnostico nella meningite tubercolare, è quasi sempre negativa nelle forme primarie, mentre può essere positiva nelle forme post-primarie da riaccensione di un focolaio endogeno. La sua sensibilità può essere aumentata associando il nuovo test IGRA (*interferon-gamma release assays*, sotto forma di *T-Spot. TB* o *Quantiferon-Gold in Tube*, Bamford et al., 2010).

L'emocromo evidenzia di solito, anche se non sempre, leucocitosi, e la VES e la proteina C-reattiva sono spesso elevate, mentre il quadro idroelettrolitico può rivelare un'iponatriemia con iperkaliemia causate da una sindrome poliurica da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico.

La TC può rivelare la presenza di idrocefalo interno tetraventricolare per blocco della circolazione liquorale a livello dei forami di Magendie e di Luschka. Il liquor è solitamente d'aspetto lievemente "smerigliato" (per la presenza di 80-100 cellulle per mmc) e lasciato qualche ora in provetta può formare un sottile reticolo di fibrina contenente micobatteri (*reticolo di Mya*).

La cellularità è elevata, ma non elevatissima, con una quota significativa di cellule polinucleate in fase iniziale, ma con netta prevalenza di mononucleati nella fase conclamata. Anche la proteinorrachia è aumentata, ma solo raramente a livello tale da causare xantocromia o addirittura coagulazione massiva (*sindrome di Froin*), mentre la glicorrachia nell'80% dei casi è ridotta, ma non azzerata.

La riduzione della glicorrachia è dirimente nella diagnostica differenziale nei confronti delle meningoencefaliti virali, che possono presentare un quadro neurologico simile, con prevalenza di mononucleati nel liquor, iperproteinorrachia, ma con glicorrachia costantemente normale o aumentata. La colorazione di Ziehl-Neelsen (fenolo-fucsina-HCL) o l'auramina-O/rodamina-B/HCl dimostrano i micobatteri alcol-acido resistenti (isolati, in cordoni o simil-sporiformi, Ghosh et al. 2009) sul reticolo di Mya o sul sedimento liquorale.

La conferma diagnostica è rapidamente data dai risultati della PCR *multiplex* (per proteina b, MPB 64, and IS6110), che permette di rilevare tracce esigue di frammenti del DNA micobatterico nel liquor, e raggiungere livelli di sensibilità e specificità del 100% (Kusum et al., 2011). L'esame colturale su liquor (terreno di Petragnani) rchiede varie settimane d'attesa, oltre a risultare negativo nel 30-40% dei casi.

Il quadro clinico è aspecifico, ma si differenzia da quello delle meningiti virali per la maggior gravità ed estensione dell'interessamento neurologico, e da quello delle meningiti batteriche purulente (da emofilo, neisseria e pneumococco) per l'esordio subacuto e la maggior frequenza di ipertensione intracranica.

La profilassi della meningite tubercolare è la stessa dell'infezione tubercolare. In particolare, oggi più che in passato si raccomanda di trattare con farmaci antitubercolari tutti i soggetti che presentano una positivizzazione della reazione tubercolinica, specie se recente, allo scopo di evitare che bacilli tubercolari sopravvivano all'interno di granulomi sotto forma sporificata resistente (Ghosh et al., 2009), e possano eventualmente riattivarsi anche a distanza di molto tempo.

Le crescenti segnalazioni di infezioni da Mbt multiresistenti rendono necessaria una scelta terapeutica attentamente ponderata.

L'associazione di prima scelta, in caso di basso rischio di resistenza, comprende l'associazione di rifampicina, isoniazide, pirazinamide (o del precursore meno tossico morfazinamide) ed etambutolo (farmaci capaci di attraversare la barriera ematoencefalica) assunti per almeno 6-12 mesi.

Nelle fasi iniziali, può essere motivata una cauta e breve associazione di corticosteroidi (desametasone 0,2-0,4 mg/Kg/die) per contenere la reazione infiammatoria granuloatosa.

La somministrazione intratecale di farmaci non permeanti la barriera (come la streptomicina) va riservata a infezioni gravissime da Mbt multiresistenti.

Infine, in fase acuta, se la terapia medica non riesce a controllare l'ipertensione intracranica potrà anche rendersi necessario un drenaggio liquorale esterno momentaneo, sostituito da una derivazione ventricolo-peritoneale qualora il blocco della circolazione liquorale diventi permanente.

La prognosi della meningite tubercolare è diventata molto delicata soprattutto in questi ultimi anni per il progressivo aumento di ceppi tubercolari particolarmente aggressivi e farmacoresistenti. La percentuale di sequele neurologiche gravi a lungo termine è stimata intorno al 25%, ma sono stati segnalati anche tassi più elevati. Anche il tasso di letalità è elevato, soprattutto nei soggetti affetti da AIDS.

Meningite brucellare – I coccobacilli Gram– del genere *Brucella* (B. abortus, B. suis e B. melitensis) possono causare meningiti (5-10% dei casi) e più spesso meningo-encefaliti quali manifestazioni di brucellosi (o "febbre maltese", "febbre mediterranea" o "febbre ondulante"), antropo-zoonosi trasmessa per contatto con animali infetti (ovini, bovini e suini) o consumo di formaggi o latte non pastorizzati.

Siintomatologia. È proteiforme e insorge in concomitanza dei sintomi sistemici della brucellosi: febbre periodica, sudorazioni notturne, epato-splenomegalia, manifestazioni osteoarticolari, endocardite, orchite.

I segni meningei, generalmente limitati a cefalea diffusa continuativa aggravata dallo sforzo addominale (Valsalva), possono variabilmente associarsi a paraparesi, disfunzioni cognitive, TIA e crisi epilettiche.

Diagnosi. Si basa sul quadro anamnestico-clinico, sul reperto di una linfocitosi liquorale e sulla conferma sierologica e colturale (anche su liquor), avvisando in tempo il laboratorio circa il sospetto di brucellosi, poiché questo patogeno richiede modalità di coltura particolari.

Terapia. È quella piuttosto complessa della brucellosi (tetracicline, cotrimossazolo, cloramfenicolo).

Meningiti da spirochete – Sono trattate nelle successive sezioni "Malattie del SNC da spirochete".

Meningiti micotiche – Le meningiti micotiche in ospiti immunocompetenti sono eccezionali nelle nostre regioni, ma possono essere osservate in soggetti provenienti da aree endemiche. L'infezione da *Cryptococcus neoformans* nel soggetto HIV-positivo era relativamente frequente negli anni in cui non erano ancora disponibili terapie antiretrovirali ad alta efficacia. La diagnosi di criptococcosi cerebrale viene posta per identificazione del Criptococco all'esame diretto del liquor, tramite coltura del liquor o anche con la ricerca antigenica su sangue e liquor.

L'infezione da *Coccidioides immitis,* endemica in alcune aree aride del sud e nord-America, causa una meningite subacuta o cronica che si può presentare in forma isolata o associata alla tipica infezione polmonare prodotta dal micete.

Il quadro clinico è dominato dalla cefalea. La diagnosi si basa sulla positività del test cutaneo alla *coccidioidina* e sulla dimostrazione di una risposta anticorpale specifica nel liquor, il cui quadro è simile a quello delle meningiti subacute sierose atipiche o maligne di altra eziologia.

L'infezione da *Histoplasma capsulatum* può, seppur raramente, causare meningiti, la cui distribuzione geografica e il cui quadro clinico e liquorale sono sovrapponibili a quelli del *Coccidioides immitis.* La diagnosi si basa sull'identificazione indiretta di un antigene polisaccaridico micotico e sull'isolamento in coltura.

Infine, un coinvolgimento meningeo è stato descritto in corso di infezione oculare causata da alcuni funghi filamentosi *(Drechslera, Alternaria, Curvularia)*, di sporotricosi, paracoccidioidomicosi e blastomicosi.

Meningiti croniche da elminti – Fra esse va ricordata la neurocisticercosi, causata da ingestione di cibi contaminati con uova di *Tenia solium.*

Attraversata la parete intestinale, le larve si disseminano nei tessuti e nel SNC, dove possono rimanere quiescenti per anni sotto forma cistica.

Non appena le larve muoiono, s'innesca una risposta infiammatoria che inaugura la fase sintomatica, solitamente connotata dall'insorgenza di crisi epilettiche generalizzate, riferibili alla presenza di cisti intracerebrali, e di una sindrome meningea subacuta o cronica determinata dalla preferenziale localizzazione subaracnoidea delle cisti nelle cisterne della base, con pleiocitosi liquorale linfocitaria, blocco della circolazione liquorale ed evoluzione in idrocefalo ostruttivo.

La TC evidenzia lesioni multiple in parte calcifiche, eventualmente associate a ventricolomegalia.

Meningiti da alterazione delle barriere meccaniche (cute e tegumenti)

I traumi cranici penetranti, gli interventi neurochirurgici, l'introduzione di farmaci o altre sostanze per via intratecale e le derivazioni liquorali esterne costituiscono una potenziale via d'ingresso di agenti patogeni all'interno del cranio o del SNC. Ciò comporta un rischio di meningiti da microrganismi opportunistici trasferiti dall'ambiente o dal microcosmo batterico personale o di operatori esterni. Gli agenti patogeni causali sono in ordine descrescente rappresentati da pneumococchi, streptococchi, neisserie, emofili, stafilococchi, bacilli Gram-negativi, microorganismi della flora tellurica, miceti, actinomiceti e nocardie.

Il trauma cranico aperto con liquorrea comporta un elevato rischio di complicanze meningitiche, che nel 50% circa dei casi si sviluppa entro 15 ggg-1 anno dal trauma. Spesso è difficile eradicare l'agente infettante, che causa periodiche riaccensioni della sintomatologia. Il malato neurochirurgico presenta un aumentato rischio di infezione opportunistica ospedaliera, più frequentemente causata da *Enterobacteriaceae*, stafilococchi, streptococchi e miceti (*Candida albicans*), o da agenti patogeni più rari, quali *Nocardia* ed *Actynomices*. In questo caso, i segni meningei possono essere assai modesti o anche assenti, e basta quindi la semplice comparsa di febbre per giustificare un immediato controllo liquorale.

Forme cliniche nel soggetto immunocompromesso

La riduzione delle difese anti-infettive umorali e tissutali facilita lo sviluppo di infezioni causate da microorganismi usualmente non patogeni in soggetti normali, aumenta la frequenza delle malattie infettive proprie dei soggetti normali (infezioni recidivanti) e ne condiziona un'aumentata gravità. Oltre ai meccanismi difensivi più propriamente immunologici come la fagocitosi e l'immunità umorale e cellulo-mediata, un ruolo altrettanto importante è svolto dall'integrità della cute, delle mucose e dei tegumenti (difese meccaniche).

Dal punto di vista clinico, quindi, le infezioni in ospiti immunocompromessi sono caratterizzate dalla molteplicità dei microorganismi potenzialmente coinvolti (talora anche simultaneamente), dalla scarsa estrinsecazione clinica per riduzione dei fenomeni infiammatori e dall'elevata letalità. Nei paragrafi successivi saranno passate in rassegna le complicanze meningee più frequenti in differenti tipi di ospiti immunocompromessi.

Meningiti neonatali

Il neonato ed ancor più l'immaturo possono per parecchi motivi considerarsi ospiti compromessi. L'essenza della loro aumentata predisposizione alle infezioni risiede soprattutto in una complessiva immaturità di varie funzioni immunologiche e di varie barriere cutanee e mucose: tra queste, di particolare rilevanza, la presenza del moncone ombelicale e l'immaturità della barriera ematoencefalica.

Le meningiti neonatali costituiscono un gruppo di meningiti purulente quasi sempre associate a sepsi, causate da patogeni opportunisti che solitamente non causano infezione nelle altre età della vita. Si distinguono classicamente *forme ad esordio precoce* (entro il quarto giorno) e *forme ad esordio tardivo* (dal quinto al 30° giorno di vita).

Le forme precoci sono causate di solito da agenti patogeni provenienti dalle vie genitali materne, che vengono "acquisiti" durante il passaggio nel canale da parto, hanno un'evoluzione clinica tumultuosa estremamente grave e si associano ad infezioni sistemiche. Le forme tardive derivano più frequentemente, ma non esclusivamente, da contaminazioni post-natali e più spesso tendono ad essere localizzate. Gli agenti patogeni usuali sono rappresentati da *Escherichia coli, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*.

Il quadro clinico delle meningiti neonatali è piuttosto stereotipato, qualunque sia l'agente causale. Il rischio di una meningite neonatale è inversamente proporzionale al peso alla nascita e direttamente proporzionale al tempo intercorso tra la rottura delle membrane ed il parto. Altri fattori associati al rischio di sepsi e meningite sono la presenza di febbre nella madre, un'infezione durante il parto, un liquido amniotico "tinto", un parto traumatico con ipossia fetale e qualunque altro fattore che abbia reso necessaria la permanenza del bambino in aree di terapia intensiva.

Le madri provenienti da ambienti disagiati a basso livello socio-economico o con una storia di infezioni a trasmissione sessuale sarebbero più a rischio di dare

alla luce neonati malati, e l'eccessivo e ingiustificato uso di antibiotici cosiddetti "di copertura" nei nidi per neonati faciliterebbe la selezione di una flora batterica resistente e virulenta.

Sulla base dei dati relativi ai più frequenti agenti eziologici, la terapia antibiotica empirica delle meningiti neonatali nella fase pre-isolamento dell'agente causale deve prevedere l'uso di farmaci attivi contro i batteri Gram-positivi (specialmente streptococchi gruppo B e *Listeria monocytogenes*) e contro gli enterobatteri (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*).

La scelta terapeutica si basa sull'associazione tra *ampicillina* (o *sulbactam-ampicillina*, che fornisce una migliore copertura contro ceppi produttori di β-lattamasi) ed un *aminoglucoside*, o su *cefotaxime*. Le scelte successive dovranno essere guidate dai risultati degli esami colturali e dei tests di sensibilità agli antibiotici, dando la preferenza a farmaci a più alta penetrazione nel SNC. La terapia intratecale attraverso pozzetti endoventricolari o derivazioni dovrà essere riservata a casi eccezionali di infezioni da agenti patogeni multiresistenti.

Escherichia coli è un normale abitante dell'intestino umano, ma alcuni ceppi, in soggetti predisposti, possono avere un elevato potere patogeno. È stato dimostrato, infatti, che nelle meningiti neonatali vengono frequentemente isolati ceppi possessori dell'antigene K1 e che la loro presenza nelle vie genitali materne correla con una maggiore frequenza, invasività e gravità di malattia.

Streptococcus agalactiae (appartenente al gruppo degli streptococchi di gruppo B) colonizza frequentemente le vie genitali femminili ed è stato posto in relazione con sepsi ad esordio precoce o tardivo, queste ultime predisponenti all'insorgenza di meningiti purulente.

Listeria monocytogenes può trasmettersi per contatto al neonato nel passaggio attraverso il canale da parto e causare meningiti precoci con interessamento multisistemico (granulomatosi infanto-settica), ed oltre il quinto giorno, forme tardive di sepsi e meningite.

Staphylococcus aureus (ed altri stafilococchi coagulasi-negativi), *Pseudomonas aeruginosa* e miceti possono causare forme devastanti di meningite neonatale ad esordio tardivo, acquisite generalmente dall'ambiente. La letalità è elevata ed i sopravvissuti presentano di solito esiti neurologici gravissimi.

Meningiti nell'anziano

La fisiologica riduzione senile delle difese immunitarie e cutaneo-mucose aumenta sensibilmente il rischio d'infezione da parte degli agenti patogeni che usualmente causano meningiti nei soggetti normali. Nell'età avanzata, infatti, queste meningiti sono più frequenti e gravi. In particolare, lo *Streptococcus pneumoniae* si comporta in modo estremamente aggressivo nel soggetto anziano, comportando una letalità per sepsi e meningite particolarmente elevata. *Streptococcus agalactiae*, agente patogeno tipico dell'età neonatale, ma praticamente assente nell'adulto sano, ricompare all'altro estremo della vita come causa di meningiti gravi. Particolarmente frequenti sono, infine, le meningiti da *Listeria monocytogenes* (Calder, 1997), conseguenti a colonizzazione intestinale da consumo di cibi contaminati, e quelle da bacilli Gram-negativi.

Meningiti nell' immunodeficienza congenita

L'aumentata frequenza di infezioni nell'immunodeficienza congenita è una naturale conseguenza del tipo di deficit immunitario esistente.

Fra gli agenti infettanti più frequentemente causa di meningiti spiccano tutte le forme da cocchi capsulati *(Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae)*, da Candida e da Criptococco.

I soggetti con deficit della funzione umorale (immunoglobuline e complemento) presentano inoltre infezioni e reinfezioni meningee da enterovirus (Coxsackie ed ECHO). Di particolare gravità sono le meningiti meningococciche recidivanti in soggetti affetti da deficit della funzione del complemento, in cui l'anamnesi familiare rivela una storia di meningite purulenta recidivante in parecchi soggetti consanguinei.

Meningiti in corso di immunosoppressione

Le complicanze meningee nei soggetti immunocompromessi per infezione da HIV sono trattate in una successiva sezione dedicata alle manifestazioni neurologiche associate a questa malattia.

Le meningiti che possono insorgere in seguito a chemioterapia antiblastica per leucemie, linfomi e tumori solidi o a terapia immunosoppressiva anti-rigetto (trapianti d'organo) sono complicanze abbastanza rare e relativamente polimorfe.

Un prevalente difetto della fagocitosi (leucemie in induzione, tumori e linfomi in chemioterapia, trapianti di midollo nella fase pre-attecchimento) o dell'immunità umorale (mielomi) può causare soprattutto meningiti batteriche (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) o micotiche (*Aspergillus, Zigomiceti*).

Un prevalente meccanismo cellulo-mediato (trapianti di midollo allogenico dopo la fase di attecchimento e trapianti d'organo) può invece tradursi in meningiti o meningo-encefaliti con aspetti ascessuali da *Listeria monocytogenes* (Fig. 3), e quindi, in ordine di frequenza, da *Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii* e *Coccidioides immitis* (quest'ultimo in aree endemiche). Nei soggetti trapiantati va inoltre considerata la possibilità di forme virali da CMV, HSV-6, virus JC ed EBV.

In linea di massima i quadri clinici si differenziano da quelli osservati nel soggetto normale soprattutto per la scarsa cellularità del liquor (tipica la meningite nel neutropenico, con molti batteri ma pochissime cellule nel sedimento liquorale), per la torpidità dell'esordio clinico (soprattutto per la listeriosi e la criptococcosi) e per la gravità della prognosi.

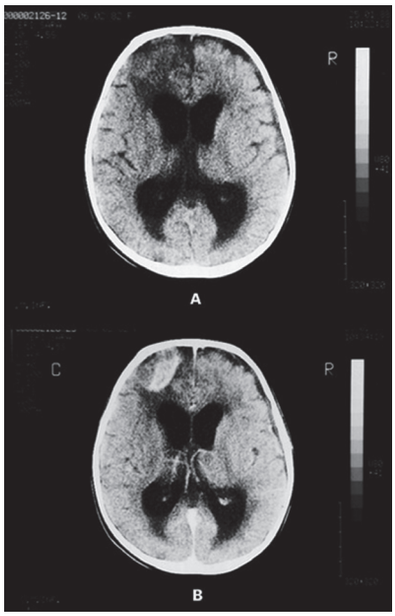


Fig. 3. Meningite purulenta da *Listeria monocytogenes* con focolaio encefalitico e dilatazione ventricolare in un soggetto immunodepresso affetto da leucemia.

Meningiti di natura non infettiva

Si tratta di meningiti di gravità variabile in cui non si riesce ad identificare un agente patogeno batterico o virale, ma che possono manifestarsi, in ordine d'importanza, come complicanza di neoplasie, di trattamenti farmacologici (anche attuati per meningiti infettive), di procedure medico-chirurgiche invasive o di malattie sistemiche disreattive (Tab. 9).

Certe neoplasie intracraniche (tumori e linfomi cerebrali) o sistemiche (leucemie, carcinomi, melanoma) hanno particolare tendenza ad invadere le meningi e gli spazi liquorali subaracnoidei, causando quadri meningei di varia gravità. Questa eventualità abbastanza rara è accertabile mediante l'esame del citosedimento liquorale centrifugato, che non sempre permette di risalire dalle caratteristiche di atipia cellulare al punto di partenza primitivo della neoplasia, soprattutto se viscerale (specie polmonare o digestivo).

Non pochi farmaci sono stati incolpati dello sviluppo di una meningite chimica non infettiva, in passato perfino la stessa penicillina G (usata a scopo antisifilitico) e più recentemente il cotrimossazolo ed alcuni FANS (ibuprofen, sulindac, tolmetin e naproxen), sulla base di: 1) un'evidente rapporto temporale tra assunzione del farmaco e sviluppo della sintomatologia; 2) una rapida scomparsa della sintomatologia alla sospensione del farmaco e 3) una sua ricomparsa alla riassunzione del farmaco. In questi casi possono osservarsi alterazioni liquorali variabili ed aspecifiche, senza una chiara prevalenza di un tipo di cellule su un altro, glicorrachia normale o ridotta, proteinorrachia aumentata.

Va quindi valutata l'ipotesi di una reazione meningea secondaria a procedure diagnostiche o terapeutiche di per sé invasive o che provocano emorragie o tramiti subaracnoidei con l'esterno tali da permettere l'ingresso di patogeni opportunisti (ad es. anestesie spinali epidurali o subdurali), ed in questo caso lo stretto rap-

Tabella 9. Cause non infettive di meningite.

M. neoplastiche	Farmaci	Procedure invasive	Malattie disreattive
Linfomi	Cotrimossazolo	Interventi neurochirurgici	Connettiviti
Leucemie	Ibuprofen	Anestesia spinale	-Artrite reumatoide
Tumori cerebrali	Sulindac	Introduzione intratecale di	-Spondilite anchilosante
Carcinomi	Naproxen	- Farmaci	-Lupus eritematoso sistemico
Melanoma	Tolmetin	- Aria	Polimiosite
	Azatioprina	- Coloranti	Sindrome di Sjögren
	OKT3	- Albumina ^{99m}Tc (*)	Malattia di Behçet
	Isoniazide	- Mezzi di contrasto	Granulomatosi
	Citosina arabinoside	- Talco (guanti chirurgici)	-Sarcoidosi
	Immunoglobuline i.v.		-Poliangioite granulomatosa (di Wegener)
	Carbamazepina		-G. di Wegener
	Fenazopiridina		Vasculiti
	Penicillina		Poliarterite nodosa
	Farmaci fosfolipidici		Sindrome di Kawasaki
	Metalli pesanti		Febbre mediterranea familiare

(*) ^{99m}Tc: tecnezio pertecnetato *(modificata da Connolly e Hammer, 1990)*

porto causa-effetto ne permette solitamente l'identificazione. Lo stesso principio vale per le malattie collagenosiche o disreattive sistemiche che possono talora manifestarsi anche con un coinvolgimento infiammatorio meningeo, da considerare quando siano state già accertate o non vi siano altre plausibili cause.

La diagnosi differenziale, comunque, deve in primo luogo escludere l'eventualità di meningite neoplastica asettica, escludendo un'origine infettiva.

A questo riguardo, un parametro liquorale relativamente poco noto ed usato, ma che isolatamente è risultato utile al pari della somma di [cellularità liquorale + iperproteinorrachia + glicorrachia] può essere fornito dal dosaggio dell'ac. lattico su liquor (Huy, 2010).

Riferimenti bibliografici

Bamford, A. R., Crook, A. M., Clark, J. E., et al. (2010). Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. Arch Dis Child, 95(3), 180-186.

Baptista, B., Casian, A., Gunawardena, H., et al. (2017). Neurological Manifestations of IgG4-Related Disease. Curr Treat Options Neurol, 19(4), 14.

Braito, A., Corbisiero, R., Corradini, S., et al. (1998). Toscana virus infections of the central nervous system in children: a report of 14 cases. J Pediatr, 132(1), 144-148.

Calder, J. A. (1997). Listeria meningitis in adults. Lancet, 350(9074), 307-308.

Connolly, K. J., & Hammer, S. M. (1990). The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am, 4(4), 599-622.

Cusi, M. G., Savellini, G. G., & Zanelli, G. (2010). Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. Open Virol J, 4, 22-28.

De Virgilio, A., de Vincentiis, M., Inghilleri, M., et al. (2017). Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. Immunol Res, 65(1), 386-394.

Gardner, P. (2006). Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med, 355(14), 1466-1473.

Garg, R. K. (2010). Tuberculous meningitis. Acta Neurol Scand, 122(2), 75-90.

Gerber, J., & Nau, R. (2010). Mechanisms of injury in bacterial meningitis. Curr Opin Neurol, 23(3), 312-318.

Ghosh, J., Larsson, P., Singh, B., et al. (2009). Sporulation in mycobacteria. Proc Natl Acad Sci U S A, 106(26), 10781-10786.

Huy, N. T., Thao, N. T., Diep, D. T., et al. (2010). Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care, 14(6), R240.

Kupersmith, M. J., Martin, V., Heller, G., et al. (2004). Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology, 62(5), 686-694.

Kusum, S., Aman, S., Pallab, R., et al. (2011). Multiplex PCR for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. J Neurol, 258(10), 1781-1787.

Lessell, S. E., & Grzybowski, A. (2014). Idiopathic opticochiasmatic arachnoiditis. J Neuroophthalmol, 34(3), 251-254.

Lin, A. L., & Safdieh, J. E. (2010). The evaluation and management of bacterial meningitis: current practice and emerging developments. Neurologist, 16(3), 143-151.

Reihsaus, E., Waldbaur, H., & Seeling, W. (2000). Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev, 23(4), 175-204; discussion 205.

Riku, S., & Kato, S. (2003). Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neuropathology, 23(4), 335-344.

Riordan, A. (2010). The implications of vaccines for prevention of bacterial meningitis. Curr Opin Neurol, 23(3), 319-324.

Robertson, F. C., Lepard, J. R., Mekary, R. A., et al. (2018). Epidemiology of central nervous system infectious diseases: a meta-analysis and systematic review with implications for neurosurgeons worldwide. J Neurosurg, 1-20.

Rudnik, A., Larysz, D., Gamrot, J., et al. (2007). Idiopathic hypertrophic pachymeningitis - case report and literature review. Folia Neuropathol, 45(1), 36-42.

Saez-Llorens, X., & McCracken, G. H., Jr. (2003). Bacterial meningitis in children. Lancet, 361(9375), 2139-2148.

Tunkel, A. R., van de Beek, D., & Scheld, W. M. (2015). Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In J. E. Bennett, R. Dolin & M. J. Blaser (Eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (8 ed., Eds: pp. Chpt. 89, 1097-1137). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.

Wright, M. H., & Denney, L. C. (2003). A comprehensive review of spinal arachnoiditis. Orthop Nurs, 22(3), 215-219; quiz 220-211.

Yokoseki, A., Saji, E., Arakawa, M., et al. (2014). Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Brain, 137(Pt 2), 520-536.

Testi di riferimento

Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (Eds.). (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (8° ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2 Vol., xxvii, 4882 p.

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.

Parker, J. N., & Parker, P. M. (Eds.). (2004). Arachnoiditis. A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide to Internet References (1° ed.). San Diego, CA: ICON Health Publications, vi, 85 p.

Roos, K. L., & Tunkel, A. R. (Eds.). (2010). Bacterial Infections of the Central Nervous System (Vol. 96). In M. J. Aminoff, F. Bolle & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, xii, 278 p.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

ENCEFALITI

L. Cocito, C. Viscoli, G. Carrega

Encefalite, meningoencefalite, encefalomielite e mielite sono termini usati per indicare infiammazioni acute o subacute del SNC la cui eziopatogenesi può riferirsi all'*azione citopatogena* diretta di agenti infettanti o alternativamente, a *risposte autoimmuni* contro il tessuto nervoso scatenate da antigeni batterici o virali attraverso meccanismi di mimetismo molecolare.

Occorre precisare che sebbene ogni tipo di danno del SNC comporti una risposta infiammatoria secondaria del parenchima nervoso o delle meningi più o meno importante ed a carattere riparativo, il suffisso "-ite" viene usualmente riservato alla patologia strettamente infiammatoria ad esordio acuto (o subacuto) infettiva o autoimmune, mentre il suffisso assai meno impegnativo "-patia" viene usato in senso generico per indicare disparati processi patologici cronicamente evolutivi fin dall'esordio (encefalopatie neurodegenerative, traumatiche, dismetaboliche, tossico-carenziali, etc.).

I criteri clinici e paraclinici attuali che permettono di sospettare l'esistenza di un'encefalite, indipendentemente dalla sua patogenesi (infettiva o autoimmune) sono illustrati nella Tab. 1.

Encefaliti infettive

Nel caso di infezioni, la precisa identificazione dell'agente patogeno penetrato nel SNC, la dimostrazione della sua azione citolesiva diretta[1] e la specificità ed intensità della risposta anticorpale da esso causata sono i principali parametri sui cui si basa la diagnosi eziologica, che può essere ulteriormente rafforzata anche da criteri epidemiologico-geografici, dalla stagionalità, e dal prevalente quadro sintomatologico.

La diagnosi eziologica costituisce notoriamente un obiettivo difficile o impossibile da raggiungere, specie nelle forme virali, ove l'azione citolesiva causata dal virus può essere aggravata da una risposta autoimmune secondaria che può prendere il sopravvento ed automantenersi nel tempo. La probabilità che un'encefalite sia realmente di natura infettiva aumenta proporzionalmente alle evidenze illustrate in Fig. 1.

Tabella 1. Definizioni di encefalite.

Clinica (A + B)
A. Disturbo di coscienza > 24 ore
• Letargia
• Delirium
• Coma
B. Almeno due fra i seguenti:
• Febbre o storia febbrile (≥ 38° C)
• Crisi epilettiche e/o segni neurologici focali suggestivi per danno parenchimale
• Pleiocitosi liquorale (> 4 cellule per ml)
• Alterazioni EEG compatibili con un'encefalite
• Neuroimmagini (TC-RM) alterate, compatibili con un'encefalite
Neuropatologica
Infiltrati parenchimali non piogenici (T linfociti e microglia)
• Polioencefalite
• Leucoencefalite
• Panencefalite

(adattata da Venkatesan et al., 2013)

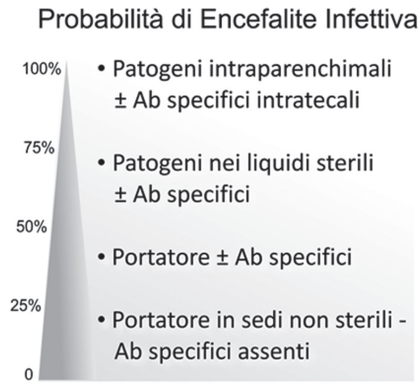


Fig. 1. La probabilità di un'encefalite infettiva è massima quando si identifica un patogeno nel parenchima cerebrale con aumento intratecale (liquorale) di anticorpi specifici (Ab), decresce se il patogeno è presente solo nei liquidi sterili (sangue, liquor, liquido sinoviale e pleuro-pericardico) e si riduce progressivamente nei semplici portatori, ove aumenta la probabilità di una patogenesi autoimmune. Lo schema non si applica a virus elettivamente neurotropi come la rabbia (modificata da Granerod et al. 2010a).

Encefaliti non infettive

In almeno un terzo delle encefaliti ed encefalomieliti acute manca una vera e propria invasione del SNC da parte di un virus citolesivo.

In questo caso, il danno è riferibile ad una patogenesi autoimmune e può predominare nella sostanza grigia (polioencefaliti) o nella sostanza bianca (leucoencefaliti). Si distinguono in questo ambito due gruppi:

- *encefaliti para-infettive,* sotto forma di encefalomieliti acute disseminate o ADEM post-infettive (secondarie a malattie virali sistemiche) o post-vacciniche;

[1] Dimostrabile solo su campioni di tessuto in TEM (microscopia elettronica a trasmissione).

- *encefaliti non infettive,* secondarie a: 1) malattie immunomediate (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, tiroidite di Hashimoto); 2) neoplasie e linfopatie maligne (sindromi paraneoplastiche) e 3) malattie metaboliche ereditarie o acquisite.

Limitatamente alle encefaliti, encefalomieliti e mieliti post-infettive, appare utile proporre una loro sintetica suddivisione in funzione di un prevalente coinvolgimento della sostanza grigia (polioencefaliti) o della sostanza bianca (leucoencefaliti), assieme ad un elenco dei criteri clinici essenziali per la loro diagnosi (Tab. 2) e ad un elenco dei virus che sono solitamente implicati (Tab. 3).

Nella sezione successiva a questa saranno descritte le encefaliti infettive propriamente intese, causate cioè da un'invasione del SNC da parte di microrganismi patogeni. Pur risultando complessivamente malattie assai rare, rappresentano un capitolo della patologia neurologica molto importante e complesso, considerando l'elevata mortalità che molte di esse comportano, il grande numero di fattori eziologici potenzialmente implicati (oltre 100), la complessità d'identificazione del loro agente causale (Granerod et al., 2010a-b-c) e la variabilità della rispettiva distribuzione geografica.

Tabella 2. Criteri clinici per la diagnosi delle encefaliti, encefalomieliti e mieliti post-infettive.

Polioencefaliti (lesioni della sostanza grigia)
• Corea di Sydenham
• PANDAS
• Encefalite letargica
• Distonia post-infettiva
Leucoencefaliti (lesioni della sostanza bianca)
• ADEM
• Mielite trasversa post-infettiva
• Neurite ottica post-infettiva
Criteri diagnostici maggiori
• Precedente esposizione ad antigeni infettivi: malattia febbrile, vaccinazione
• Relazione temporale fra l'esposizione a patogeni o vaccinazione
• Evidenze dirette/indirette di meccanismi immunomediati (Rose e Bona, 1993):
• trasferimento di anticorpi o T-linfociti patogeni
• riproduzione sperimentale della malattia autoimmune
• evidenze cliniche probanti
Criteri diagnostici minori
• Impossibilità a dimostrare l'agente patogeno nei tessuti
• Prove di mancata citotossicità dell'agente patogeno riscontrato nelle lesioni del SNC
Diagnosi
• *Probabile*: tutti i criteri maggiori
• *Definita*: tutti i criteri maggiori più un criterio minore
PANDAS: *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*; ADEM: *Acute Demielinating Encephalomyelitis* (modificata da Gotkine et al., 2010).

Tabella 3. Virus associati ad encefaliti o encefalomieliti post-infettive e post-vacciniche.

DNA-Virus	RNA-Virus
Herpesviridae	**Togaviridae**
Alphaherpesviridae	*Rubivirus*
• Varicella-Zoster virus (VZV)	• Rosolia
Gammaherpesviridae	**Orthomixoviridae**
• Epstein-Barr virus (EBV)	• Virus influenzali
Poxviridae	**Paramixoviridae**
Orthopoxvirus	*Rubulavirus*
• Virus vaccinico	• Parotite
	Morbillivirus
	• Morbillo

Da questo punto di vista, le encefaliti virali possono essere distinte in forme *sporadiche*, causate nel soggetto immunocompetente quasi esclusivamente da virus a distribuzione geografica ubiquitaria come gli *Herpesviridae*, ed in forme *epidemiche*, causate da *Arbovirus* trasmesse da vettori, la cui distribuzione è solitamente confinata a particolari aree continentali geografiche, salvo ad estendersi ad altre regioni dello stesso o di un altro continente. Esempi sono forniti dalla recente diffusione del virus *Toscana* dall'omonima regione italiana al Sud della Spagna, e dalla diffusione del virus West-Nile dal Nord-Africa agli USA (1999) e successivamente anche a Paesi Europei.

Epidemiologia

La stima della reale incidenza delle encefaliti infettive è molto approssimativa, sia per la relativa rarità di queste malattie, sia per una serie di altri motivi, fra i quali la carenza di dati attendibili sulle encefaliti batteriche, la frequente mancanza di una sicura identificazione dell'agente causale, specie in presenza di virus multipli, ed infine la grossolanità nosografica dei dati epidemiologici, che quasi sempre includono sotto la stessa etichetta forme infettive e non infettive.

Recenti stime relative all'Europa riportano incidenze comprese fra 0.07 (Germania)- 12.6 (Finlandia):100.000 (Granerod et al., 2010a-b-c).

I dati epidemiologici disponibili europei sono frammentari (Orphanet, 2018), poiché riguardano solo l'incidenza globale x 100.000 di alcune encefaliti virali (per l'Europa con asterisco): HSV (0,3), WNV (West Nile Virus, 0,04*), di Saint Luis (0,38*), giapponese (0,65*).

Eziologia

Esistono oltre 100 cause di encefalite, che comprendono tutte le principali categorie di agenti infettivi, virus, batteri, rickettsie, clamidie, spirochete, miceti, protozoi e parassiti pluricellulari (Tab. 4).

Sul piano pratico, è indispensabile effettuare preliminarmente la distinzione tra *forme virali* e *non virali*, fermo restando che in entrambi i casi alcune meritano una trattazione a parte per il contesto di malattia sistemica in cui si sviluppano (come l'HIV e la patologia da spirochete).

Tabella 4. Agenti patogeni causa di encefaliti, encefalomieliti e mieliti infettive acute o subacute.

DNA-Virus	**Bacteriacee**
Herpesviridae *Alphaherpesvirus* Herpes simplex virus 1 e 2 (HSV-1, HSV-2) Varicella-Zoster virus (VZV) Herpes Simian B virus JC poliomavirus (JCV, PML) *Betaherpesvirus* Citomegalovirus umano (HCMV) Human herpesvirus 6 e 7 (HHV-6, HHV-7) G*ammaherpesvirus* Epstein-Barr virus (EBV, mononucleosi)	Batteri Streptococchi e altri piogeni (Ascesso cerebrale) *Legionella pneumophila* (Legionellosi) *Listeria monocytogenes* (Listeriosi) *Bordetella pertussis* (Pertosse) *Salmonella typhi murium* (Tifo) *Bacillus anthracis* (Carbonchio) *Brucella* (Brucellosi) *Bartonella quintana* (Febbre delle trincee) *Bartonella henselae* (Malattia da graffio di gatto) *Coxiella burnetii* (Febbre Q) Actinomiceti (Actinomicosi) *Nocardia asteroides* Micobatteri *Thropherima Whipplei* (m. di Whipple) Spirochete *Treponema pallidum* (Sifilide) *Borrelia burgdorferi* (Malattia di Lyme) *Borrelia recurrentis* (Febbre ricorrente) *Leptospira interrogans* (Leptospirosi) Rickettsie *Rickettsia prowazekii* (Tifo esantematico) *Rickettsia rickettsii* (Febbre delle Montagne Rocciose) *Rickettsia tsutsugamushi* (Febbre fluviale del Giappone) *Ehrlichia canis* Altri *Clamidia ((Ornitosi, Psittacosi)* *Micoplasma pneumoniae*
Adenoviridae Adenovirus	
RNA-Virus	
Togaviridae* *Alphavirus* Encefalite equina orientale (EEE) Encefalite equina occidentale (WEE) Encefalite equina venezuelana (VEE) Chikungunya virus (CHIK)	
Flaviviridae* Dengue Encefalite giapponese Encefalite di St. Louis Encefalite della Valle di Murray Encefalite Rocio (Brasile) Febbre del Nilo Occidentale (WNV) Encefaliti da zecche (TBE, *Tick Borne Encephalitis Complex*) Centro-europea Russa estivo-primaverile Louping ill Encefalite da virus Powassan	
Bunyaviridae* Encefalite da Toscana virus (Phlebovirus) Encefalite californiana Encefalite di La Crosse Febbre di Rift Valley	**Protozoa**
Reoviridae* Febbre da zecche del Colorado (Coltivirus)	*Plasmodium falciparum (Malaria)* *Toxoplasma gondii (Toxoplasmosi)* *Trypanosoma brucei (Malattia del sonno)* *Trypanosoma cruzi (Malattia di Chagas)* *Amebe (Naegleria*, Acanthamoeba)
Paramixoviridae *Rubulavirus* Parotite *Morbillivirus* Morbillo *Henipavirus* Hendra e Nipah virus	**Fungi** *Aspergillus fumigatus, A. flavus (Aspergillosi)* *Candida albicans (Candidosi)* *Cryptococcus neoformans (Criptococcosi)* *Histoplasma capsulatum (Istoplasmosi)* *Blastomyces dermatitidis* (Blastomicosi)

Segue

Continua

ARENAVIRIDAE *Arenavirus* Coriomeningite linfocitaria Lassa virus Junin virus (Febbre emorragica argentina) Machupo virus (Febbre emorragica boliviana)	**Parassiti pluricellulari (Elminti)** CESTODI *Taenia solium (Cisticercosi)* *Multiceps multiceps (Coenurus cerebralis)* *Echinococcus granulosus* (Echinococcosi) NEMATODI *Gnathostoma spinigerum* *Angiostrongylus cantonensis* *Toxocara canis* *Trichinella spiralis (Trichinosi)* *Strongyloides stercoralis* TREMATODI *Schistosoma japonicum*
ORTHOMYXOVIRIDAE Influenza virus A-B-C	
PICORNAVIRIDAE Enterovirus Poliovirus Coxsackie Echovirus EV 71	
RHABDOVIRIDAE *Lyssavirus* Rabbia	
FILOVIRIDAE *Filovirus* Ebola virus Marburg virus	
RETROVIRIDAE *Lentivirus* HIV-1, HIV-2	*Virus in precedenza classificati come Arbovirus (*ARthropod-BOrne virus*); PML: Leucoencefalite multifocale progressiva.

Anche se il ruolo di alcuni agenti infettivi quali i miceti e i protozoi, un tempo trascurabile, sta assumendo una rilevanza crescente negli ospiti immunocompromessi, le encefaliti virali rappresentano tuttora il paragrafo più importante di questo capitolo, anche perché sono globalmente più frequenti e la loro diffusione è in aumento rispetto a quella delle forme batteriche.

Su 1570 encefaliti analizzate dal 1998 al 2005 nell'ambito del *California Encephalitis Project* USA, l'agente eziologico risultava identificato o probabile solo nel 16% dei soggetti: virale (69%), batterico (20%), prionico (7%), parassitario (3%) e fungino (1%), con un ulteriore 13% di casi a possibile eziologia infettiva (Glaser et al., 2006).

In Europa, le stime sulla frequenza dell'agente causale sono limitate all'Inghilterra, ove su 203 casi di encefalite studiati mediante PCR ed esami immunologici nei 2 anni 2005 e 2006 (età media 30 anni), il 42% risultava di origine infettiva, il 37% da causa sconosciuta ed il 21% di natura autoimmune acuta. Le cause infettive più rappresentate erano herpes virus (19%), varicella zoster virus (5%) e *Mycobacterium tuberculosis* (5%), questi due ultimi causa principale, assieme alla patologia autoimmune, di una letalità globale del 12% (Granerod et al., 2010c).

La dominante incidenza delle forme virali può essere spiegata più che da motivi strettamente medici, da fattori ecologici ed ambientali capaci di favorire la diffusione delle malattie da virus neurotropi (Tab. 5). Il ruolo di alcuni di essi (come la mobilità della popolazione) è intuitivo, pensando ad esempio che il virus del morbillo, comparso in Europa ai tempi dell'invasione araba, impiegò circa due secoli per attraversare i Pirenei, mentre oggi un individuo con una malattia virale in incubazione, può spostarsi da un continente all'altro in poche ore.

Le ripercussioni di altri fenomeni, quali la maggior estensione dei terreni coltivati, la salvaguardia delle foreste, la protezione degli animali selvatici, i flussi migratori degli uccelli appaiono forse meno ovvie, ma sono comunque ben documentate in alcuni contesti geografici.

Tabella 5. Fattori ecologici e sociali coinvolti nell'evoluzione e diffusione degli agenti neurotropi.

- Aumento dei contatti interumani (viaggi)
- Modificazione delle forme di contatto interumano o uomo-animale
- Fenomeni di costume (aumentata promiscuità sessuale)
- Precoce esposizione a contatti extrafamiliari (*baby sitter*, asili nido)
- Modificazioni del clima (aumento globale della T° ed aumentata diffusione di vettori)
- Aumento globale della mobilità degli animali (modificazioni dell'ambiente boschivo, diffusione degli animali selvatici e dei loro virus)
- Flussi uccelli migratori
- Trasfusioni, terapia immunosoppressiva, trapianti d'organo (donatore infetto), resistenza batterica

Il tema delle encefaliti virali è in continua evoluzione, sia per l'affinamento della tassonomia ed il progresso delle tecniche diagnostiche, che hanno determinato una miglior definizione ed una riclassificazione di forme cliniche già note, sia per l'avanzamento delle conoscenze sulla biologia di alcuni agenti patogeni.

Ad esempio, nel periodo 1918-1926 la pandemia di encefalite letargica di von Economo coincise con quella dell'influenza "spagnola", ma la sua vera origine rimane ancor oggi oggetto di ipotesi alla stessa stregua delle rare encefaliti influenzali, mentre l'avvento delle vaccinazioni a tappeto contro le malattie esantematiche infantili ha determinato una drastica riduzione delle complicanze encefalitiche di morbillo e parotite. Per converso, negli ultimi decenni sono apparsi nuovi ceppi di virus neurotropi, quali ad esempio il virus dell'encefalite La Crosse, gli Enterovirus 70 e 71 ed il virus Nipah.

Patogenesi

Poiché la maggior parte delle encefaliti infettive è di origine virale, un breve richiamo sulla biologia virale può essere utile per comprendere i vari aspetti del processo morboso. Le caratteristiche distintive dei virus rispetto a tutte le altre categorie di agenti patogeni sono essenzialmente le dimensioni (20-300 nm), un corredo nucleico formato da solo DNA o RNA (mai entrambi) e la mancanza di attività metabolica autoctona, se non all'interno di una cellula ospite.

Schematicamente, una particella virale matura, o *virione*, è costituita da una zona centrale di acido nucleico, a catena singola o doppia, circondata da unità proteiche o *capsomeri*; la struttura combinata acido nucleico-proteina è denominata *nucleocapside*.

Alcuni virus, come adenovirus ed enterovirus, sono costituiti dal solo nucleocapside; in altri invece (mixovirus, herpesvirus, retrovirus) il nucleocapside è circondato da un ulteriore involucro costituito da materiale proteico, glicoproteico e lipidico, che può in parte provenire dalla cellula ospite.

A differenza dei batteri, i virus sono in grado di replicarsi solo all'interno delle cellule viventi. La stessa sopravvivenza dei virus nell'ambiente è di durata assai breve, e nella maggior parte dei casi essi passano direttamente da un ospite all'altro.

Fasi dell'infezione virale – Vi sono tre fasi del processo infettivo che si prestano, almeno potenzialmente, a rappresentare un punto di intervento terapeutico.

Prima fase. Coincide con l'incontro casuale fra involucro glicoproteico del virus e recettori di membrana espressi da cellule periferiche (ad es. epiteliali e mucose) e del SNC (cellule gliali, ependimali e meningee), con formazione di legame stabile.

Seconda fase. Coincide l'internalizzazione del complesso virus-recettore e la liberazione del nucleocapside all'interno della cellula. Da questo momento il processo di replicazione si diversifica in rapporto al tipo di acido nucleico posseduto dal virus, pur mantenendo alcune caratteristiche comuni. L'acido nucleico virale, infatti, utilizzando fonti di energia e metaboliti della cellula ospite, dirige la sintesi di nuovo acido nucleico virale e di proteine che si assemblano in ulteriori virioni, processo che avviene nel nucleo per i virus a DNA e nel citoplasma per i virus a RNA.

Successivamente i virus neoformati migrano in membrana e si liberano degli spazi extracellulari secondo modalità e conseguenze assai differenti sul destino della cellula ospite.

Terza fase. Contempla essenzialmente quattro possibili tipi di evoluzione in rapporto al tipo di virus in causa.

Infezione litica. È tipicamente rappresentata dall'infezione da *Poliovirus* e da retrovirus HIV, i cui i virioni neoformati migrano in superficie in zattere lipidiche (*lipid raft*) che si fondono con la membrana, si estroflettono in gemmazioni e liberano il virus nello spazio extracellulare, processo che può perdurare anche a lungo prima di causare necrosi o apoptosi (Griffin, 2011).

Infezione latente. Alcuni virus, in primo luogo quelli appartenenti alla famiglia *Herpesviridae*, dopo aver causato un'infezione primaria possono rimanere latenti all'interno delle cellule infettate per riattivarsi mesi o anni più tardi.

L'HSV *(Herpes simplex)* persiste indefinitivamente nei gangli trigeminali, sacrali, autonomici e anche in altre aree del SNC.

Il VZV *(Varicella-Zoster)* rimane latente nei gangli sensitivi dei nervi cranici e delle radici dorsali dei nervi spinali.

Molti altri virus rimangono latenti: l'EBV (Epstein-Barr) nei linfociti B circolanti, il CMV (Citomegalovirus) nelle cellule endoteliali e microgliali, i virus del morbillo e della rosolia nelle cellule cerebrali.

In tutti questi casi, l'abbassamento delle difese immunitarie favorisce la riattivazione dei virus latenti e l'insorgenza di una nuova malattia.

Trasformazione delle cellule infette. Alcune cellule infettate dal virus, anziché andare incontro a necrolisi o alternativamente, a convivenza con un virus allo stato latente, possono essere stimolate dal genoma virale a riprendere un'attività replicativa incontrollata di tipo neoplastico. Un simile meccanismo è stato dimostrato nell'uomo per l'EBV (v. linfoma solitario in corso di HIV) e per alcuni retrovirus (HTLV-1).

Infezione persistente. Quest'ultima eventualità, di estremo interesse sul piano speculativo anche se basa-

ta soltanto su riscontri in vitro, vale per quei virus che provocano un'infezione persistente in grado di sopprimere solo alcune funzioni non essenziali della cellula, che riesce a sopravvivere nonostante la sua normale attività metabolico-funzionale sia stata alterata: il virus rabico, ad es., agisce anche modificando l'assetto recettoriale dei neuroni colinergici del SNC.

Immunologia delle infezioni virali del SNC – La risposta immunitaria periferica e del SNC all'infezione virale, pur essendo principalmente finalizzata alla neutralizzazione ed eliminazione dell'agente patogeno, può diventare a sua volta causa di una malattia autoimmune (v. descrizione dettagliata nel 1° Vol., Cap. 27 Neuroimmunologia).

In questa sede è sufficiente solo ricordare l'importanza dei fenomeni di mimetismo molecolare nella genesi di risposte autoimmuni dirette verso epitopi antigenici xenobiotici condivisi dal tessuto nervoso, o verso certi suoi stessi costituenti parzialmente danneggiati e non più riconosciuti come *self*.

Questo processo sta alla base della patologia infiammatoria non infettiva del SNC che può insorgere a distanza di giorni o settimane da una malattia infettiva spesso banale e non grave, o alternativamente, da una vaccinazione con componenti batterici o virali inattivati, come avviene nella leucoencefalomielite demielinizzante acuta (ADEM) o sue varianti.

In questi casi, il danno nervoso non è causato dall'invasione del SNC da parte di un agente patogeno, ma esclusivamente dalla risposta autoimmunitaria abnorme provocata da un suo precedente contatto.

Ciò spiega perché la gravità e la cronicizzazione di certi particolari processi encefalitici virali possa riconoscere anche una componente patogena autoimmune, come dimostrato dalla panencefalite sclerosante subacuta e dall'encefalite di Rasmussen.

Vie d'ingresso e diffusione degli agenti patogeni

L'invasione dell'encefalo da parte dell'agente patogeno può avvenire per diffusione *ematogena*, *neurale* e *per contiguità*. Nella totalità delle encefaliti virali e nella maggior parte di quelle non virali l'invasione del parenchima cerebrale avviene dopo che l'agente patogeno è penetrato nell'organismo in una sede lontana dal sistema nervoso.

La porta d'ingresso più frequente è rappresentata dalla mucosa del tratto gastroenterico (è il caso degli enterovirus e della listeria) o dell'apparato respiratorio (virus del morbillo, della parotite e della varicella, *M. tuberculosis* e criptococco) dove il patogeno - qualora non sia immediatamente neutralizzato da anticorpi IgA secretori - infetta le cellule di primo contatto e si moltiplica in esse, diffondendosi quindi ai tessuti linfatici locali e successivamente al circolo ematico.

Altri virus (herpes, rabbia, ARBO virus) e le rickettsie penetrano nell'organismo attraverso la cute, per lo più come risultato del morso di un animale (spesso di un insetto). Anche in questi casi, all'ingresso del virus nel corpo dell'ospite fa seguito una prima fase di moltiplicazione nei tessuti limitrofi: il virus della rabbia, ad esempio, si replicherebbe all'interno delle cellule muscolari.

Tutte le infezioni virali naturali del sistema nervoso iniziano, quindi, con una crescita locale del virus in un tessuto non neurale. Se il virus viene inattivato da anticorpi preesistenti o da cellule fagocitarie già a questo livello, non si verificherà infezione del sistema nervoso, altrimenti il virus potrà diffondersi al parenchima nervoso attraverso la via ematica o quella neurale.

Diffusione per via ematogena – È il meccanismo più frequente. Dopo un'iniziale replicazione nei tessuti vicini al punto d'ingresso, i virus entrano in circolo causando una viremia. È probabile che molti virus sfuggano all'azione del sistema difensivo reticolo-endoteliale ed infettando le cellule ematiche siano veicolati in circolo in maniera "protetta". Ad esempio, il virus del morbillo, e probabilmente anche quello della parotite, penetrano e si replicano nei linfociti, così come il virus HIV infetta le cellule mononucleate esprimenti la molecola $CD4^+$, recettore ad alta affinità per il virus. Alla prima fase viremica fa seguito un'ulteriore replicazione virale nel sistema reticolo-endoteliale, nel fegato, nella milza o nei linfonodi, a seconda della natura dell'agente infettante, e solo successivamente si attua un'ulteriore fase viremica con la definitiva invasione del SNC ed eventualmente di altri organi. Il passaggio dei virus dal sangue all'encefalo può avvenire per infezione diretta dell'endotelio della barriera ematoencefalica, per transcitosi o per un passaggio transendoteliale di leucociti infetti.

Diffusione per via neurale – Alcuni particolari virus, come quello della rabbia e dell'herpes, una volta penetrati nei tessuti periferici migrano rapidamente al SNC utilizzando il trasporto assonale retrogrado centripeto rapido. Tuttavia, mentre per il virus della rabbia è ben nota e documentata la sua penetrazione da ferite (sede del morso di mammiferi infetti quali cani, gatti, volpi etc.) o anche attraverso la mucosa respiratoria (polveri di escrementi di pipistrelli infetti), non vi sono evidenze certe sull'ingresso ed il trasporto dell'HSV e VZV fino ai gangli sensitivi durante l'infezione primaria, mentre inequivocabile è il loro trasporto centrifugo in senso opposto fino alla cute, ove causano le tipiche eruzioni, quando occasionalmente si riattivano dallo stato laten-

te ed iniziano a riprodursi in maniera tumultuosa. La propagazione dei patogeni tramite il nervo olfattorio, sperimentalmente ben nota, sarebbe documentata sul piano clinico solo per le amebe *free-living*.

Diffusione per contiguità – Questa terza modalità di infezione diretta del SNC è alquanto eccezionale, ed è rappresentata dall'estensione all'encefalo di un processo infettivo batterico, fungino o protozoario inizialmente localizzato alle meningi o a strutture limitrofe, quali l'orecchio medio, la mastoide ed i seni paranasali. Si tratta generalmente di infezioni che tendono a causare un'encefalite granulomatosa o suppurativa (ascesso cerebrale).

La diffusione per contiguità, infine, rappresenta anche l'unica ipotesi capace di dare spiegazioni alla tipica localizzazione temporo-fronto-basale unilaterale delle encefaliti da HSV o VZV, che avverrebbe per propagazione dal ganglio di Gasser al parenchima cerebrale sovrastante.

Neuropatologia

Il quadro neuropatologico delle encefaliti infettive è tipicamente caratterizzato un'infiltrazione perivascolare di linfociti e polimorfonucleati migrati dal sangue nel parenchima, da presenza di cellule microgliali e macrofagi attivati e da danno infiammatorio dei neuroni.

L'infiltrazione manca soltanto nelle infezioni virali in corso di immunosoppressione, nel qual caso si parla spesso di encefalopatia piuttosto che di encefalite.

Le componenti dell'essudato cellulare variano in rapporto al decorso ed alla natura dell'infezione. Nelle fasi più precoci, vi è una prevalenza di leucociti polimorfonucleati, mentre nelle fasi più avanzate l'essudato è composto quasi esclusivamente da linfociti, plasmacellule e grandi mononucleati.

L'infiltrato riguarda anzitutto le leptomeningi, anche se non in modo particolarmente grave; più marcato è l'interessamento degli spazi perivascolari (Fig. 2).

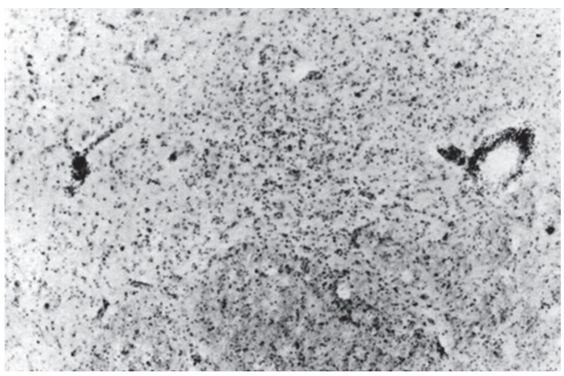


Fig. 2. Infiltrato perivascolare diffuso, che a destra assume l'aspetto di un denso manicotto perivenoso infiammatorio, associato a reazione gliale diffusa.

Esiste una certa selettività della risposta cellulare: i macrofagi, i linfociti T $CD8^+$ e le cellule *natural killer* (NK) sono dotati di ampie capacità migratorie, mentre i linfociti B (e le plasmacellule che ne derivano) e i linfociti T $CD4^+$ tendono a rimanere confinati allo spazio perivenulare, aspetto che contraddistingue anche la coesistente reazione microgliale (Fig. 3). In generale, la proporzione reciproca delle cellule che compongono l'infiltrato infiammatorio dipende dal tipo di agente patogeno.

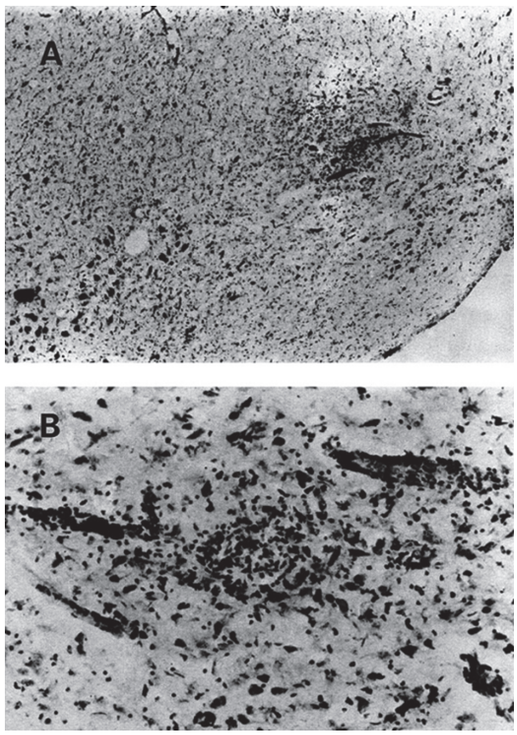


Fig. 3. Infiltrazione diffusa di elementi infiammatori, che a destra (A) assume un aspetto nodulare perivenoso con reazione gliale, assai meglio visibile a più forte ingrandimento (B).

Nel caso dei virus, ad es. nelle infezioni da *Alphavirus* e *Flavivirus*, prevalgono i linfociti $CD4^+$, mentre in quelle da *Arenavirus*, virus del morbillo (limitatamente alla forma di encefalite subacuta) e retrovirus vi è una prevalenza dei linfociti del tipo $CD8^+$. Il processo infiammatorio si associa precocemente anche ad un edema cerebrale, da cui può derivare un'ischemia a sua volta peggiorativa del danno tissutale.

Un aspetto della risposta microgliale è la neuronofagia dei neuroni necrotici seguita da un'astrocitosi reattiva, le cui caratteristiche peraltro non sono particolarmente specifiche, anche se nelle encefaliti subacute, come ad es. la panencefalite sclerosante subacuta e la leucoencefalopatia multifocale progressiva, la proliferazione degli astrociti con sviluppo di forme ipertrofiche rappresenta un aspetto caratteristico (Fig. 4).

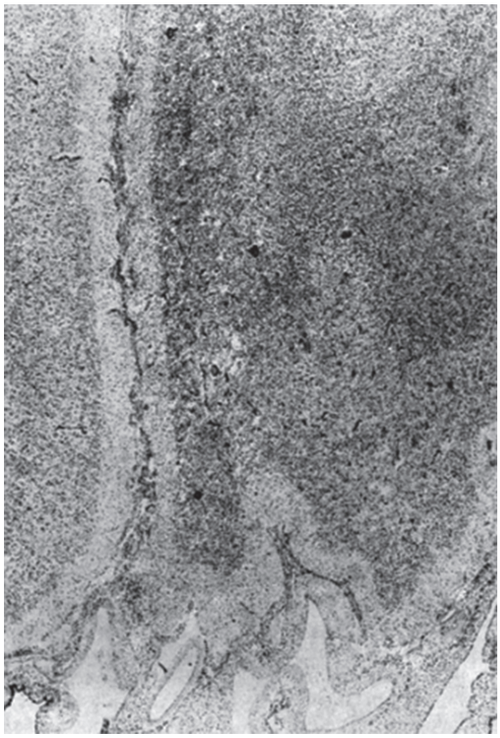


Fig. 4. Panencefalite sclerosante subacuta. Corteccia cerebrale. Discreta meningite linfomonocitaria. Sconvolgimento profondo della citoarchitettonica per la massiccia proliferazione gliale, che si accentua in qualche punto a livello del 2°, 5°-6° strato della corteccia. Discreta infiltrazione perivascolare (osservazione Guazzi).

Anche i neuroni subiscono importanti modificazioni, istologicamente documentate da grossolane alterazioni aspecifiche come la *tigrolisi* (perdita di colorazione del reticolo endoplasmico al Nissl), il rigonfiamento ed il pallore cellulare o viceversa la cito-cariopicnosi con eosinofilia (acidofilia patologica) del citoplasma.

Assai più specifica è la presenza in alcune encefaliti (come ad es. quella erpetica o rabica e la panencefalite sclerosante subacuta da morbillo) di caratteristici *corpi inclusi*, costituiti da agglomerati virali intracitoplasmatici o nucleari all'interno di neuroni, astrociti ed oligodendrociti.

In alcune forme di encefalite acuta l'aspetto dominante è la necrosi, diffusa (*encefalite di St. Louis*) o circoscritta ad alcune aree simil-infartuali (*encefalite erpetica*). Nella leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in corso di immonodepressione si osservano invece numerose ed irregolari aree di demielinizzazione della sostanza bianca non limitata alle zone perivenose, riferibili ad oligodendrocitolisi.

Da segnalare, infine, è la mancanza di spongiosi da degenerazione vacuolare astrocitaria, aspetto caratteristico delle encefalopatie spongiformi subacute da prioni (v. oltre) e di certe gravi encefalopatie acute di natura dismetabolico-tossica (anossia, intossicazione da veleni mitocondriali o delle pompe ioniche, etc.).

Sintomatologia

Considerando la varietà degli agenti eziologici, dei possibili meccanismi patogenetici e dei diversi quadri neuropatologici ed evolutivi delle varie encefaliti, il tentativo di una trattazione unitaria del loro quadro clinico potrebbe sembrare destinato all'insuccesso, tanto da suggerire l'opportunità di una trattazione articolata esclusivamente per singole forme morbose. In realtà, un simile approccio sarebbe dispersivo e non completamente giustificato, poiché il quadro clinico delle encefaliti, soprattutto per quanto riguarda le forme acute, presenta effettivamente aspetti comuni che, sia pure con le inevitabili forzature proprie di ogni generalizzazione schematica, consentono un approccio meno dispersivo alla descrizione della sintomatologia.

Encefaliti acute – Si manifestano con i sintomi e segni sinteticamente descritti nella Tab. 6.

È possibile notare che non esistono sintomi e segni specifici deponenti inequivocabilmente per un'encefalite acuta in atto, ma è solo l'insieme delle varie evidenze che può facilitarne il riconoscimento o il sospetto, considerando la relativa aspecificità dei sintomi e segni riscontrabili.

Sebbene le varie forme di encefalite possano differire fra loro per una peculiare espressività di alcuni aspetti clinici rispetto ad altri (ad es. una diversa ri-

Tabella 6. Sintesi del quadro clinico delle encefaliti acute.

Sintomi generali di un processo infiammatorio acuto
– Febbre
– Astenia
– Dolori muscolari diffusi
– Malessere generale
– VES elevata
– Eventuale leucocitosi
Sintomi di sofferenza diffusa del SNC
– Alterazioni della coscienza (confusione mentale, stupor, coma)
– Crisi epilettiche generalizzate
– Mioclonie
– Sindrome di ipertensione intracranica
– Sindrome meningea (meningo-encefalite)
Sintomi di sofferenza focale del SNC
– Crisi epilettiche focali (con eventuale secondaria generalizzazione)
– Deficit neurologici focali (mono-emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, Disturbi visivi, deficit di nervi cranici)
– Disturbi cognitivo-comportamentali
– Disturbi psichici
Sintomi di sofferenza di altri organi
– Rash cutaneo
– Tumefazioni della parotide e linfonodali
– Patologia di organi viscerali

levanza dei segni di sofferenza focale del SNC, la frequenza più o meno elevata di crisi epilettiche o di disturbi psichici), sono soprattutto le loro caratteristiche epidemiologiche e le modalità di infezione, il loro tipo di esordio febbrile e di decorso spesso rapidamente ingravescente o l'eventuale coesistenza di una patologia sistemica o d'organo che ne suggeriscono principalmente l'occorrenza.

In conclusione, la relativa aspecificità di certi elementi unificanti (febbre, mialgie, segni infiammatori sistemici) e la relativa rarità delle encefaliti acute sono entrambi elementi che non ne agevolano certo il sospetto.

Ovviamente, di fronte ad un quadro neurologico acuto febbrile con alterazioni della coscienza e crisi epilettiche generalizzate, o la sua eventuale coincidenza con un viaggio in paesi esotici, una recente malattia febbrile o esantematica o ancora una puntura di zecche, l'ipotesi diagnostica di una encefalite acuta diventa molto più facile da prospettare in confronto a situazioni in cui prevalgono i segni neurologici focali, oppure sintomi relativamente aspecifici come la cefalea o le manifestazioni psichiche, specie in un contesto povero di segni infiammatori generali (semplice febbricola o addirittura assenza di febbre), o alternativamente, in età avanzata.

Encefaliti subacute – I segni generali di malattia infiammatoria acuta sono modesti o più spesso assenti, ed il quadro clinico è soprattutto caratterizzato da sintomi di interessamento diffuso o multifocale dell'encefalo ad evoluzione più o meno rapidamente ingravescente. L'aspetto dominante è solitamente rappresentato da un quadro di progressivo deterioramento mentale accompagnato da crisi epilettiche e da segni deficitari focali, e solo nelle fasi più avanzate di malattia anche da disturbi della coscienza a carattere peggiorativo.

Esami paraclinici

Sono costituti dalle neuroimmagini (TC e RM) e da esami tradizionali come l'EEG e l'esame liquorale, che in quest'ambito hanno conservato un'importanza maggiore rispetto ad altre patologie neurologiche.

EEG – Mantiene tuttora un ruolo molto importante, al punto che si può affermare, pur con le debite eccezioni, che un EEG normale rende la diagnosi di encefalite assai improbabile. Le alterazioni EEG in corso di encefalite sono spesso aspecifiche, ma talvolta risultano patognomoniche.

Alterazioni EEG aspecifiche. Si riscontrano nella maggior parte dei casi sotto forma di attività patologica diffusa theta o theta-delta, continua o subcontinua e di voltaggio più o meno elevato.

Un'attività lenta delta a 1-2 c/ diffusa e subcontinua di ampio voltaggio, prevalente nelle derivazioni anteriori suggerisce la presenza di un'ipertensione intracranica eventualmente associata a un disturbo di coscienza.

Possono anche rilevarsi alterazioni irritative generalizzate o focali (punte e onde puntute isolate o in brevi sequenze, complessi polipunta-onda di discreta ampiezza e morfologia irregolare), specie se coesistono crisi epilettiche.

Nelle encefaliti acute, l'EEG risulta quasi sempre grossolanamente alterato (a meno che il processo infiammatorio non abbia sede sottocorticale) e nelle forme paucisintomatiche è spesso la discrepanza fra un quadro clinico modesto e la gravità del quadro EEG a orientare correttamente la diagnosi.

Alterazioni EEG patognomoniche. Sono rappresentate da attività EEG parossistiche subcontinue a ricorrenza periodica che nell'encefalite da HSV-1 assumono l'aspetto di *scariche epilettiformi periodiche lateralizzate* (PLED) o anche bilaterali (BIPLED) in regione temporale (Fig. 7), mentre nella panencefalite sclerosante subacuta da morbillo (SSPE) assumono l'aspetto di un'*attività parossistica periodica diffusa*, costituita da sequenze ininterrotte di onde delta difasiche parossistiche a sommità puntuta di notevole ampiezza (Fig. 10)

Esame del liquor – È fondamentale e dovrebbe sempre essere effettuato tramite rachicentesi o puntura suboccipitale anche in presenza di ipertensione intracranica dopo esclusione di eventuali rischi di incuneamento sovra o sottotentoriale mediante TC encefalica ed attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'esame del liquor dimostra quasi sempre la presenza di alterazioni, anche se una normalità del reperto liquorale (3-5%) non deve ritenersi in assoluto incompatibile con la diagnosi di encefalite.

La pressione liquorale è spesso aumentata, l'esame citochimico dimostra: 1) una pleiocitosi da lieve a più che discreta (10-2.000 elementi per mmc, con prevalenza di mononucleati), che se ancora più marcata in genere esprime una meningoencefalite e 2) un'iperproteinorrachia con aumento IgG compatibile con un danno della barriera ematoencefalica.

L'esame del liquor può fornire anche informazioni sull'agente eziologico dell'encefalite, attraverso cinque fondamentali modalità d'approccio: 1) l'isolamento dell'agente patogeno; 2) l'identificazione di un antigene specifico; 3) la dimostrazione della presenza del DNA o del RNA virale; 4) la sieroconversione IgM e 5) la produzione intratecale di IgG specifiche all'*isoelectrofocusing*.

Nella pratica clinica, però, i risultati di queste indagini sono spesso deludenti. L'osservazione diretta dell'agente eziologico è assai rara, alcuni agenti patogeni come i virus non crescono nei terreni di coltura e la ricerca di antigeni specifici viene utilizzata solo occasionalmente, ad es. per il criptococco e per il citomegalovirus.

D'altra parte, le indagini sierologiche solo raramente forniscono risultati conclusivi, sia perché l'estrema varietà degli agenti patogeni richiederebbe la disponibilità di un numero praticamente illimitato di antigeni, sia perché la frequente positività della titolazione anticorpale contro gli agenti virali più comuni è molto spesso aspecifica.

Solo la dimostrazione di elevati titoli di IgM specifiche (espressione di infezione recente), o ancor più una variazione del titolo anticorpale in due controlli successivi nel corso della malattia costituiscono elementi di effettiva rilevanza ai fini della diagnosi eziologica.

La conferma della discrepanza esistente fra l'apparente chiarezza dei quadri clinici riportati dalla trattatistica e le effettive difficoltà diagnostiche che si incontrano nella *routine* clinica sta nel fatto che la percentuale delle encefaliti da causa non determinata continua a rimanere sorprendentemente elevata.

Ibridazione e PCR – Sono il mezzo attualmente più sensibile e specifico per identificare i microrganismi attraverso la dimostrazione della presenza dei relativi acidi nucleici, e si basano sull'ibridazione diretta degli acidi nucleici o dopo amplificazione di minime tracce di DNA (PCR) o anche di RNA dopo trascrizione in DNA mediante transcriptasi inversa (tecnica RT-PCR).

Ibridazione con sonde. Consiste nel cimentare il materiale biologico contenente frammenti di DNA o RNA dell'agente patogeno con sonde o *probe* oligonucleotidici radioattivi (solitamente meno di 30 basi) capaci di combinarsi con la sequenza cercata. La procedura (e) avviene in fasi successive: elettroforesi su gel, trasferimento su filtro di nylon, ibridazione con sonda specifica marcata, lavaggio ed autoradiografia (*Southern blotting* per il DNA, *Northern blotting* per l'RNA), e consente di determinare, con precisione assoluta, la presenza nel campione di materiale nucleico di un dato microrganismo.

PCR. È una metodica estremamente sensibile che permette di amplificare fino ad un milione di volte 10-100 copie dell'acido nucleico dell'agente patogeno (microbatterico o virale) in modo da renderlo riconoscibile. Ciò consente di utilizzare materiale biologico di vario tipo e di eseguire una rapida diagnosi anche in condizioni infettive nelle quali i microrganismi sono in quantità troppo esigua per essere evidenziati con le tecniche convenzionali.

Per alcune forme di encefalite, ed in particolare per quella herpetica, tale metodica rappresenta ormai il *gold standard*, rendendo superflua la biopsia cerebrale. L'impiego clinico della PCR e della RT-PCR si è esteso ad un numero crescente di agenti patogeni, ma rimane limitato a laboratori appositamente attrezzati per evitare il rischio di false positività da contaminazione ed alla disponibilità di sonde specifiche.

Neuroimmagini – Hanno assunto un ruolo diagnostico di primo piano per documentare la presenza di lesioni strutturali infiammatorie nel nevrasse, specie la RM, poiché le potenzialità diagnostiche della TC sono sostanzialmente limitate all'ascesso cerebrale ed alle encefaliti necrosanti, le cui aree necrotiche fronto-temporali sono evidenziate come aree ipodense.

La RM riesce invece a dimostrare la sede e l'estensione del danno parenchimale anche in altre forme di encefalite, fornendo eventualmente informazioni indirette sull'eziologia del quadro morboso e consentendo un monitoraggio strumentale dell'evoluzione clinica.

In pratica, tuttavia, le neuroimmagini risultano negative o non dirimenti nel 50% circa delle encefaliti, evidenziando solo la presenza di edema cerebrale sotto forma di lieve ipodensità diffusa alla TC, scarsa rappresentazione degli spazi subaracnoidei e dei ventricoli cerebrali (Fig. 5).

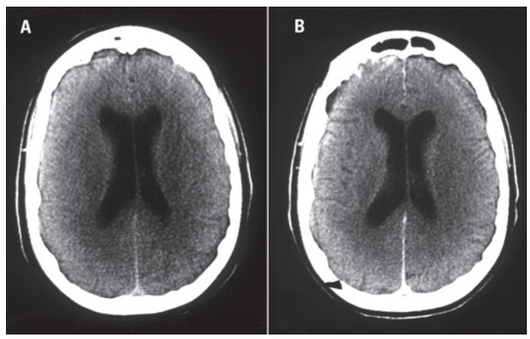


Fig. 5. Encefalite di natura non determinata. La TC cerebrale in fase acuta dimostra solamente una tenue diffusa ipodensità della sostanza bianca dei centri semiovali con ridotta visualizzazione dei solchi corticali, mentre dopo 15 giorni ed in fase di miglioramento clinico dimostra l'attenuazione dell'ipodensità ed una tendenza alla riespansione dei solchi corticali (osservazione Arcuri).

Il valore diagnostico di questi elementi dipende dalle correlazioni con la clinica e con i risultati delle altre indagini strumentali (EEG ed esame del liquor in primo luogo).

Riassumendo, l'EEG, l'esame del liquor e le neuroimmagini rappresentano le indagini essenziali per confermare la diagnosi di encefalite. Naturalmente uno studio completo laboratoristico e strumentale può fornire ulteriori elementi utili, anche se generalmente poco specifici: i consueti esami ematologici possono, ad esempio, evidenziare reperti suggestivi di un processo infiammatorio e di una reazione immunitaria, ma il loro valore diagnostico è ovviamente assai scarso.

La ricerca di anticorpi specifici può comunque essere effettuata anche su siero, oltre che su liquor.

In casi particolari selezionati, la diagnosi differenziale verso linfomi o altre patologie può richiedere una biopsia cerebrale, subordinatamente ad un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'esame.

Diagnosi differenziale

Il carattere polimorfo dei quadri clinici rende ragione delle possibili difficoltà nella diagnosi. Sebbene l'associazione di segni infiammatori generali con segni di sofferenza diffusa e focale dell'encefalo non dovrebbe teoricamente lasciare dubbi, in realtà spesso la situazione è ben più complessa e richiede una diagnosi differenziale nei confronti delle condizioni riportate di seguito.

Meningiti – Soprattutto le forme più gravi possono presentare elementi di sovrapposizione del quadro clinico con quello delle encefaliti, anche per la simultanea compromissione di entrambe le strutture (meningoencefaliti). La prevalenza dei sintomi e dei segni clinico-strumentali più francamente caratteristici di una meningite (sindrome meningea, cefalea, pleiocitosi liquorale) rispetto a quelli di interessamento "parenchimale" (disturbi della coscienza, segni neurologici focali, alterazioni EEG) è l'elemento discriminante su cui si basa la diagnosi differenziale.

Malattie cerebrovascolari – La necessità di distinguere un'encefalite da una lesione cerebrovascolare si pone soprattutto quando i reperti TC e RM in corso di encefalite necrosante (in particolare in corso di encefalite da HSV) simulano quelli di un infarto cerebrale. Nei casi dubbi, l'esame del liquor e le indagini sierologiche possono risultare dirimenti.

Tumori cerebrali – Normalmente mancano i segni di un processo infiammatorio ed il decorso è più lento, anche se alcuni tumori scarsamente differenziati possono esordire in maniera particolarmente tumultuosa o addirittura ictale. In questi casi il contributo delle neuroimmagini è risolutivo.

Encefalopatie tossiche, metabolico-carenziali e autoimmuni – Queste forme si presentano con quadri clinici assai simili o sovrapponibili a quelli di un'encefalite infettiva, compreso l'esordio acuto o subacuto, e l'eventuale mancanza della febbre o dei segni meningei o di ipertensione intracranica di per sé non rappresentano fattori dirimenti. In questo caso, i dati anamnestici acquisiscono particolare importanza nel riportare l'esistenza di un diabete mellito o di altre malattie metaboliche rare (ad es. porfiria), di uno stato carenziale B1 o un alcoolismo cronico e di intossicazioni esogene o da sostanze d'abuso, notizie molto utili ai fini della diagnostica di laboratorio. In quest'ambito, vanno inclusi i quadri causati da farmaci psicotropi, le ben più rare encefalopatie paraneoplastiche quali l'*encefalite limbica*, che eccezionalmente può presentare un quadro clinico simile a quello di un'encefalite virale acuta, l'encefalite troncoencefalica di Bickerstaff e le leucoencefalopatie indotte da trattamenti antineoplastici.

Encefalopatia settica – È un quadro clinico di identificazione relativamente recente (Bolton et al., 1993). Gli stati settici danno luogo a frequenti e diverse complicanze neurologiche: in particolare, circa il 70% dei malati presenta già precocemente un deterioramento cognitivo o dello stato di coscienza che peggiora nell'arco di giorni o settimane fino al coma.

Rari sono invece gli altri sintomi caratteristici delle encefaliti, quali deficit focali, crisi epilettiche e mioclonie. Il quadro psichico, potenzialmente reversibile in rapporto all'evoluzione dello stato settico originario, non dipende da un'infezione diretta dell'encefalo, ma probabilmente dall'azione combinata di endotossine e di elevate quantità di citochine citotossiche liberate da macrofagi e linfociti, con grave danno di barriera, formazione di edema misto con alterazioni del microcircolo, aumento dell'attività procoagulante ed effetti diretti sul metabolismo dei tessuti.

Non si tratta quindi di un'encefalite infettiva propriamente detta, ma di un'encefalopatia che insorge nel contesto di una sepsi.

L'EEG risulta spesso alterato, mentre l'esame del liquor risulta normale o dimostra al massimo una lieve iperproteinorrachia, a differenza di quanto si osserva nella stragrande maggioranza delle encefaliti.

Sindromi psichiche – Questo aspetto viene spesso trascurato, ma esistono quadri psichici, ed in particolare la catatonia, la cui attribuzione ad una patologia mentale – o alternativamente ad alterazioni strutturali acute del SNC – può essere non particolarmente agevole.

L'orientamento verso una patologia psichica si basa, oltre che sugli antecedenti psicopatologici e sulle tipiche caratteristiche del disturbo da causa primariamente psichica, anche sulla completa negatività dell'EEG, dell'esame liquorale e delle neuroimmagini. La catatonia secondaria ad intossicazione da farmaci psicoattivi (neurolettici ad alte dosi, specie in combinazione con sali di litio) è invece riferibile ad encefalo-

patia tossica e si associa con un quadro parkinsoniano acinetico-ipertonico particolarmente grave associato ad alterazioni EEG diffuse di grado rilevante a carattere aspecifico, mentre nella sindrome da ipertermia maligna può rappresentare uno degli elementi che si associano ad un tipico quadro di rabdomiolisi acuta con mioglobinuria.

Terapia

Comprende misure specifiche per l'agente eziologico e misure di carattere generale, intese a combattere le conseguenze della malattia. Ovviamente, il primo punto richiede che l'agente responsabile sia identificato e che esistano farmaci capaci di antagonizzarlo.

Nel caso più frequente delle encefaliti virali, la disponibilità di farmaci antivirali è per ora praticamente limitata agli herpesvirus (v. Tab. 7) e ai farmaci antiretrovirali in corso di infezione HIV. L'impiego di *pleconaril* nelle encefaliti da enterovirus resta per ora sperimentale. Sul piano pratico, è comunque raccomandabile iniziare la terapia con *aciclovir* in tutti i casi di encefalite presumibilmente virale, indipendentemente dall'identificazione dell'agente patogeno, considerando le difficoltà di una diagnosi tempestiva ed il favorevole rapporto rischio/beneficio del trattamento.

A seconda della gravità delle condizioni cliniche del malato e dei reperti ematici e liquorali, si potrà anche considerare l'associazione all'aciclovir di un antibiotico ad ampio spettro come il *ceftriaxone*.

Nelle encefaliti da altri patogeni (batteri, miceti, ecc.), si devono utilizzare chemioterapici specifici, di cui si tratterà nei relativi paragrafi.

Le misure terapeutiche generali e sintomatiche sono non meno importanti di quelle specifiche.

Il consistente rischio di crisi epilettiche o di un eventuale stato di male epilettico, suggerito dai reperti EEG, può giustificare una copertura con farmaci antiepilettici.

Altrettanto importante è il controllo dell'edema cerebrale e dell'ipertensione intracranica eventualmente coesistenti, per ridurre il rischio di danni aggiuntivi ischemici o da erniazioni cerebrali.

Nelle encefaliti acute gravi - analogamente ad ogni altra patologia neurologica di altro tipo e pari gravità - è necessario monitorare le funzioni vitali ed i parametri bioumorali, garantire un corretto bilancio idro-elettrolitico ed un adeguato apporto nutritivo e prevenire l'insufficienza respiratoria e le conseguenze dell'immobilità del soggetto in coma, misure terapeutiche possibili solo in reparti di terapia intensiva o di rianimazione.

ENCEFALITI VIRALI ACUTE

Rappresentano, come già detto in precedenza, il raggruppamento più vasto e numeroso: alcune, come l'encefalite herpetica, rivestono un estremo interesse scientifico e pratico, mentre altre, come le encefaliti che complicano le malattie infettive dell'infanzia, sono importanti soprattutto per la loro diffusione.

Il capitolo comprende numerose altre forme morbose, di importanza certamente minore perché si tratta di malattie rare o con diffusione geografica limitata a paesi stranieri o altri continenti, o perché presentano un prevalente se non esclusivo interesse storico, come l'encefalite letargica e la rabbia. Questa premessa giustifica il diverso spazio che sarà dedicato alla trattazione delle singole forme, nessuna delle quali tuttavia può essere completamente trascurata.

Encefalite da virus Herpes Simplex (HSV)

Epidemiologia – L'encefalite da HSV rappresenta probabilmente la forma più comune di encefalite sporadica in Europa e nell'America del Nord, con incidenza di 1:500.000 ed alto tasso di letalità (70% senza terapia antivirale specifica), causata nel 90% dei soggetti da HSV-1 (30% circa dei quali < 18 anni, e nel 70% per reinfezione endogena) e nel restante 10% da HSV-2.

Una sieropositività per HIV-1 è molto frequente (75%), nonostante solo in una minoranza di casi l'anamnesi riveli antecedenti manifestazioni cutaneo-mucose da HSV (6-10%).

Eziologia – L'HSV comprende il ceppo HSV-1, comunemente responsabile dell'herpes labio-buccale e che è responsabile del 95% delle encefaliti herpetiche dell'adulto, ed il ceppo HSV-2 responsabile dell'herpes genitale, che può essere trasmesso al neonato durante il parto e che è responsabile dell'80-90% delle encefaliti herpetiche diffuse che colpiscono il 50% dei neonati infetti (1:3.500 nati vivi) a distanza di 1-3 settimane dalla nascita, solitamente in concomitanza di una grave infezione herpetica cutanea generalizzata accompagnata da epatite, polmonite e coagulazione intravascolare disseminata.

Patogenesi – L'HSV è un virus a DNA con un diametro di 150-240 nm, dotato di un involucro lipidico costituito da materiale proveniente dalla membrana delle cellule infettate che gli permette di passare direttamente da una cellula all'altra anche se sprovvista di recettori al virus evitando così il contatto con anticorpi extracellulari, e di sopravvivere in fase latente nelle cellule infettate.

L'HSV si trasmette attraverso fluidi corporei infetti e penetra nell'organismo attraverso la mucosa orofarin-

gea, la congiuntiva o la cute abrasa ove si replica massivamente in sede locale producendo le tipiche eruzioni vescicolari, spesso di particolare gravità (angina e stomatite herpetica). Dalla periferia penetra nelle terminazioni nervose sensitive e antidromicamente viene trasportato fino al soma dei rispettivi neuroni ganglionari di 1° ordine, ed in particolare l'HSV-1 dalla lesione labio-buccale al ganglio di Gasser (V), l'HSV-2 dalla lesione genitale ai gangli sacrali. In queste sedi il virus rimane allo stato latente per tutta la vita dell'ospite, pronto a sfruttare un calo delle sue difese immunitarie per iniziare a riprodursi e migrare ortodromicamente verso la cute causando recidive localizzate. L'infezione primaria da HSV può anche passare inosservata, ma persiste come ganglionare latente nei neuroni, glia, microglia, cellule endoteliali e linfociti B.

Non è chiaro perché un virus così diffuso causi solo eccezionalmente un'encefalite. Nel 70% dei casi di encefalite herpetica anticorpi contro il virus sono presenti all'esordio della malattia, a conferma del fatto che si tratta della riattivazione di un processo morboso preesistente, mentre solo nel restante 30% l'encefalite corrisponde ad una infezione primaria. Solo nel 6-10% dei casi, tuttavia, esiste un'anamnesi positiva per herpes labiale.

La recente osservazione che nel 25% circa dei casi i ceppi di HSV isolati dall'encefalo hanno caratteristiche differenti da quelli presenti nella cavità orofaringea degli stessi soggetti e sono più virulenti di altri una volta iniettati per via intracerebrale nel topo potrebbe dipendere da una sovrainfezione da parte di ceppi virali con polimorfismi genetici più aggressivi e neurotropi.

Attualmente, però, l'ipotesi più convincente è che sia lo sviluppo della malattia primaria, sia la permanenza del virus allo stato latente e le eventuali recidive dipendano soprattutto da fattori relativi all'ospite. Le circostanze che notoriamente si associano con le recidive della malattia sono molte, fra cui la febbre, le infezioni da altri agenti patogeni (particolarmente da pneumococco e meningococco), l'irradiazione UV ed i traumi, anche se la relazione con una compromissione del sistema immunitario è rimasta alquanto sfuggente.

La penetrazione dell'HSV nell'encefalo in corso d'infezione primaria o reinfezione può avvenire sia per trasporto antidromico del virus attraverso i filamenti olfattivi della mucosa nasale fino alle regioni frontobasali e temporali degli emisferi cerebrali, ove nel neonato l'encefalite herpetica usualmente si localizza bilateralmente, sia per migrazione diretta nelle stesse regioni cerebrali per contiguità dal ganglio di Gasser su cui si appoggiano, eventualità suggerita dalla preferenziale unilateralità dell'encefalite herpetica che si osserva nell'adulto.

Neuropatologia – È caratterizzata da una grave *encefalite necrosante acuta* con evidente componente edemigena e presenza di aree di necrosi emorragica con aree di vera e propria colliquazione. Le lesioni cerebrali sono inizialmente unilaterali e restare tali, oppure estendersi dopo 7-10 gg alle regioni omologhe controlaterali rimanendo asimmetriche e prevalenti da un lato. Preferenzialmente colpite sono le regioni mediali, temporali e fronto-basali degli emisferi cerebrali: l'ippocampo, l'amigdala, la parte mediale del lobo temporale, la superficie orbitaria del lobo frontale, il giro cingolato e l'insula (Fig. 6).

I reperti neuropatologici, oltre agli elementi tipici di un processo infiammatorio, evidenziano caratteristiche inclusioni nucleari eosinofile nei neuroni e nelle cellule gliali, denominate *corpi di Cowdry tipo A*.

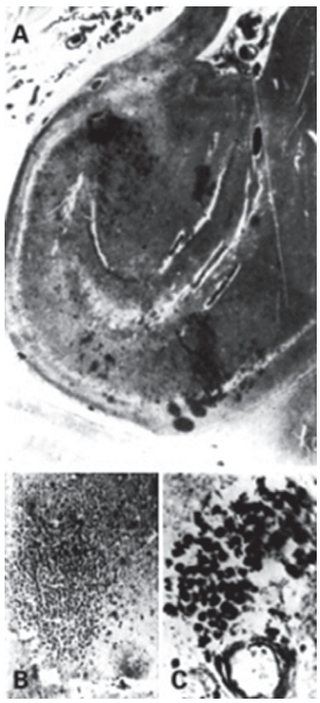


Fig. 6. Encefalite da HSV-1. Notare le aree necrotico-emorragiche (A) di gliosi nodulare e di infiltrazione perivascolare nell'ippocampo di destra (C) (osservazione Loeb et al., 1959).

Sintomatologia – La presentazione clinica è variabile: l'esordio può essere fulminante ma più spesso è insidioso, con una fase prodromica della durata di 4-10 giorni, caratterizzata da cefalea, astenia, malessere, febbre e irritabilità, seguita da alterazioni psichiche, con modificazioni della personalità tipiche delle lesioni frontali e temporali, allucinazioni, disturbi della memoria.

Allorché il quadro diviene conclamato, si manifestano i segni di una grave compromissione encefalica, con deficit neurologici focali (emiparesi, afasia, etc.), assai frequenti (circa 90% dei casi), a carattere rapidamente ingravescente; crisi epilettiche e disturbi della coscienza.

Il decorso è in genere tumultuoso, e l'imponente edema cerebrale può causare la precoce comparsa di ipertensione endocranica con rischio di ernie cerebrali. Esistono tuttavia anche forme più lievi, e si ipotizza che lo spettro dell'encefalite da HSV-1 possa comprendere addirittura forme cliniche atipiche o paucisintomatiche, con manifestazioni di tipo prevalentemente discognitivo.

Diagnosi – Le caratteristiche del quadro clinico consentono di porre il sospetto diagnostico, ma nessun aspetto può essere considerato patognomonico, neppure l'eventuale concomitanza di una eruzione herpetica. Nelle fasi iniziali l'EEG può rivelarsi molto utile, rivelando la presenza di alterazioni parossitiche periodiche lateralizzate (PLED) prevalenti sulle regioni temporali anteriori-medie suggestive di encefalite da HSV in presenza di un reperto liquorale chiaramente infiammatorio (Fig. 7).

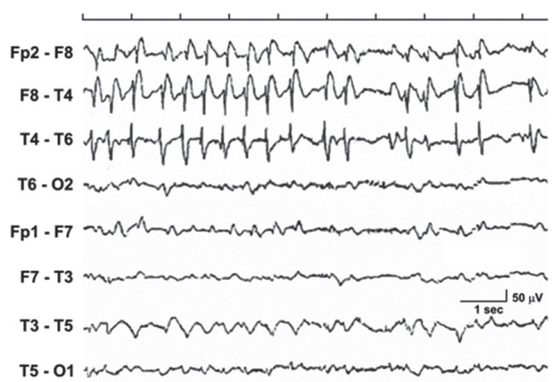


Fig. 7. Encefalite da HSV-1 in soggetto adulto. L'EEG dimostra la presenza di una tipica attività parossistica periodica lateralizzata (PLED) in una vasta area fronto-temporale destra.

Il sospetto diagnostico è confermato dal reperto assolutamente tipico di zone di necrosi nelle neuroimmagini, che in RM che appaiono come aree iperintense in T2 localizzate nella parte mediale ed inferiore dei lobi temporali con estensione all'insula (Fig. 8, v. anche 1° Vol., Cap 13 Neuroradiologia, Fig. 141).

La diagnosi eziologica, una volta possibile solo dopo biopsia cerebrale e dimostrazione del virus nel tessuto cerebrale, è oggi possibile mediante PCR su liquor, che accerta la presenza di tracce di DNA dell'HSV-1 con una sensibilità del 95% ed una specificità che si avvicina al 100%.

Prognosi – L'impiego tempestivo di *aciclovir* o altri antivirali analoghi i.v. (Tab. 7) ha comportato un notevole miglioramento della prognosi, riducendo la mortalità dal 70% al 30%, con importanti variazioni in rapporto alla fascia di età. Gli esiti neurologici permanenti

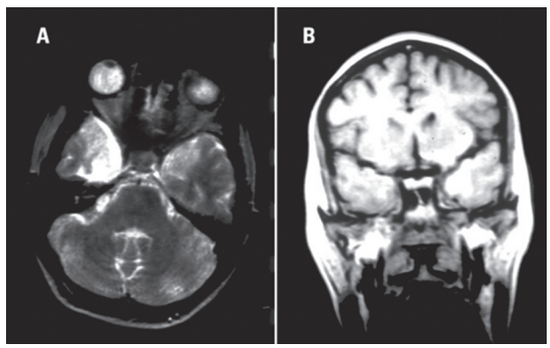


Fig. 8. Encefalite da HSV-1 in soggetto adulto. La RM cerebrale dimostra una vasta area di iperintensità del segnale T2-pesato in regione temporale infero-mesiale sinistra, sia nelle sezioni assiali (A) che in quelle coronali (B)(osservazione Michelozzi).

(disturbi cognitivo-comportamentali e della personalità, crisi epilettiche, afasia e turbe dell'olfatto) sono di entità notevole nel 50% dei casi e di entità più modesta nel 20%, risultando assenti solo nel 2.5% dei sopravvissuti.

Ricadute dopo trattamento antivirale possono verificarsi sia nel neonato che dell'adulto, in una percentuale non esattamente precisata, ma probabilmente attorno al 5% dei casi. Queste situazioni hanno in generale una prognosi assai grave, anche se talora la ripresa della terapia antivirale a dosi più elevate fornisce qualche risultato, perché il virus mantiene la sensibilità al farmaco. D'altra parte non esiste la prova certa che la recidiva clinica sia sempre legata all'azione diretta del virus HSV: sono stati infatti descritti rari casi in cui si è sviluppato un quadro di encefalite demielinizzante del tutto simile a quello delle encefaliti secondarie glioperivenose.

Terapia – Consiste nell'uso dell'*aciclovir* (9-[2-idrossietossimetil] guanina), analogo aciclico della guanosina, una base costituente del DNA. L'aciclovir è un profarmaco di per sé inattivo, a meno che non sia fosforilato ad aciclovir trifosfato. L'enzima che catalizza la prima fase di questa trasformazione (timidina-chinasi) è codificato dal virus, e viene sintetizzato solo nelle cellule infettate dal virus HSV o dal virus VZV (varicella - herpes zoster). Pertanto, la concentrazione di aciclovir trifosfato raggiunge nelle cellule infettate livelli 40-100 volte superiori rispetto a quelle non infettate. L'aciclovir trifosfato è un inattivatore suicida della DNA polimerasi virale, essenziale per la sintesi del DNA del virus. Poiché l'affinità della DNA polimerasi cellulare per l'aciclovir trifosfato è notevolmente inferiore rispetto a quella virale, l'incorporazione dell'aciclovir nelle cellule dell'ospite è minima e ciò ne spiega la scarsa tossicità.

L'aciclovir può essere somministrato per via topica, orale o i.v.. Il farmaco viene eliminato in massima parte

con le urine e siccome esiste il rischio di una sua cristallizzazione a livello renale se l'idratazione è inadeguata, si deve somministrare un litro di liquidi per ogni grammo di farmaco i.v. Le dosi sono di 10 mg/kg tre volte al giorno i.v. in un'ora, diluite in 100 ml negli adulti, 20 ml nei neonati, per la durata di 14-21 giorni ed anche più. In vitro, l'efficacia dell'aciclovir decresce da HSV-1, HSV-2, VZV fino agli altri *Herpesviridae*, con l'eccezione del citomegalovirus, privo dell'enzima timidina chinasi virus-specifico. In caso di farmacoresistenza, specie nei soggetti immunocompromessi, può essere utilizzato il *foscarnet*, rivelatosi efficace. Nella Tab. 7 sono elencati i farmaci antivirali attivi sugli Herpes virus.

Le condizioni generali di questi malati richiedono anche una terapia di sostegno, comprendente in particolare il controllo dell'edema cerebrale e delle crisi epilettiche. L'associazione di desametazone è controversa, soprattutto per via di obiezioni teoriche, ma in realtà viene praticata, soprattutto nel corso dei primi 4-5 giorni della malattia.

Encefalite da virus varicella-zoster (VZV)

La varicella, la più frequente malattia esantematica dell'infanzia, è causata dall'infezione primaria da parte del virus a DNA della famiglia *Herpesviridae* varicella-zoster (VZV), così denominato perché dopo una prima infezione seguita da varicella permane nell'ospite in uno stato latente pronto a riattivarsi - verosimilmente in concomitanza di un abbassamento delle sue difese immunitarie - per causare l'herpes zoster, tipica neuronopatia sensitiva (ganglionopatia) segmentale talora gravata da complicanze cerebrali possibile in ogni età della vita, ma particolarmente frequente nell'anziano >70 anni.

L'encefalite, che può essere sia primaria che secondaria, è la complicanza neurologica più frequente della varicella, pur essendo in assoluto molto rara, con un'incidenza stimata intorno allo 0,1% dei casi di varicella.

Nelle forme primarie si ha invasione diretta dell'encefalo da parte del virus. Il virus si replica nella mucosa del tratto respiratorio superiore e causa una prima viremia; invade quindi le cellule del sistema reticolo–endoteliale dove si replica ancora e causa una seconda viremia in concomitanza con la comparsa del tipico esantema. L'invasione delle cellule endoteliali dei capillari del SNC e delle cellule mononucleate causerebbe presenza diretta del virus nell'encefalo.

La varicella può causare inoltre encefalite con un meccanismo immunomediato (encefalite secondaria post-infettiva). In tal caso i segni di encefalite insorgono varie settimane dopo la comparsa dell'esantema e il riscontro anatomo-patologico evidenzia aree di demielinizzazione.

In oltre il 50% dei casi, l'encefalite da varicella si manifesta con un interessamento prevalente del cervelletto (forma cerebellare o *cerebellite*). I segni neurologici compaiono generalmente circa una settimana dopo l'inizio dell'esantema, ma in casi più rari possono precederlo o manifestarsi contemporaneamente. La sindrome cerebellare tende ad avere un esordio graduale, con atassia, disartria e nistagmo, spesso associati a cefalea e disturbi della coscienza.

La forma diffusa può esordire in modo più improvviso, con cefalea intensa, vomito, sopore, crisi epilettiche generalizzate cui possono far seguito segni deficitari focali.

La forma cerebellare ha in genere una prognosi molto migliore della forma diffusa; la letalità complessiva dell'encefalite da VZV, stimata tra il 5 e il 20% dei casi, è comunque nettamente inferiore a quella dell'encefalite da HSV-1, a meno che il soggetto non sia immunocompromesso. Nel 15% dei casi residuano esiti neurologici deficitari.

Le complicanze encefalitiche da herpes zoster sono estremamente rare (<1%) ma gravate da considerevole letalità (15-25%), e sono proporzionalmente maggiori nel soggetto immunodepresso, nell'anziano e nelle localizzazioni craniali (1° branca del V, ganglio genico-

Tabella 7. Farmaci antivirali attivi sugli Herpevirus.

Antivirale	Dose	Virus	Effetti avversi
Aciclovir	10 mg/kg i.v. ogni 8 ore	HSV-1, Herpes B (nel macaco)	Tossicità renale, nausea, confusione
	800 mg p.o. 5 volte/die	VZV	Cefalea, nausea, diarrea
Valaciclovir	1 g p.o. 3 volte/die	VZV, Herpes B	Come sopra
Famciclovir	750 mg p.o. 3 volte/die	VZV	Come sopra
Cidofovir	10 mg/kg i.v./die	HSV-1/2, VZV, CMV	Come sopra
Ganciclovir	Induzione: 5 mg/kg i.v. 3 volte/die Mantenimento: 6 mg/kg i.v./die	CMV, Herpes B	Neutro-trombocitopenia, confusione, vertigine, nausea, cefalea, crisi epilettiche
Foscarnet	Induzione: 60 mg/kg i.v. ogni 8 ore Mantenimento: 100-120 mg/kg i.v./die	CMV, HSV-1	Tossicità renale, anemia, ipocalcemia, ipofosfatemia, crisi epilettiche

lato), manifestandosi con quadri riferibili a lesioni cerebrovascolari ischemiche, o più spesso ischemico-emorragiche, secondarie ad arteriti dell'arteria cerebrale anteriore o media. Il trattamento si basa sugli stessi anti-VZV specifici usati per l'herpes zoster cutaneo a dosi piene (aciclovir, valaciclovir o famciclovir, v. Tab. 7), associati a terapia sintomatica.

Encefalite da Citomegalovirus (CMV)

Anche il CMV appartiene alla famiglia delle *Herpesviridae* e condivide con gli altri virus di questo gruppo la capacità di produrre un'infezione latente, durante la quale rimane inattivo nell'ospite umano senza malattia apparente. Il CMV è il principale agente patogeno della vita prenatale: l'infezione del feto è molto diffusa (0,5-2% di tutti i nati vivi), anche se dà luogo ad una malattia conclamata solo raramente.

Dopo il periodo prenatale e neonatale, l'infezione da CMV, pur essendo estremamente diffusa (certi strati della popolazione addirittura il 100% dei soggetti è sierologicamente positivo per il virus), è in genere asintomatica o può determinare una sindrome simil-mononucleosica, spesso con concomitante danno epatico, mentre le complicanze del SNC (poliradicoloneuropatie, meningo-encefaliti), eccezionali nei soggetti immunocompetenti, diventano frequenti in quelli immunocompromessi (trapiantati, o con AIDS).

Il CMV, inoltre, potrebbe essere implicato nell'eziopatogenesi dell'encefalite di Rasmussen, rara encefalopatia epilettica dell'infanzia caratterizzata da un quadro infiammatorio a localizzazione emisferica unilaterale con noduli microgliali, infiltrati linfocitari perivascolari ed aree necrotiche. La terapia si basa sul cidofovir, il ganciclovir ed il foscarnet i.v. (v. Tab. 7).

Encefalite da virus Epstein-Barr

Il virus Epstein-Barr è l'agente eziologico della mononucleosi infettiva, che in circa il 25% dei casi può, durante la fase acuta, essere accompagnata da alterazioni liquorali, anche se vere e proprie complicanze neurologiche si verificano solo nell'1% circa dei casi.

Una delle principali complicanze è rappresentata da una meningoencefalite, che spesso si manifesta con un'atassia cerebellare acuta (espressione di un interessamento prevalente del cervelletto) ed ha in genere prognosi favorevole. Sono stati descritti anche casi di meningoencefalite più grave, caratterizzati da movimenti involontari patologici coreoatetosici, oppure da gravi alterazioni della coscienza.

Encefalite da virus Herpes B

Il virus Herpes B delle scimmie (macaco), scoperto nel 1932, può essere trasmesso all'uomo attraverso il morso o la saliva, causando gravissime encefaliti (descritti 31 casi, di cui 21 letali).

Il virus si replica nei tessuti infettati (sottocutaneo, mucose, congiuntiva) causando un'eruzione vescicolare con linfangite, e nel contempo diffonde al SNC per via retrograda tramite trasporto assonale antidromico.

I segni neurologici si manifestano da 3 a 7 giorni dopo. La terapia di scelta è l'aciclovir o il ganciclovir i.v. ad alte dosi per almeno 2 settimane, e data la gravità della malattia, anche una profilassi post esposizione con valaciclovir p.o. per 14 giorni (v. Tab. 7).

Encefalite da virus del Morbillo

L'encefalite o l'encefalomielite acuta rappresentano una complicanza rara, ma non eccezionale, del morbillo. È rara nei bambini al di sotto dei 2 anni, mentre a partire da questa età la frequenza di tale complicanza è intorno allo 0,02-0,1% dei casi di morbillo, con tendenza all'aumento con il crescere dell'età.

Prima della campagna in favore di una vaccinazione infantile di massa (In Italia diventata obbligatoria dal 2017) il morbillo era una malattia esantematica estremamente diffusa, con un picco di incidenza nei primi anni dell'età scolare (5-9 anni). Perciò, nonostante la modesta frequenza relativa della complicanza encefalitica, il morbillo è stato *in assoluto* una delle più importanti cause di encefalite nel bambino, e continua ad esserlo nei Paesi meno sviluppati.

Eziopatogenesi – Esistono prove sia di un'azione citopatogena diretta del virus nel SNC (Gazzola et al., 1999), compatibili con una breve latenza di 7-8 giorni dall'esordio del morbillo, sia di un'abnorme risposta immunitaria verso autoantigeni mielinici smascherati o di origine virale a latenza maggiore (fino a 30 giorni), come accade nelle encefaliti acute disseminate (ADEM) post-esantematiche (v. 1° Vol., Cap. 28 Neuroimmunologia).

Neuropatologia – Il quadro istopatologico è caratterizzato da tipici infiltrati perivenosi di cellule mononucleate reattive (macrofagi e linfociti) e grave demielinizzazione della sostanza bianca con presenza virale nel parenchima.

Sintomatologia – Esordisce solitamente 7-8 giorni dopo l'inizio della malattia, quando l'esantema è in fase di attenuazione, con la ricomparsa di febbre elevata, seguita rapidamente da segni tipici delle encefaliti già descritti nella parte generale: crisi epilettiche,

mioclonie, deficit neurologici focali, disturbi della coscienza fino al coma.

Prognosi e terapia – L'encefalite da morbillo è assai più grave delle altre forme post-esantematiche dell'infanzia (specie da varicella e parotite), e comporta una letalità del 15%, con un 25% di sopravvissuti affetto da sequele cerebrali permanenti di varia gravità.

La terapia è sintomatica, volta a mantenere le funzioni vitali, e a controllare l'ipertensione intracranica, l'edema cerebrale e le crisi epilettiche.

Encefalite da virus della Parotite

L'encefalite da virus parotitico, a differenza della meningite che è relativamente frequente, è rara, ma non eccezionale (viene riportata un'incidenza compresa tra 1:400-1:6.000 casi di parotite) . Compare, in genere, fino a 2 settimane dopo l'esordio della parotite, anche se in alcuni casi i sintomi parotidei possono passare inosservati. Non ha caratteristiche specifiche. La prognosi in genere è assai buona. Solo occasionalmente può residuare un idrocefalo legato al coinvolgimento delle cellule ependimali per le quali il virus della parotite dimostra un particolare tropismo. La terapia è sintomatica.

Encefalite da virus dell'Influenza

La malattia influenzale può comportare vari tipi di complicanze neurologiche, quali l'encefalite associata ad influenza, le crisi febbrili (infantili), l'encefalite letargica o il parkinsonismo encefalitico post-influenzale e la sindrome di Reye (Reye, 1963; Wang et. al, 2010).

Encefalite associata ad influenza

La comparsa di un'encefalite o meningoencefalite acuta in corso di influenza da virus A e B (Lin et. al., 2006), nella maggior parte dei casi limitata ad età < 5 anni, è rara ma comporta un elevato tasso di mortalità (30%) e rischio di esiti neurologici permanenti.

Non è chiaro se l'encefalite dipende da una localizzazione diretta del virus nel SNC oppure da meccanismi autoimmuni, anche se le prove a favore di quest'ultima ipotesi sono prevalenti.

Ciò varrebbe anche nel caso della rarissima "encefalopatia autosomica dominante necrosante acuta virale", correlata a mutazioni *missense* di *RANBP2* (*RAN-Binding Protein 2,* Wang et al., 2010).

Encefalite letargica (EL) e parkinsonismo post-influenzale

Sono due entità apparentemente distinte ma fortemente legate fra loro. L'encefalite letargica di von Economo (1917) rappresenta il momento iniziale di un parkinsonismo post-influenzale gravissimo che non necessariamente s'instaura con tale tipo di esordio, diventato infrequente ma non del tutto scomparso.

L'interesse verso l'EL, rimasto essenzialmente storico per moltissimi anni, appare recentemente rinato per approfondire la conoscenza dei meccanismi encefalitogeni connessi all'infezione da parte di alcuni ceppi del virus dell'influenza e della loro differente espressività infantile rispetto ad età successive (Vilenski, 2007), argomento che esula da questo paragrafo così come quello della descrizione dei loro esiti in grave parkinsonismo (v. 2° Vol., Cap. 36 Malattie del sistema extrapiramidale).

Riportata aneddoticamente già a partire dal 1580, l'EL iniziò a manifestarsi in forma pandemica durante la pandemia da virus influenzale A/H3N2 del 1898 che causò 1.000.000 di morti, per ripresentarsi poi successivamente per circa un decennio nel corso della ben più nota pandemia di influenza "spagnola" da virus A/H1N1 "*suina*" (oltre 500 milioni di persone colpite) iniziata nell'inverno 1916-17 e con acme nel 1920, quando la morbilità raggiunse picchi di 4-25 casi per 100.000 abitanti con letalità superiore al 25%, altissima incidenza di grave parkinsonismo post-encefalitico (oltre l'80%) e rischio a distanza 3 volte aumentato per i soggetti colpiti più giovani. Ulteriori pandemie influenzali (1957: A/H2N2 "*asiatica*"; 1968: A/H3N2 "*Hong-Kong*"; 1977: A/H1N1 "*suina*"; 2006: A/H5N1 "*aviaria*"; 2009: A/H1N1 "*suina*") hanno in seguito comportato una variabile occorrenza di complicanze neurologiche encefalitiche post-influenzali o di altro tipo (Henry et al., 2010).

L'EL esordiva con febbre elevata, cefalea, mialgie diffuse, disturbi del sonno (inversione del ritmo sonno-veglia, insonnia o più spesso sonnolenza e letargia), episodi di delirum e turbe della coscienza fino ad un coma più o meno grave, comprendendo anche movimenti involontari patologici e deficit oculomotori.

Lo stato letargico o di coma poteva perdurare anche molte settimane o mesi fino all'*exitus*, e nei sopravvissuti che recuperavano una certa vigilanza e coscienza lasciare quale esito permanente un parkinsonismo acinetico gravemente invalidante[1].

Da notare che i quadri encefalitici acuti causati da virus specificamente neurotropi (v. Tab. 7) possono presentare notevoli analogie con quello dell'EL, e lo stesso vale anche per l'infezione da Coronavirus responsabile

[1] Tale condizione è stata magistralmente descritta dal neurologo Oliver Sacks nella sua opera più nota "Risvegli" (cfr. *Awakenings*, 1973, ed omonimo film di Marshall del 1990), nata dalla sua attenta osservazione di un gruppo di soggetti colpiti da encefalite letargica ricoverato presso il *Beth Abraham Hospital* di New York.

della quasi-pandemia di SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) occorsa nel periodo 2002-2003.

Le ipotesi sulla patogenesi dell'EL sono contrastanti. La dimostrazione di anticorpi IgG nei gangli della base di soggetti colpiti da influenza suggerisce l'occorrenza nel SNC di un processo autoimmune scatenato dal virus soprattutto nei nuclei extrapiramidali (Dale et. al., 2004), simile a quello indotto nelle stesse sedi da infezione da streptococco A-beta emolitico, ritenuto responsabile della corea di Sydenham e di altre forme incluse nel cosiddetto spettro PANDAS *(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection, Misra e Kalita, 2010).*

Esistono per contro recenti evidenze sperimentali di un'inequivocabile aggressione del SNC da parte del virus influenzale "aviario" A/H5N1, soprattutto nelle aree extrapiramidali più lese nella m. di Parkinson e negli altri parkinsonismi, ove particolarmente colpiti sono i neuroni dopaminergici nigro-striatali della *pars compacta* della sostanza nera, che sviluppano precipitati intracellulari di α-sinucleina iperfosforilata patologica analoghi ai corpi di Lewy, prima di andare incontro a neurodegenerazione ed evocare una risposta infiammatoria analoga a quella osservabile nel parkinsonismo umano e sperimentale (Jang et al. 2009).

Tali ipotesi potrebbero conciliarsi in una terza intermedia, quella del "mordi e fuggi", che presuppone l'esistenza di ceppi virali relativamente poco citopatogeni ed a rapida scomparsa dal tessuto nervoso capaci peraltro di causare una "tempesta citochinica" tale da favorire l'innesco di una risposta infiammatoria autoimmune nel SNC.

Sindrome di Reye

Descritta da Reye et al. nel 1963, è una rara e grave encefalopatia acuta che insorge quasi esclusivamente in età pediatrica-adolescenziale (<18 aa) nel contesto di malattie febbrili acute, causate soprattutto da virus influenzale B e VZV in soggetti trattati con acido acetilsalicilico (ma anche paracetamolo).

Si manifesta con febbre elevata, cefalea, incubi, delirium, letargia evolventi in coma ingravescente, a cui si possono associare crisi epilettiche.

Coesiste una grave epatopatia acuta da degenerazione grassa, con ipoglicemia, marcata iperammoniemia (oltre a 300 mg/dl) ed aumento delle aminotransferasi sieriche. Nel 30% dei casi l'evoluzione è infausta. Nei sopravissuti, possono residuare esiti di danno cerebrale permanente più o meno gravi.

La reale natura di tale sindrome è rimasta sfuggente, anche se la sua patogenesi è stata riferita all'occorrenza di un danno mitocondriale acuto da salicilati insorgente in soggetti febbrili metabolicamente predisposti. Dopo la campagna contro l'uso indiscriminato di aspirina ed altri derivati analoghi nei soggetti di età inferiore a 18 aa. (USA) e 16 aa. (UK) l'incidenza della sindrome si è nettamente ridotta (circa 1:1.000.000). Il trattamento si basa sull'infusione di glutatione ridotto (GSSH) a dosi elevate.

Encefaliti da Enterovirus

Il genere *Enterovirus* della famiglia *Picornaviridae*, comprende 4 specie umane (A-D), di cui la A include Coxsackie A ed enterovirus, la B Coxsackie B ed Echovirus, la C (similspecie) alcuni ceppi di Coxsackie A, i poliovirus (PV1-3) ed enterovirus, e la D enterovirus di più recente identificazione (fra cui EV 70 e 71).

Circa l'infezione da poliovirus, basta in questa sede ricordare che oltre al tipico quadro della poliomielite descritto in una successiva sezione a parte, i poliovirus possono causare un'encefalite con particolare tropismo per il tronco encefalico.

Gli altri enterovirus possono essere responsabili di meningiti e di mieliti, rappresentando la causa più frequente di mielite paralitica nei paesi dove la poliomielite è stata eradicata grazie alla vaccinazione di massa.

L'Enterovirus 71 è stato identificato in *cluster* epidemici di paralisi flaccida in Russia ed est Europa.

Più raramente gli enterovirus tipo Coxsackie, Echo ed EV 71 possono dar luogo ad encefaliti primarie, la cui diffusione globale, considerata la frequenza delle infezioni da enterovirus, è tutt'altro che trascurabile (11-22% di tutte le encefaliti virali).

Le encefaliti da enterovirus hanno un picco di incidenza fra fine estate - inizio autunno e colpiscono soprattutto i bambini. Il quadro clinico non ha caratteri particolarmente specifici e la prognosi è benigna, fatta eccezione per: 1) l'encefalomiocardite del neonato, sostenuta dal virus Coxsackie B che colpisce i bambini nei primi 8-9 giorni di vita; 2) le encefaliti da virus Echo nei soggetti con agammaglobulinemia e l'encefalite da EV 71, che ha recentemente causato focolai epidemici in estremo oriente, con caratteristiche cliniche di prevalente localizzazione troncoencefalica e tasso di mortalità relativamente elevato soprattutto nei bambini. Dagli anni 2000 esiste un efficace anti-Entero e Rinovirus, il *pleconavir,* capace di inibire la replicazione virale bloccando la liberazione della capsula del virus e l'adesione alla cellula ospite, approvato dalla FDA solo per uso compassionevole nelle meningiti sierose e meningoencefaliti più gravi.

Encefaliti trasmesse da artropodi

Sono un vasto gruppo di encefaliti accomunate dalla modalità di trasmissione da un soggetto all'altro, attra-

verso vettori ematofagi (zanzare o zecche). Fino a qualche tempo fa gli agenti eziologici erano raggruppati nella famiglia omogenea degli Arbovirus (*Arthropode-Borne Viruses*), mentre oggi sono classificati in famiglie distinte di virus a RNA sulla base delle loro caratteristiche morfologiche e chimico-fisiche (*Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae,* Tab. 4).

Queste encefaliti sono delle antropozoonosi: il serbatoio del virus è rappresentato sia da vertebrati (mammiferi ed uccelli) colpiti dall'infezione, sia dagli artropodi in cui il virus si moltiplica attivamente nelle ghiandole salivari senza dare malattia.

La zanzara o la zecca che hanno ingerito il sangue infetto, una volta che il virus si è replicato, rimangono infettanti per il resto della loro vita e spesso trasmettono il virus alla prole per via transovarica.

A differenza delle encefaliti sporadiche descritte nei precedenti paragrafi, quelle trasmesse da artropodi o TBE *(Tick-Borne Encephalitides)* sono endemiche o addirittura epidemiche, con distribuzione geografica ben precisa che solo marginalmente interessa l'Italia.

L'aumento della mobilità e dei commerci intercontinentali inducono a non trascurare l'ipotesi di infezioni acquisita in recenti viaggi all'estero in zone endemiche, o tramite vettori o persone infette da esse importati (v. i casi sporadici di West Nile e Zika virus). In Italia, sono endemici solo le TBE da zecche variante centroeuropea nel nord est dell'Italia e da virus Toscana nell'Italia centrale. Una volta iniettato nell'organismo dall'insetto, il virus si replica provocando una viremia ed eventualmente un'encefalite acuta, la cui gravità dipende dal ceppo virale in causa.

I quadri clinici relativi condividono comuni caratteristiche, a parte differenze minori che riguardano il periodo di incubazione, la predilezione per determinate fasce di età, la frequenza dell'infezione conclamata rispetto alle forme inapparenti, il decorso e la prognosi in rapporto al tasso di letalità ed ai possibili esiti.

Anche i quadri EEG e neuroradiologici non sono specifici: quindi, una diagnosi eziologica si può basare solo sul riscontro di un aumento dei tassi anticorpali specifici in campioni prelevati in tempi diversi. In Italia tali ricerche anticorpali sono eseguite solo in laboratori specializzati e presso l'Istituto Superiore di Sanità.

La terapia rimane esclusivamente sintomatica. La Tab. 8 riporta schematicamente le caratteristiche più rilevanti delle principali encefaliti virali umane trasmesse da artropodi.

Su scala mondiale, l'*encefalite giapponese B* è sicuramente la forma più diffusa. Con un'incidenza annuale complessiva stimata in 50.000 casi, rappresenta un problema medico di rilevante importanza in Cina, nel sub-continente indiano e nei paesi del Sud-Est Asiatico, anche perché si tratta di una forma di encefalite piuttosto grave, con circa 15.000 decessi all'anno (tasso di mortalità di circa un terzo) ed importanti sequele neurologiche nella metà dei sopravvissuti.

Negli USA, la forma più diffusa è l'*encefalite da virus La Crosse*, relativamente benigna, seguita dall'*encefalite di St. Louis,* più grave. Nell'estate del 1999 si è verificata a New York una piccola epidemia di *encefalite da virus West Nile*, ad ulteriore conferma che patogeni finora diffusi solo nei paesi in via di sviluppo possono coinvolgere anche il mondo occidentale, in particolare l'Europa Est e recentemente anche l'Italia. Per ragioni geografiche, la forma che interessa più da vicino nostro paese è l'encefalite centro-europea, trattata di seguito.

Encefalite centro-europea

Fa parte del gruppo delle TBE da Flavivirus molto simili che causano l'encefalite russa estivo-primaverile, il *louping ill* e l'encefalite da virus Powassan, fra loro differenziabili mediante test sierologici specifci (Cruciatti et al., 2006; Floris et al., 2006).

L'encefalite centro-europea è trasmessa da zecche *Ixodidae (Ixodes ricinus/persulcatus, Dermacentor, Haemaphysalis).*

Sono interessati dall'infezione i piccoli roditori, ed esiste inoltre un ciclo domestico, che coinvolge pecore, capre e bovini, con possibilità di trasmissione della malattia all'uomo anche per consumazione di latte non pastorizzato.

Dal 2000 al 2016 in Italia sono state raccolte le segnalazioni relative a 456 casi di TBE confermati in laboratorio nelle regioni centrali e del nord-est, verosimilmente per diffusione dall'Austria, ove una campagna di vaccinazione di massa ha portato ad una brusca riduzione delll'infezione.

La malattia ha un'incubazione di 7-14 giorni, più breve se la trasmissione avviene per ingestione di latte contaminato, e ha decorso bifasico, anche se talora questo aspetto manca.

L'esordio è quello di una forma simil-influenzale, della durata di circa 1 settimana, seguita da una remissione che dura 8-15 giorni. In seguito insorge una meningo-encefalite o anche una semplice meningite sierosa, di solito con decorso benigno (letalità 0,5-5%).

Più raramente si manifestano segni di mielo-meningoencefalite con comparsa di tetraparesi preceduta da intensi dolori agli arti ed al rachide.

La RM di solito è negativa, ma sono stati descritti casi con alterazioni di segnale nei gangli della base e nel talamo, in accordo con i reperti neuropatologici che dimostrano infiltrati infiammatori, neuronofagia ed astrocitosi reattiva nei nuclei profondi di sostanza grigia.

In una significativa percentuale di pazienti si verifica la cosiddetta *sindrome post-encefalitica*, caratterizzata

Tabella 8. Caratteristiche delle principali encefaliti virali trasmesse da artropodi.

Virus - Encefalite	Distribuzione	Artropode	Età più colpite (aa.)	Letalità	Diffusione
Togavirus (Alfavirus) - E. equine					
Orientale	USA Est, Caraibi, Sud America	zanzare (*Culiseta melanura*)	giovani < 15 (70%)	>30%	+/-
Occidentale	USA Centro-Ovest, Sud America	zanzare (*Culiseta melanura, C. tarsalis*)	bambini < 2 adulti > 50	3-10%	+
Venezuelana	Florida, America Centro-Sud	zanzare(*Culex melanoconium, gen. Aedes*)	giovani < 15	<1%	+/-
Flavivirus - Complesso encefalite giapponese					
St. Louis	USA, America Centro-Sud, Caraibi	zanzare (gen. *Culex*)	adulti > 50	7%	++
Giapponese B	Cina, India, Sud-Est Asiatico	zanzare (*Culex tritaeniorhyncus*)	giovani <15, anziani	30%	+++
West Nile	Africa, Medio Oriente, Russia, Asia, USA, Europa Est	zanzare (gen. *Culex*)	tutte le età	rara	+/-
Murray Valley	Australia, Papuasia-Nuova Guinea	zanzare (*Culex annulirostris*)	giovani <15, anziani	20%	-
Flavivius E. da zecche (TBE complex)					
Russa estivo-primaverile	Russia	zecche (*Ixodes persulcatus*)	tutte le età	5-20%	++
Centroeuropea	Europa Centrale (Austria ++)	zecche (*Ixodes ricinus*)	tutte le età	0.5-2%	+
Louping ill	Gran Bretagna	zecche (*Ixodes ricinus*)	adulti (espos. professionale)	rara	-
da v. Powassan	America Nord	zecche (*Ixodes marxi, I. cookei*)	bambini	rara	-
Bunyavirus					
Californiana	USA (Utah, Texas)	zanzare (*Culex tarsalis*)	giovani < 15 (+maschi)	rara	+/-
da virus La Crosse	USA Centro-Ovest Canada	zanzare (*Aedes triseriatus*)	giovani < 15 (+ maschi)	<1%	++
da virus Toscana	Italia Centro, Francia, Spagna Portogallo e Cipro	zanzare (*Phlebotomus perniciosus*)	adulti	rara	-
Reovirus					
febbre da zecche del Colorado	USA ad Ovest delle Montagne Rocciose, Canada	zecche (*Dermacentor andersoni*)	tutte le età	<1%	-

da astenia, cefalea, deficit di memoria, disturbi della coordinazione, tremori.

Encefalite da virus Toscana

È un *Phlebovirus* della famiglia *Bunyaviridae* di cui esistono due ceppi: A, diffuso prevalentemente nell'Italia Centrale e nell'area mediterranea, e B prevalente in Spagna (Cusi et al. 2010). Ha una maggiore diffusione fra Maggio-Ottobre in quanto il virus è trasmesso da flebotomi (pappataci), e generalmente causa meningiti sierose ad andamento benigno, più raramente encefaliti dopo un'incubazione di circa 15 giorni (Charrel et al., 2005). Il meccanismo patogenetico è riferibile ad un'invasione diretta del SNC da parte del virus.

La diagnosi eziologica può essere fornita dai laboratori specializzati dell'Istituto Superiore di Sanità, in base ai risultati dei titoli anticorpali e della RT-PCR (Reverse Transcription PCR).

Encefalite da virus della Rabbia

La rabbia è una antropo-zoonosi letale causata da differenti genotipi di Lyssavirus della famiglia Rhabdoviridae, che colpisce gli animali domestici e selvatici ("rabbia silvestre") e si trasmette: 1) per contatto con saliva infetta (tramite morsi, ferite, graffi, lambitura di lesioni cutanee o mucose); 2) via aerea tramite aerosol infetto (grotte con popolazioni di pipistrelli infetti); 3) altre rare vie (trapianto d'organo, alimenti infetti, laboratorio).

La rabbia causa globalmente almeno 55.000 morti/anno, specie nelle aree rurali asiatiche (56%) e africane (44%), e nel 30-60% in età < 15 aa e nel 99% dei casi

per morso di un cane infetto. Oltre 10 milioni di persone ogni anno sono vaccinate post-contagio.

In Europa il principale serbatoio del virus e fonte di contagio sono le volpi rosse, anche se quelle infette si sono ridotte dopo massicce campagne di vaccinazione. Attualmente la rabbia rimane endemica in Estonia, Lettonia, Russia e Turchia.

In Italia, dopo l'epidemia nell'intero arco alpino non si registrano casi di rabbia dal 2011. Nel 2013 il Ministero della Salute ha dichiarato l'Italia libera dalla rabbia, sospendendo l'Ordinanza Ministeriale 10/02/2012 sull'obbligatorietà della vaccinazione antirabbica dei cani residenti nel Friuli-Venezia Giulia e dei cani, gatti e furetti introdotti dalle altre regioni d'Italia.

Sussiste pur sempre il rischio di una nuova diffusione della malattia per l'importazione illegale di animali rabidi da nazioni in cui la malattia è endemica, per il diffondersi del randagismo in alcune regioni, l'aumento delle volpi nelle aree urbane e il ruolo dei pipistrelli portatori di rabbia.

Patogenesi – Penetrato nell'organismo, il virus si replica nelle cellule muscolari e si propaga antidromicamente lungo i nervi fino a raggiungere il midollo spinale, il tronco encefalico, il cervelletto e l'ippocampo, ove è riscontrabile sotto forma di inclusioni intraneuronali rotondeggianti di ammassi virali ("corpi di Negri") in un contesto neuropatologico necrotico-infiammatorio.

Il rischio di contrarre rabbia da un animale infetto è pari al 5-15% e massimo per i morsi craniali più profondi (volto, collo), specie nei bimbi, con variazioni in rapporto alla sede e alla carica virale.

Sintomatologia – È caratterizzata una fase prodromica con crescente dolore attorno alla sede in sede del morso, febbre, malessere, agitazione e tremore marcato perduranti vari giorni, a cui fa seguito una fase conclamata che può assumere due forme distinte.

Rabbia furiosa (85%). È il quadro clinico più frequente, connotato da tipici e violenti spasmi dei muscoli faringei, laringei e respiratori provocati dal tentativo di deglutire acqua o dalla sua stessa visione (idrofobia) o da semplici soffi d'aria (aerofobia) che possono sfociare in un arresto respiratorio. Frequenti sono gli accessi furiosi con ipereccitabilità e allucinazioni, perduranti parecchi minuti, mentre negli intervalli il soggetto è lucido e in preda al terrore. Successivamente, dopo 15-30 gg insorgono paralisi flaccide e stato comatoso fino alla morte per insufficienza respiratoria (tranne in un unico soggetto sopravvissuto).

Rabbia paralitica (15%). Colpisce soggetti morsi da pipistrelli o che hanno ricevuto un trattamento post-esposizione tardivo o inadeguato. Si manifesta con paralisi flaccide che si estendono dai muscoli vicini alla morsicatura a tutti gli altri e determinano exitus per arresto respiratorio. Possono mancare i sintomi prodromici e gli spasmi respiratori, e il malato può entrare direttamente in coma ("rabbia tranquilla").

Prevenzione e terapia – Si basano sulla vaccinazione con con virus rabico inattivato (HDVC, coltivato su cellule diploidi umane), privo dei rischi di encefalomielite autoimmune (EAE) connessi ai classici vaccini Pasteur (estratti di midollo) o Fermi (estratti di cervello).

Il vaccino va somministrato subito se non si può escludere che l'animale morsicatore sia rabido, assieme a sieroprofilassi con IgG umane specifiche, in modo da ottenere in tempo titoli IgG sierici sufficienti a bloccare la diffusione e replicazione virale.

ENCEFALITI VIRALI SUBACUTE

Encefaliti subacute da morbillo

Oltre ad un'encefalite acuta, il virus del morbillo può causare un'encefalite subacuta e la panencefalite sclerosante subacuta.

Encefalite subacuta da morbillo

Indicata in passato anche con altre denominazioni (encefalite morbillosa acuta del tipo ritardato; MIBE, *Measles Inclusion Body Encephalitis*), è una forma di grave e rara encefalite ad incidenza non nota che si manifesta generalmente a distanza di 1 anno dall'infezione da morbillo in soggetti immunocompromessi (AIDS, leucemie linfoidi acute, linfomi, irradiazioni e/o immunosoppressione).

Neuropatologia – Tipico è il reperto di corpi inclusi eosinofili, ultrastrutturalmente formati da agglomerati intraneuronali e oligodendrocitari di virus morbilloso (Fig. 9), che si osservano in un contesto infiammatorio diffuso di entità relativamente modesta, verosimilmente riferibile alla scarsità di risposte determinata da una concomitante immunosoppressione.

Sintomatologia – Il quadro clinico si manifesta in modo progressivo 1-10 mesi dopo la malattia esantematica, con segni di compromissione cerebrale diffusa, per lo più rappresentati da letargia, crisi epilettiche o stato di male convulsivo, mioclonie, disturbi cognitivi e deterioramento mentale.

Il decorso è inesorabilmente progressivo e spesso tumultuoso fino all'*exitus*, che si verifica nel giro di pochi mesi dall'esordio.

Prevenzione e terapia – Poiché nei soggetti immunocompromessi questa forma di encefalite ritardata può essere causata anche dal virus del morbillo attenuato, la vaccinazione va tassativamente evitata nei portatori di immunodeficienza congenita o acquisita. Finora mancano farmaci antivirali efficaci contro il morbillo, anche se

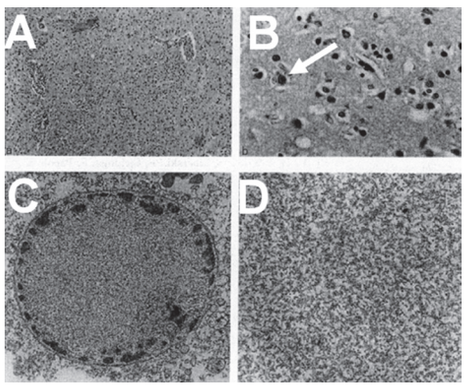


Fig. 9. Istopatologia dell'encefalite subacuta da morbillo. A piccolo ingrandimento (A) si nota una diffusa proliferazione microgliale con infiltrati perivascolari, mente ad ingrandimento maggiore (B) si osservano tipici corpi inclusi intranucleari (freccia). In microscopia elettronica a trasmissione, il nucleo di un neurone appare pieno di nucleocapsidi virali (c), che ad un maggiore ingrandimento (d) rivelano una struttura tondeggiante o allungata (da Gazzola et al., 1999).

è stato occasionalmente riportato un minimo beneficio da ribavirina e metisoprinolo.

Panencefalite sclerosante subacuta (SSPE)

La SSPE *(Subacute Sclerosing Panencephalitis)*, in passato variamente denominata come "encefalite subacuta a inclusioni di Dawson", "panencefalite nodulare di Pette-Döring" e "leucoencefalite sclerosante subacuta di van Bogaert", è una rara encefalite demielinizzante devastante ad esito infausto che si manifesta nella quasi totalità dei casi entro i 16 anni (picco mediano: 12 anni) in soggetti precedentemente colpiti da morbillo nella prima infanza (latenza mediana: 9,5 anni).

Non è chiaro perché la SSPE si manifesti solo in una minima percentuale di soggetti normalmente immunocompetenti al momento dell'infezione, a differenza della forma subacuta precedentemente descritta.

– L'incidenza della SSPE, ritenuta in passato pari a 1:100.000, si è marcatamente ridotta in epoca postvaccinica, con rapporto M:F = 2.4:1 e prevalenza variabile (USA, CA: 1:1367 per età < 5 anni, 1:609 per età < 1 anno; UK 1:5560 per età < 1 anno; Germania 1:1700 per età < 5 anni) (Wendorf et al., 2017).

Il rischio di SSPE è nettamente maggiore nei casi colpiti da morbillo nel primo anno di vita, in contrasto con il rischio per l'encefalite acuta da morbillo, tanto più alto quanto più tardiva è la malattia; inoltre, aumenta negli ultimi nati, nelle zone rurali e nei Paesi meno sviluppati.

Il rischio di SSPE dopo vaccinazione MPR è stimato pari a 1 per milione, anche se nei rarissimi casi in cui è stata segnalata tale associazione si ritiene che sia solo apparente e non esista in realtà un rapporto causale con il vaccino, bensì con un'infezione precedente di modesta entità passata inosservata.

Eziopatogenesi – Si ritiene attualmente che il virus del morbillo si localizzi nell'encefalo già al momento dell'infezione iniziale e i motivi per cui si determina un'infezione latente dipendano da fattori legati sia al virus che all'ospite.

Sembra accertato che i ceppi virali implicati siano rappresentati da forme atipiche caratterizzate da una marcata diminuzione di una proteina strutturale del virus (proteina M) che potrebbe dipendere da mutazioni casuali del gene codificante durante il processo di replicazione, oppure già presenti fin dall'inizio dell'infezione.

Un altro aspetto non ancora chiarito è il ruolo della risposta immunitaria nel determinare la persistenza dell'infezione: la SSPE, infatti, si caratterizza per una massiccia risposta anticorpale documentata dagli elevati livelli di IgG specifiche nel liquor, che potrebbero inattivare le proteine virali disponibili e alterare l'assemblaggio dei virioni.

Alternativamente, la difettosa sintesi delle proteine virali potrebbe dipendere da proprietà specifiche della cellula nervosa, non essendo il fenomeno riproducibile in altre.

Il risultato finale, comunque, è una ridotta espressione delle proteine virali sulla superficie della cellula, con conseguente capacità del virus di sfuggire alla lisi immunitaria, nonostante gli elevati livelli anticorpali.

Neuropatologia – Il quadro istopatologico dimostra una diffusa infiltrazione linfo-monocitaria e macrofagica associata a perdita neuronale, astrocitosi reattiva e marcata demielinizzazione, riferibili sia a uno stato infiammatorio immunomediato sia ad un'azione citolesiva diretta del virus su neuroni e glia, specie sugli oligodendrociti, nei quali in TEM si riscontra la caratteristica presenza di corpi inclusi formati da nucleocapsidi virali, sia intranucleari che intracitoplasmatici.

Sintomatologia – La SSPE è mediamente diagnosticata all'età di 12 (3–35) dopo un periodo di latenza di 9.5 anni (2.5–34), ed esordisce di solito con una fase prodromica subdola in cui si manifestano calo del rendimento scolastico, turbe attentivo-mnesiche, dell'umore e del sonno.

Fa seguito una seconda fase caratterizzata da allucinazioni, talora crisi epilettiche, mioclonie spontanee multifocali e iniziale declino cognitivo-comportamentale.

In una terza fase, le mioclonie si aggravano assumendo un aspetto diffuso e periodico a bassa frequenza (ogni 2-7 secondi), associandosi a deterioramento mentale, gravi segni motori deficitari con rigidità mista a spasticità, cecità corticale e frequente corioretinite.

In una quarta e ultima fase si associano turbe disautonomiche e dello stato di coscienza, fino ad un stato vegetativo che si conclude con *exitus* solitamente per polmonite.

Il decorso dura mediamente 1-4 anni; nonostante eventuali remissioni (4% dei casi), la stabilizzazione del quadro clinico è del tutto eccezionale.

Diagnosi e terapia – La diagnosi si basa sul quadro clinico, sul reperto EEG patognomonico di ampi complessi delta difasici puntuti, sincroni con le mioclonie, e su elevati livelli liquorali di IgG anti-morbillo, non reattive verso l'antigene M. Le neuroimmagini dimostrano un quadro di atrofia cerebrale con lesioni diffuse della sostanza bianca. La diagnosi differenziale va posta verso le encefaliti erpetiche, le epilessie miocloniche e le prionopatie (ricerca della proteina 14-3-3).

La terapia, priva di farmaci specifici, si basa sull'associazione di interferone (α o β), ribavirina e metisoprinolo, di qualche utilità solo nelle fasi iniziali.

Panencefalite subacuta da virus della rosolia

L'infezione da virus della rosolia contratta nel corso del primo trimestre di gravidanza è causa di una grave sofferenza fetale cui conseguono sintomi prevalentemente neurologici. Il quadro, tuttavia, non ha caratteristiche evolutive, per cui i disturbi neurologici presenti nella vita postnatale sono, in genere, espressione degli esiti dell'infezione.

Sono però descritti rari casi di bambini con encefalopatia congenita da rosolia in cui, dopo un periodo di stabilizzazione della durata di 8-19 anni, si era manifestato un calo del rendimento scolastico associato a progressivo declino cognitivo-comportamentale, crisi epilettiche e atassia, evolvente in un quadro simile alla SSPE, salvo una minor evidenza delle mioclonie e delle alterazioni EEG.

Del tutto eccezionalmente, una sintomatologia analoga può manifestarsi anche dopo infezione rubeolica acquisita.

Il quadro neuropatologico è quello di una panencefalite progressiva con particolare coinvolgimento della sostanza bianca, senza alcuna evidenza di corpi inclusi.

La panencefalite subacuta da virus della rosolia, che peraltro nel corso degli ultimi anni sembra essere praticamente scomparsa, è dovuta ad una riaccensione dell'infezione, per cause non note, dopo anni di persistenza latente all'interno del SNC del virus contratto, contratto nel corso della vita intrauterina o più raramente nel periodo postnatale.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Encephalopathy*) è una rara e grave leucoencefalite subacuta causata dal virus JC (così denominato dalle iniziali del soggetto in cui fu isolato per la prima volta), virus opportunistico a DNA appartenente al gruppo dei *Papova-Poliomavirus*.

JCV è ubiquitario, ed a partire dall'infanzia arriva ad infettare per via orale o per via inalatoria almeno il 40-70% della popolazione sana in maniera asintomatica o causando solo lievi disturbi respiratori, per convivere poi innocuamente nelle cellule uroteliali e linfatiche dell'ospite in presenza di immunità specifica.

Tuttavia, il DNA del JCV può essere identificato nelle urine e nel midollo osseo solo nel 30% dei portatori, per contemporanea replicazione del virus e presenza di anticorpi specifici non sterilizzanti.

Le prime descrizioni di PML riguardavano soggetti con neoplasie del sistema linfatico e reticolare; in seguito sono stati descritti casi in corso di immunodepressione congenita o acquisita in seguito a sarcoidosi, carcinomatosi, trapianti d'organo, chemioterapia, infezione da HIV ed a terapia con gli anticorpi monoclonali di cui sopra.

Nei primi anni dell'epidemia di AIDS, quando non erano disponibili farmaci antiretrovirali efficaci, era una complicanza relativamente frequente (4% dei casi) mentre oggi l'incidenza si è ridotta ma in misura minore rispetto ad altre infezioni opportunistiche oggi praticamente scomparse.

Nel soggetto immunodepresso il virus JC si diffonde per via ematogena al polmone, al sistema linforeticolare e al SNC, dove provoca un'infezione litica degli oligodendrociti con conseguente demielinizzazione. Npn si può peraltro escludere una riattivazione del virus già penetrato e rimasto latente nel SNC.

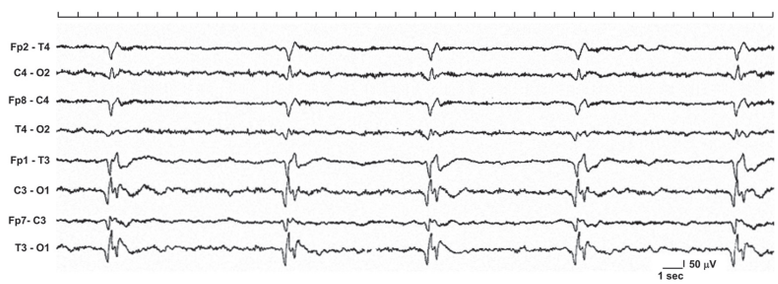


Fig. 10. Panencefalite sclerosante subacuta (SSPE). L'EEG è caratterizzato dalle onde delta periodiche puntute a morfologia difasica di notevole ampiezza su un'attività di fondo di basso voltaggio.

Neuropatologia – La PML è caratterizzata da focolai multipli di demielinizzazione negli emisferi cerebrali, cervelletto (specie nello strato dei granuli) e tronco, che tendono ad aumentare di dimensioni ed a confluire.

Inizialmente la zona di predilezione è la giunzione fra la sostanza bianca e la sostanza grigia, mentre le zone subependimali sono relativamente risparmiate.

Sintomatologia – Esordisce solitamente in maniera insidiosa con turbe cognitive ingravescenti che possono essere facilmente attribuite alla malattia di base, mentre nell'AIDS l'esordio può essere improvviso e assumere un decorso tumultuoso, caratterizzato da turbe della coscienza e segni deficitari focali suggestivi per un tumore cerebrale a rapido accrescimento.

Il decorso è progressivo e generalmente conduce all'exitus nel giro di circa 6 mesi, a parte una minoranza di casi in cui le terapie antivirali (citosina arabinoside, interferone, e nell'infezione da HIV la cART) riescono a permettere sopravvivenze anche più lunghe (di vari anni).

Diagnosi – La diagnosi di PML presuppone un sospetto clinico, reperti di neuroimmagini (TC o RM) caratteristici, l'identificazione del patogeno nel liquor, o in caso di negatività, presenza di un aumento del titolo anticorpale specifico.

La TC dimostra aree di tenue ipodensità della sostanza bianca non modificate da contrasto. La RM rivela aree ipointense in T1 ed iperintense in T2, tenui, mal delimitate, spesso multiple e confluenti, sparse nella sostanza bianca degli emisferi, senza marcato effetto massa ed accentuazione dopo contrasto. L'EEG e l'esame del liquor non sono alteratati in modo specifico e non sono dirimenti.

La diagnosi eziologica si ottiene mediante l'identificazione del DNA virale su liquor mediante PCR, esame dotato di buona sensibilità (72-95%) ed ottima specificità, da associarsi però alla titolazione anticorpale seriata mediante nuove metodiche analitiche in grado di minimizzare il rischio di false negatività.

L'identificazione dei portatori asintomatici dell'infezione ha anche un importante significato prognostico-applicativo, per la selezione dei candidati idonei ad un'immunosoppressione selettiva con anticorpi monoclonali specifici come il *natalizumab* (mAb anti-integrina recentemente usato per le forme più gravi di sclerosi multipla e di artrite reumatoide), *efalizumab* (mAb anti-CD11 proposto per la psoriasi, ma poi ritirato dal commercio) e *rituximab* (mAb anti-CD20 per il linfoma primitivo del SNC, sclerosi multipla), che usati indiscriminatamente, comportano il rischio d'insorgenza di una PML.

Considerato il contesto clinico in cui la PML si verifica, la diagnosi differenziale coinvolge altre patologie proprie del soggetto immunocompromesso ed in casi particolari, soprattutto quando si sospettano altre patologie potenzialmente trattabili, può trovare indicazione la biopsia cerebrale (v. 1° Vol., Cap. 14 Biopsia cerebrale).

ENCEFALITI BATTERICHE

Numerose infezioni batteriche sistemiche possono essere complicate da encefaliti o meningoencefaliti.

Nella patogenesi delle encefaliti batteriche prevale il meccanismo di localizzazione diretta, anche se in talune infezioni batteriche la produzione di tossine e i fenomeni immunitari possono avere un ruolo determinante nel causare il quadro clinico di un'encefalopatia settica (v. pag. 937), più che quello di una vera e propria encefalite.

Le encefaliti batteriche possono essere causate da malattie "storiche", la cui importanza pratica è ormai trascurabile in considerazione della loro rarità (brucellosi, tifo, carbonchio), a cui si accennerà solo per completezza.

Assai più rilevanti sono invece alcune infezioni batteriche identificate in epoca relativamente recente, in particolare la legionellosi, le infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e la meningoencefalite da *Listeria monocytogenes.* (Calder, 1997). Le complicanze encefaliche della pertosse, anche se raramente identificabili come encefaliti, hanno rilevanza per la frequenza della malattia e per le problematiche connesse all'uso del vaccino.

Una temibile complicanza delle encefaliti batteriche è l'ascesso cerebrale che, pur potendo eccezionalmente essere causato da microrganismi diversi dai batteri, trova in questa sezione la collocazione più adeguata.

Legionellosi

La malattia dei Legionari è una malattia infettiva causata dal batterio Gram-negativo *Legionella pneumophila*, identificata per la prima volta nel 1976 allorché si sviluppò un'epidemia tra i reduci di guerra dell'*American Legion*, durante il loro convegno annuale a Filadelfia, con un elevato numero di decessi.

La legionella si sviluppa preferenzialmente a T° > 25°C in ambiente umido o acquoso, specie nelle condense degli impianti di condizionamento che diffondono il microrganismo per via aerea, determinando una grave infezione respiratoria, specie negli anziani e gli ospedalizzati.

La malattia può esordire con importanti sintomi gastro-intestinali seguiti da grave polmonite atipica gravata da importante mortalità.

Le manifestazioni neurologiche, che possono anche rappresentare il sintomo d'esordio della malattia, sono

costituite da cefalea, ottundimento, confusione mentale acuta, associati a febbre elevata e segni di malattia polmonare; oppure segni di sofferenza callosale (Morgan et al., 2004), troncale e cerebellare, con tremore, nistagmo, atassia, paralisi oculomotorie e disartria.

Altre complicanze neurologiche più rare comprendono la sindrome da inappropriata secrezione di ADH, encefalomieliti, mieliti trasverse e neuropatie periferiche.

Le neuroimmagini e l'esame liquorale sono spesso negativi. La diagnosi si basa sulla qPCR e su immunotest (ELISA) su siero e urine. La prognosi è favorevole, anche se talvolta residuano sequele neurologiche.

La terapia di elezione è stata per anni l'eritromicina; i nuovi macrolidi, claritromicina ed azitromicina, a parità di efficacia, sono di più semplice somministrazione; in presenza di complicanze neurologiche, è raccomandata l'associazione con rifampicina, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Efficaci risultano anche i fluorochinolonici, da usare in caso di resistenza.

Infezioni da Micoplasma

I micoplasmi causano infezioni respiratorie, il cui spettro può andare da banali infiammazioni delle prime vie aeree fino a gravi polmoniti atipiche bilaterali, spesso associate ad anemia emolitica per la presenza di crioagglutinine.

Nel 5% circa degli individui affetti, possono svilupparsi complicanze neurologiche di vario tipo, quali meningiti asettiche, meningo-encefaliti, mieliti traverse, sindromi da lesioni troncali, sindrome di Guillain-Barré, ed anche neuropatie periferiche. I segni neurologici sono in rapporto con un'infezione diretta del sistema nervoso, con un effetto tossico del microrganismo o, più frequentemente, con una reazione autoimmune, eventualmente associata con una vasculite.

Anche in questo caso le manifestazioni neurologiche possono esordire prima dei classici sintomi dell'apparato respiratorio. I reperti liquorali variano: in genere sono presenti poche cellule con valori elevati di proteine e glicorrachia nella norma o lievemente ridotta. La diagnosi è fondata per lo più sul riscontro di incremento del titolo anticorpale di almeno 4 diluizioni; più difficili da eseguire di routine sono l'isolamento colturale e la PCR.

Gli antibiotici di prima scelta sono l'azitromicina 500 mg p.o./die (che ha il vantaggio di un buon passaggio di barriera), l'eritromicina (500 mg p.o. ogni 8 ore), la claritromicina (500 mg p.o. ogni 12 ore), la tetraciclina (250 mg p.o. ogni 6 ore), la doxiclina o i nuovi fluorochinolonici da somministrarsi per 2-3 settimane.

Infezioni da Listeria

La *Listeria monocytogenes* è un batterio mobile Gram+ intracellulare trasmesso per via alimentare che causa meningoencefaliti prevalentemente nei soggetti immunocompromessi e debilitati, e nel neonato una rara e fatale infezione disseminata con meningite.

Nell'adulto prevale l'interessamento meningeo, ma sono stati descritti numerosi casi di encefaliti focali, spesso con particolare coinvolgimento del bulbo e del ponte, e in presenza di immunodepressione, ascessi cerebralii isolati o multipli.

La terapia si basa sull'associazione ampicillina-aminoglicosidi e su cocktail di batteriofagi specifici.

Pertosse

Causata dalla *Bordetella pertussis*, quando è contratta prima dei 2 anni causa complicanze cerebrali nel 2-7% dei casi, soprattutto nel periodo compreso fra la seconda e la quarta settimana di malattia (75% dei casi).

I sintomi sono causati dalla potente esotossina pertossica (PTx)[1], che agisce sia sull'albero respiratorio (tosse irrefrenabile, bronco-laringospasmo), sia sul SNC, ove causa manifestazioni epilettiche (crisi generalizzate tonico-cloniche), alterazioni della coscienza e deficit neurologici focali.

Solo in rari casi tali manifestazioni cliniche sono determinate da un'encefalite vera e propria, trattandosi quasi sempre di un'encefalopatia non infiammatoria causata dal sommarsi di effetti tossici con effetti congestivi prodotti dagli accessi di violenta tosse, che possono causare piccole emorragie o lesioni ischemiche.

La prognosi *quoad vitam* è buona, ma le sequele invalidanti sono molto frequenti.

Come già in precedenza spiegato, non bisogna confondere questo tipo di encefalite o encefalopatia con l'ADEM autoimmune da vaccinazione anti-pertossica.

Brucellosi

La brucellosi, malattia ormai rara nei paesi sviluppati e trasmessa all'uomo dal bestiame di allevamento, generalmente attraverso il latte, può determinare una meningoencefalite acuta, spesso caratterizzata da precoce e marcata ipertensione endocranica.

[1] La PTx è trasportata a concentrazioni sub-nanomolari per via endosomica nelle cellule, ove catalizza la ADP-ribosilazione della subunità α1 delle Gi-proteine eterotrimeriche, impedendone l'interazione con i recettori a cui sono accoppiate. Ne consegue un blocco delle comunicazioni intercellulari che altera la trasmissione sinaptica ed una mancata inibizione della AMP-ciclasi con accumulo intracellulare di cAMP, causa di contrazione delle miofibre lisce bronchiali.

Salmonellosi

Nel corso del tifo, i sintomi neurologici sono frequenti, ma consistono in genere in uno stato confusionale acuto che si manifesta durante il periodo febbrile.

Del tutto eccezionalmente, tuttavia, la *Salmonella typhi* può determinare vere e proprie encefaliti.

Carbonchio

Fino ai drammatici avvenimenti dell'autunno 2001 (atti di "bioterrorismo"), questa malattia rappresentava ormai un'evenienza del tutto eccezionale. È causato dal *Bacillus anthracis* e può manifestarsi in forma sia localizzata (pustola maligna) che diffusa, ed in quest'ultimo caso può essere complicato da una meningite o da una meningoencefalite emorragica. Sebbene la terapia con penicillina sia generalmente efficace, l'antibiotico di scelta è ormai la ciprofloxacina; la prognosi delle forme con segni neurologici rimane assai grave.

Actinomicosi e nocardiosi

Secondo le classificazioni più recenti, gli actinomiceti sono dei batteri gram-positivi, anche se alcune loro caratteristiche li avvicinano ai funghi unicellulari (miceti), nel cui ambito erano in passato inseriti. Le specie che più comunemente causano infezione nell'uomo sono l'*Actinomyces israelii* e la *Nocardia asteroides*.

Questi microrganismi solitamente causano ascessi cerebrali nei soggetti immunodepressi (Fig. 11, v. anche paragrafo successivo), ma occasionalmente anche in individui immunocompetenti.

Fig. 11. Ascesso cerebrale da *Nocardia asteroides.* La TC cerebrale dimostra una lesione frontale sinistra con aspetti misti ipo ed iperdensi, circondata da un cercine fortemente iperdenso dopo contrasto (asterisco*).

Ascesso Cerebrale

L'ascesso cerebrale è un processo suppurativo focale del parenchima cerebrale che può presentarsi con modalità atipiche e, nonostante le attuali tecniche diagnostiche, sfuggire a diagnosi e terapie tempestive per minimizzare un consistente rischio di fatalità.

Sebbene l'era antibiotica abbia ridotto l'incidenza dell'ascesso cerebrale, essa varia da 0,4-09:100.000 in rapporto al tipo di infezione, con rapporto M:F= 2:1 e picco d'età a 30-40 anni o con distribuzione bimodale (l'ascesso cerebrale otogeno ha un primo picco in età pediatrica), con netto incremento nei soggetti immunodepressi per AIDS, trapianti d'organo o di staminali ematopoietiche e chemioterapie immunosoppressive (Brouwer et al., 2014).

Eziopatogenesi – L'ascesso cerebrale può essere causato da una molteplicità di microrganismi, il cui numero è destinato ad aumentare parallelamente all'incidenza delle condizioni di immunodepressione farmacologica o infezione da HIV, che rendono il SNC assai vulnerabile all'aggressione da parte di microrganismi normalmente non patogeni.

La formazione di un ascesso cerebrale presuppone la localizzazione, nel parenchima cerebrale, di batteri o più raramente di altri agenti infettivi.

I batteri possono raggiungere il parenchima cerebrale: 1) attraverso il torrente ematico, 2) per contiguità da un focolaio infettivo limitrofo o, più raramente, 3) per impianto diretto a seguito di un trauma o di un intervento neurochirurgico. Nel 25-30% circa dei casi, tuttavia, non si riesce ad identificare la fonte dell'infezione (ascesso cerebrale criptogenetico).

Dati sperimentali indicano che i batteri non sono in grado di costituire un focolaio infettivo in un parenchima cerebrale normale. È perciò verosimile che la formazione di un ascesso cerebrale presupponga meccanismi aggiuntivi alla semplice presenza di agenti infettivi, ad es. la propagazione di un processo tromboflebitico da infezioni contigue, oppure la concomitanza di microinfarti cerebrali determinati da emboli o da ipossia, su cui può innestarsi con relativa facilità un processo infettivo.

Ulteriore conferma dell'importanza dell'ischemia nella genesi dell'ascesso è data dal fatto che gli ascessi tendono a formarsi nella sostanza bianca o nella zona di confine fra sostanza bianca e sostanza grigia, dove la perfusione è meno valida.

I focolai infettivi che originano la disseminazione batterica sono molteplici, anche se esiste una relazione fra sede del focolaio primario e caratteristiche dell'ascesso cerebrale, sia per quanto riguarda la localizzazione, sia il tipo di agente responsabile (Tab. 9).

Gli ascessi cerebrali otogeni (in rapporto con un'otite media o un colesteatoma) si formano nel lobo temporale o nel cervelletto, mentre quelli derivanti da un'infezione dei seni paranasali si localizzano nei lobi frontali e nelle regioni profonde dei lobi temporali.

Gli ascessi metastatici sono causati da microemboli settici veicolati dal sangue, sono spesso multipli e mostrano una predilezione per la zona di confine tra la sostanza grigia e la sostanza bianca, dove il flusso ematico è relativamente ridotto.

I punti di partenza sono in genere rappresentati dal polmone, cuore o radici dentarie, più raramente sono implicati altri focolai settic come un'osteomielite.

Tra le malattie cardiache sono condizioni predisponenti soprattutto le cardiopatie congenite (in particolare la tetralogia di Fallot, i difetti del setto interventricolare, la pervietà del forame ovale e la trasposizione dei grossi vasi) e le endocarditi, anche se l'associazione di queste ultime con ascessi cerebrali è meno frequente di quanto ci si aspetterebbe.

Fra le malattie polmonari, sono importanti le infezioni croniche e le fistole artero-venose.

La maggior parte di queste condizioni predisponenti agiscono probabilmente attraverso un duplice meccanismo: da un lato, la grave ipossiemia associata ad iperviscosità ematica da policitemia compensatoria determinerebbe microfocolai malacici, mentre dall'altro, la presenza di uno shunt aumenta la probabilità che agenti infettivi sfuggano al filtro polmonare. Circa le infezioni dentarie, solo gli ascessi apicali o o le osteonecrosi settiche non tempestivamente trattati possono eccezionalmente rappresentare un focolaio settico di partenza.

Relativamente all'impianto diretto dei microrganismi nell'encefalo, si tratta di agenti patogeni localizzati penetrati da una ferita penetrante (stafilococchi, streptococchi e clostridi) o in seguito ad intervento neurochirurgico.

L'evoluzione di una meningite batterica in ascesso cerebrale, invece, è un'eventualità paradossalmente rara, salvo nella meningite neonatale da batteri Gram-negativi (ad esempio, le meningiti neonatali da *Citrobacter diversus*, *Proteus*, *Serratia* o *Enterobacter spp.* sono complicate da ascessi cerebrali in oltre il 70% dei casi).

I microrganismi causali variano in rapporto alla sede primaria del processo settico. Nell'orecchio, sono generalmente rappresentati da una flora batterica mista, che comprende in particolare *Enterobacteriaceae*, streptococchi ed il *Bacteroides fragilis*; nei seni paranasali dallo *Streptococcus milleri* e da germi del genere *Bacteroides*, più raramente miceti; nel cavo orale da infezioni miste che coinvolgono streptococchi, *Bacteroides* e *Fusobacterium*; nel polmone da forme miste comprendenti il *Fusobacterium* ed altri anaerobi, streptococchi ed actinomiceti; nel cuore (cardiopatie congenite) da *Streptococcus viridans*, streptococchi anaerobi e microaerofili.

Nell'immunodepresso possono essere implicati la *Nocardia* oltre a una vasta gamma di miceti (*Mucor*, *Aspergillus,* etc.). Esistono ovviamente occasionali segnalazioni di ascessi cerebrali causati da altri microrganismi inusuali, mentre i batteri causa di meningiti purulente (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) sono responsabili di meno dell'1% degli ascessi cerebrali (Tab. 10).

Tabella 9. Condizioni predisponenti, localizzazione e microrganismi causali dell'ascesso cerebrale.

Condizione predisponente	*Localizzazione*	*Microrganismi*
Focolaio infettivo primario contiguo		
Otite media e mastoidite	Lobo temporale o emisfero cerebellare	Streptococchi (aerobi o anaerobi), *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*
Sinusite fronto-etmoidale	Lobo frontale	Streptococchi, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Staph. aureus*, *Haemophilus*, *Aspergillus*, *Mucor*
Sinusite sfenoidale	Lobo frontale o temporale	Come sopra
Sepsi dentale	Lobo frontale	Flora mista di *Fusobacterium*, *Bacteroides*, gen. *Streptococcus*
Trauma penetrante o infezione chirurgica	Collegata alla sede della ferita	*Staph. aureus*, streptococchi, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*
Focolaio infettivo primario a distanza		
Cardiopatie congenite	Preferenziale territorio di distribuzione dell'a. cerebrale media. Frequente molteplicità lesionale	*Strept. viridans*, streptococchi anaerobi e microaerofili, *Haemophilus*
Ascesso polmonare, empiema, bronchiectasie	Come sopra	*Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Nocardia*, streptococchi
Endocardite batterica	Come sopra	*Staph. aureus*, streptococchi, *Candida*
Soggetto immunocompromesso	Come sopra	Toxoplasma, miceti, *Enterobacteriaceae, Nocardia*

Neuropatologia – L'ascesso cerebrale comunemente evolve in quattro fasi clinicamente e radiologicamente ben documentabili, la cui sequenza può modificarsi nel soggetto immunocompromesso:

- *fase non capsulata precoce* (1°-3° giorno): denominata anche "cerebrite" o "cerebellite", è caratterizzata da marcato edema della sostanza bianca che circonda il focolaio infettivo;
- *fase non capsulata tardiva* (4°-9° giorno): l'edema perilesionale aumenta, ed il centro del processo infiammatorio infettivo va incontro a necrosi ed aumenta di dimensioni (Fig. 12);
- *fase capsulata precoce* (10°-13° giorno): coincide con la comparsa di fibroblasti e di vasi neoformati alla periferia dell'ascesso e di un'astrocitosi reattiva con edema perilesionale che portano alla formazione di una capsula (Fig. 13);
- *fase capsulata tardiva* (dal 14° giorno in poi): è caratterizzata da un progressivo ispessimento della capsula fibrosa determinato dall'astrocitosi reattiva.

Tabella 10. Eziologia dell'ascesso cerebrale.

Microrganismo	Frequenza (%)
Staphylococcus aureus	10-15
Enterobacteriaceae	25-33
Streptococcus pneumoniae	< 1
Haemophilus influenzae	< 1
Neisseria meningitidis	< 1
Streptococchi vari	60-70
Bacteroides (varie specie)	20-40
Miceti	10-15
Protozoi, elminti	< 1
Associazione di due o più microrganismi	30-60

Le durate delle varie fasi vanno intese come valori medi, essendo soggette a variazioni in rapporto alla virulenza del germe ed allo stato immune dell'ospite.

Alcuni microrganismi, come il *Bacteroides*, tendono ad inibire la formazione della capsula mentre altri, ad es. gli streptococchi α-emolitici, la stimolano.

Nella maggioranza dei casi, comunque, il processo di incapsulamento e fibrosi si completa in circa tre settimane. In seguito, la capsula tende ulteriormente ad aumentare di spessore con il ritmo di circa 1 mm al mese.

Sintomatologia – Circa nella metà dei casi si presenta con la classica triade costituita da cefalea, febbre e deficit neurologici focali in rapida progressione.

La cefalea, diffusa o localizzata, è presente nel 75% dei casi, mentre la febbre è riscontrabile nel 50% dei casi.

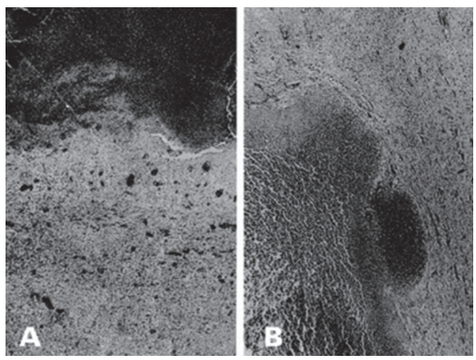


Fig. 12. Ascesso cerebrale. A. Fase non capsulata precoce dell'ascesso, con presenza di aree necrotico-emorragico-purulente (in alto) ed edema perilesionale (in basso). B: Fase non capsulata tardiva. Si osserva una netta separazione fra parenchima sano e parenchima in necrosi purulenta. (Osservazione Guazzi).

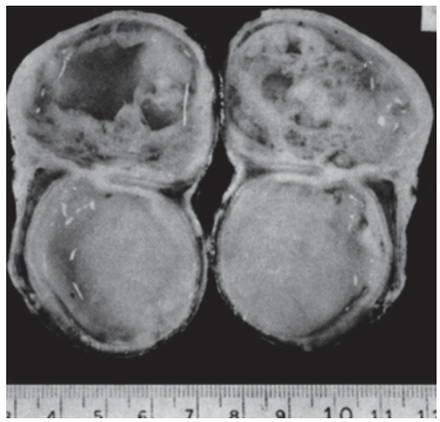


Fig. 13. Ascesso cerebrale chirurgicamente asportato in fase capsulata tardiva (guarigione del malato). Notare i due focolai ascessuali adiacenti, la cui sezione permette di apprezzare una spessa capsula fibrosa limitante ed un centro completamente colliquato (osservazione Guazzi).

Spesso l'esordio è caratterizzato dalla comparsa di segni deficitari focali, crisi epilettiche (più frequentemente generalizzate), ipertensione intracranica ingravescente e rigidità nucale suggestiva di una meningite.

Occasionalmente, il dato più rilevante può essere rappresentato dai sintomi del focolaio infettivo primario, specie quando si tratta di un'otite. Nei bambini le modalità di presentazione sono talvolta ancora più fuorvianti: ad esempio, un aumento delle dimensioni del cranio associato a vomito e crisi epilettiche può indirizzare verso un tumore o una patologia congenita.

Nei soggetti immunocompromessi, i segni sistemici di infezione possono mancare. L'ascesso cerebrale deve quindi essere sempre tenuto presente nella diagnostica differenziale dei malati che si presentano acutamente

con ipertensione intracranica, crisi epilettiche, deficit neurologici ad esordio ictale, anche quando il contesto sembrerebbe indirizzare in prima istanza verso meningiti, encefaliti o tumori cerebrali.

L'esame obiettivo generale deve essere particolarmente accurato per evidenziare l'eventuale focolaio primario di infezione; nel caso la ricerca sia positiva, si devono eseguire emocolture, ottenere al più presto i parametri bioumorali ed eseguire un esame radiografico del torace, in modo da poter eradicare al più presto l'infezione.

Diagnosi – La TC cerebrale è fondamentale, permettendo di verificare lo stato dei seni paranasali e delle mastoidi. Il quadro TC varia a seconda della fase della malattia: nello stadio precoce, di solito dimostra un'area ipodensa, eventualmente circondata da una zona di edema, che inizialmente non assume contrasto ed in seguito inizia ad impregnarsi in modo irregolare; solo nelle fasi più tardive, che corrispondono alla formazione della capsula, dimostra una caratteristica immagine ad anello, nettamente accentuata dopo contrasto, che diventa sempre più evidente nei giorni successivi rivelando un'ipodensità centrale, espressione dell'evoluzione in necrosi del focolaio. La TC cerebrale può dimostrare anche l'eventuale molteplicità delle lesioni, la presenza di un idrocefalo o di effetti massa.

La RM, nelle sequenze T1-pesate, evidenzia una zona centrale marcatamente ipointensa (il focolaio necrotico), circondata da un'area isointensa o lievemente iperintensa (la capsula), intorno alla quale vi è una regione lievemente ipointensa (l'edema circostante) (Fig. 14, v. anche Fig. 147, 1° Vol.).

La RM è più sensibile della TC, soprattutto nell'evidenziare le fasi iniziali di cerebrite e l'edema, dimostrando in T1 un'area rotondeggiante marcatamente ipo-isointensa (focolaio necrotico) delimitata da un sottile anello iperintenso (capsula) circondato da un'area sfumata irregolare ipointensa di edema (Fig. 14, v. anche 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia, Fig. 144).

Qualora TC e RM non dirimano il dubbio di formazione ascessuale iniziale, può essere utile la scintigrafia con leucociti marcati con [^{99m}Tc]-HMPAO, dotata di sensibilità dell'88-96%.

Alcuni tumori necrotizzanti possono risultare falsamente positivi, e sotto corticosteroidi falsamente negativi. In realtà, nessuno di questi reperti può considerarsi patognomonico di ascesso cerebrale, perché possono anche ritrovarsi in alcuni tumori, nei granulomi, nelle encefaliti necrosanti e in certi infarti cerebrali.

Nella diagnosi differenziale tra ascesso cerebrale e lesioni tumorali maligne si dimostrano di ulteriore ausilio: 1) la PET con O-(2-[^{18}F]-fluoroetil)-L-tirosina ([^{18}F]-FET) e 2) la spettroscopia RM, che nei tumori dimostra un aumento della colina (Cho) e un decremento di N-acetilaspartato (NAA) e negli ascessi del SNC un marcato decremento della Cho.

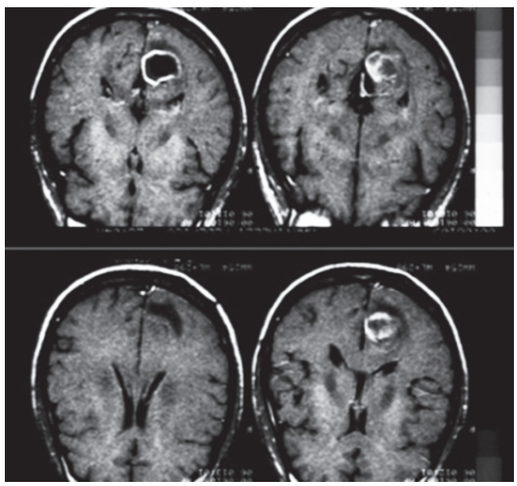


Fig. 14. Quadro RM (sequenze T1-pesate) di un ascesso cerebrale sottocorticale sinistro (osservazione Michelozzi).

Anche se il liquor può essere alterato, esiste consenso unanime sul fatto che nell'ipotesi di un ascesso cerebrale la rachicentesi non dovrebbe essere praticata, perché i rischi non sono sufficientemente controbilanciati dal valore diagnostico dell'esame.

Prognosi – Fino agli anni '70 l'ascesso cerebrale comportava una mortalità estremamente elevata (30-60%), quasi paragonabile a quella dell'era pre- antibiotica.

L'introduzione di farmaci più efficaci (ad es. metronidazolo), il miglioramento delle tecniche neurochirurgiche e le neuroimmagini TC e, RM hanno notevolmente migliorato la prognosi portando la mortalità globale a percentuali comprese tra 0 e 24%.

L'incidenza di sequele rimane comunque elevata, oscillando tra il 20 e il 70%. Fattori prognostici negativi sono il ritardo della diagnosi e il grado di compromissione dello stato di coscienza al momento del ricovero.

Terapia – La scelta della strategia terapeutica dipende da numerosi fattori, ed esistono ancora controversie sui tempi e le modalità dell'eventuale intervento chirurgico.

Negli ascessi post-traumatici, l'opportunità di un intervento è indiscutibile, al fine di eseguire un'appropriata toilette, lo sbrigliamento di eventuali aderenze, la rimozione di frammenti e la chiusura di difetti durali.

Nelle raccolte ascessuali multiple e profonde è consigliabile la terapia medica, scegliendo l'antibiotico in funzione dell'antibiogramma su materiale raccolto in altre sedi (eventuale focolaio primario), e in sua mancanza, in base alla sua presuntiva efficacia.

Le indicazioni all'aspirazione per via stereotassica o all'intervento neurochirurgico di escissione riguardano tutti gli ascessi di almeno 2,5 cm di diametro, con coltura del materiale per poter effettuare una terapia mirata.

Nelle lesioni più piccole, se il monitoraggio TC-RM dimostra che le loro dimensioni non tendono a diminuire, può essere opportuna un'aspirazione del pus, possibilmente praticata con procedura stereotassica in neuronavigazione.

Negli immunodepressi l'aspirazione va praticata in modo più estensivo, data l'importanza cruciale dell'identificazione dell'agente patogeno.

In genere, l'aspirazione del materiale purulento e la terapia antibiotica mirata riescono a dominare l'infezione, rendendo superflua l'escissione chirurgica, indicata solo quando le precedenti misure non hanno determinato entro un ragionevole lasso di tempo alcuna riduzione delle dimensioni ascessuali o compare un deterioramento del quadro neurologico.

Nella scelta dell'antibiotico si deve tener conto della sua capacità di attraversare la barriera emato-encefalica ed emato-liquorale, e di penetrare attraverso la capsula ascessuale, mantenendo un'adeguata attività battericida anche in presenza di pus.

Lo schema terapeutico dipende ovviamente dalla disponibilità di informazioni sulla sensibilità dell'agente patogeno, in mancanza delle quali gli schemi raccomandati variano sulla base di considerazioni presuntive in rapporto con l'eventuale condizione predisponente (localizzazione dell'infezione primaria) ed eventualmente con la sede dell'ascesso.

La terapia classica dell'ascesso cerebrale si è a lungo basata sull'associazione di penicillina e cloramfenicolo, attualmente sostituita dall'impiego di beta-lattamici e cefalosporanici di terza o quarta generazione.

Negli ascessi criptogenetici, uno schema ampiamente usato prevede l'impiego di vancomicina associata a metronidazolo e a una cefalosporina di terza (cefotaxima, ceftriaxone, ceftazidima) o quarta generazione (cefepima) per ottenere una più efficiente copertura antibiotica anche verso *Pseudomonas.*

Anche i carbapenem, in particolare il meropenem (preferito all'imipenem per il minor rischio convulsivo), sono stati impiegati con successo. Per il buon passaggio di barriera è stato segnalato anche se con minore frequenza, l'uso dei fluorochinolonici. I più usuali schemi terapeutici per i focolai infettivi localizzati i sono elencati nella Tab. 11.

La durata dell'antibioterapia i.v. va decisa in base ai reperti TC seriati mediamente dura da 6 a 8 settimane, per essere sostituita da antibiotici orali per un periodo variabile da 2 a 6 mesi.

Nei soggetti affetti da AIDS, la toxoplasmosi è la causa più frequente di ascesso cerebrale, specie in caso di localizzazioni multiple. In tal caso, il trattamento si basa sull'uso di pirimetamina e sulfadiazina, mentre se l'infezione da Toxoplasma non è confermata, il ricorso alla biopsia è pressoché imperativo.

Spesso è necessario associare desametazone per ridurre l'edema cerebrale, obiettivo primario che compensa ampiamente il rischio di ridurre le difese immunitarie. A parte il supporto delle funzioni vitali, può rendersi necessaria anche una terapia antiepilettica.

ENCEFALITI DA SPIROCHETE

Le spirochete comprendono i generi *Borrelia*, *Treponema* e *Leptospira*. Il *Treponema pallidum* e la *Borrelia burgdorferi* sono responsabili rispettivamente della sifilide e della malattia di Lyme, che rappresentano le principali infezioni da spirochete del sistema nervoso (trattate nelle Sezioni successive).

In questa sede si si accennerà soltanto alle complicanze neurologiche delle infezioni da altre specie del genere *Borrelia* e dalla *Leptospira*.

Febbre ricorrente

È causata dalla *Borrelia recurrentis*, trasmesa dai pidocchi all'uomo, ultimo serbatoio dell'infezione.

Dopo una prima fase di malattia febbrile acuta, della durata di alcuni giorni, e arrestata dalla reazione anticorpale, può verificarsi una ripresa della febbre per la capacità del microrganismo di modificare le sue proprietà antigeniche, con una seconda fase di spiroche-

Tabella 11. Schema suggerito per la terapia antibiotica empirica negli ascessi cerebrali.

Condizione predisponente	Associazione antibiotica
Ignota	cefotaxime o ceftriaxone o cefepime (ceftazidime se si sospetta *Pseudomonas*) +metronidazolo +ancomicina
Otite o mastoidite o sinusite	cefotaxime o ceftriaxone o cefepime +metronidazolo
Sepsi dentaria	penicillina ad alte dosi + metronidazolo
Ascesso polmonare	penicillina ad alte dosi +metronidazolo +cotrimossazolo (se si sospetta *Nocardia*)
Endocardite	vancomicina + gentamicina
Malformazioni cardiache	cefotaxime o ceftriaxone o cefepime
Trauma cranico penetrante	cefotaxime o ceftriaxone o cefepime (ceftazidime se si sospetta *Pseudomonas*) +vancomicina

temia. La complicanza neurologica è in genere rappresentata da una meningoencefalite.

Leptospirosi

La leptospirosi è causata da ceppi patogeni della *Leptospira interrogans,* spirocheta che si sviuppa prevalentemente nei reni di numerosi animali domestici e selvatici (soprattutto roditori) e una volta eliminata per via urinaria, contamina diffusamente l'ambiente, specie stagni, risaie, canali e fogne.

Particolarmente esposti all'infezione sono coloro che vi lavorano a contatto, poiché la trasmissione avviene dall'acqua contaminata attraverso la cute abrasa o le mucose.

Penetrata nel sangue, la leptospira può raggiungere il SNC entro 48 ore dall'infezione e determinare una meningite nel 50% dei casi o, molto più raramente una meningoencefalite aspecifica.

Le lesioni del SNC sono solo in parte riferibili aall'invasione diretta della leptospira, poiché appaiono causate soprattutto da un'infiammazione immunomediata con diffuso danno endoteliale, emorragie secondarie e focolai infiammatori perivascolari.

La terapia si basa sulla precoce somministrazione di penicillina G sodica (12 milioni di U. I./i.v./die), associata a tetraciclina o doxiciclina (500 mg p.o. × 4/die), o su ceftriaxone.

L'opportunità dell'associazione di steroidi è tuttora controversa. La leptospirosi è mortale in circa il 5% dei casi, che comprendono soprattutto soggetti anziani o con gravi lesioni epato-renali.

Encefaliti da rickettsie

Le rickettsie provocano spesso un'infezione del SNC, con alterazioni neuropatologiche abbastanza specifiche. La forma che più spesso causa encefaliti è il tifo esantematico, malattia peraltro di prevalente interesse storico; le altre rickettsiosi (Tab. 4) danno luogo a complicanze encefalitiche più rare, e comunque senza differenze di rilievo rispetto alla forma precedente.

Encefaliti da miceti

I funghi unicellulari o miceti rappresentano un gruppo di microrganismi praticamente ubiquitari che, a seconda delle circostanze, possono rappresentare normali ospiti commensali dell'organismo umano oppure agenti responsabili di un numero sempre maggiore di infezioni neurologiche. I miceti sono microrganismi eucarioti, sprovvisti di clorofilla, che si riproducono attraverso la formazione di spore in modo sessuato o asessuato.

Le infezioni fungine del sistema nervoso raramente possono insorgere senza una predisposizione apparente, ma in generale presuppongono condizioni di immunodepressione, per cui stanno assumendo un'importanza molto maggiore che in passato, essendo i malati con AIDS o trapiantati particolarmente vulnerabili.

Condizioni predisponenti alle infezioni fungine sono le alterazioni del normale microbiota dell'organismo per prolungate terapie con antibiotici o tali da deprimere le difese immunitarie, determinate da infezioni virali (specie HIV), malattie che richiedono chemioterapia antiblastica o terapie immunosoppressive (leucemie, linfomi, tumori maligni, connettiviti, trapianti d'organo) e malattie debilitanti (gravi ustioni, diabete, tubercolosi).

I meccanismi con cui i miceti diventano patogeni sono molteplici, comprendendo reazioni allergiche, produzione di tossine ed invasione diretta dei tessuti.

L'infezione del SNC può verificarsi per diffusione locale da un focolaio primario (seni paranasali ed orecchio medio nell'aspergillosi cerebrale), oppure per diffusione ematogena da focolai a distanza (solitamente polmonari, come nell'aspergillosi, criptococcosi ed istoplasmosi).

Le infezioni da Candida sono invece favorite dalla presenza *in situ* di dispositivi medico-chirurgici quali derivazioni, drenaggi, cannule, cateteri venosi e protesi valvolari cardiache, spiegando la particolare vulnerabilità dei degenti in reparti di terapia intensiva a questo tipo di infezione.

La patologia delle infezioni fungine è varia: usualmente esiste un prevalente interessamento meningeo più che parenchimale, e conseguente maggior frequenza di meningiti piuttosto che di encefaliti fungine.

In alcuni casi, tuttavia, si può verificare un'infiltrazione dell'encefalo o, più frequentemente, la formazione di masse extra-assiali o intra-assiali di tipo solido (granulomatoso) o ascessuale.

Le specie fungine più frequentemente coinvolte nelle infezioni del sistema nervoso sono il criptococco, (meningite granulomatosa e granulomi cerebrali), la candida (microascessi intraparenchimali o veri e propri ascessi, granulomi, meningite, ependimite), l'aspergillo (ascessi e granulomi cerebrali, rare le meningiti) e gli zygomiceti (ascessi). I vari aspetti clinco-terapeutici riguardanti le principali infezioni fungine sono tiportate nella successiva Sezione riguardante l'infezione da HIV-1.

Encefaliti da protozoi

Accanto a forme che interessano esclusivamente le regioni tropicali (tripanosomiasi), almeno tre quadri

clinici hanno una certa importanza anche alle nostre latitudini: la malaria cerebrale, la meningoencefalite amebica e la toxoplasmosi.

Malaria cerebrale

È la più diffusa malattia parassitaria, da cui si calcola siano affetti nel mondo oltre 300 milioni di persone, particolarmente frequente in gran parte dell'Asia, nell'Africa sub-sahariana, nell'America Centrale e Meridionale, nel Medio Oriente ed in alcune regioni dell'Europa sudorientale. Nei paesi occidentali è una malattia di importazione che coinvolge gli immigrati e i viaggiatori provenienti da paesi in cui la malattia è endemica.

La malaria cerebrale è un'encefalopatia acuta diffusa, febbrile che si verifica in circa il 2% dei malati con infezione da *Plasmodium falciparum*, mentre gli altri agenti eziologici della malaria (*Plasmodium vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*) non coinvolgono l'encefalo.

La malaria cerebrale è una malattia potenzialmente assai grave che, se non riconosciuta tempestivamente, può condurre a morte nel giro di 72 ore, ma anche adeguatamente trattata mantiene una letalità del 25-50%. Come in altre malattie infettive dell'encefalo, è essenziale una diagnosi precoce.

Patogenesi – Numerosi e complessi meccanismi sono coinvolti: anzitutto una reazione infiammatoria immunomediata che determina la liberazione di sostanze vasoattive capaci di produrre danno endoteliale, ed inoltre la presenza di trofozoiti all'interno dei globuli rossi che diventano meno deformabili, più facilmente adesi all'endotelio vascolare e diffusamente sequestrati nei capillari e nelle venule cerebrali, determinando congestione microvascolare e ipossia tissutale.

L'encefalo si presenta punteggiato da numerosi piccoli focolai di necrosi circondati da glia ("noduli di Dürck"); lesioni simili si osservano anche in altri organi (ad es. rene e polmone).

Il ruolo dell'edema cerebrale è ancora controverso; in ogni caso, i corticosteroidi (desametasone) non migliorano il decorso della malaria e potrebbero essere addirittura dannosi.

Una frequente complicanza è rappresentata dall'ipoglicemia (particolarmente frequente quando la malattia si verifica in corso di gravidanza e nei bambini), che a sua volta deriva da malassorbimento, febbre, iperinsulinismo eventualmente indotto dal trattamento con chinino, aumento della domanda metabolica causato dall'infezione per consumo diretto di glucosio da parte dei parassiti.

Sintomatologia – L'esordio può essere acuto, di solito nella seconda o nella terza settimana dall'infezione, ma spesso è preceduto da una fase prodromica aspecifica, che può essere confusa con una banale sindrome influenzale. Nella fase conclamata esiste sempre un quadro di confusione mentale, spesso accompagnato da allucinazioni; particolarmente frequenti sono le crisi epilettiche ed i disturbi dell'oculomozione; nel 15% dei casi si possono osservare emorragie retiniche. La malaria cerebrale può talora associarsi a sovrainfezioni, specie da parte di batteri Gram-negativi, responsabili di ulteriori complicanze quali una meningite purulenta.

Diagnosi – L'ipotesi di malaria cerebrale deve essere sempre presa in considerazione di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da confusione mentale e crisi epilettiche nel corso di una malattia febbrile, quando vi è il dato anamnestico di un soggiorno recente in area endemica (o di un semplice transito aeroportuale).

Nella maggior parte dei casi, l'esame del liquor dimostra solo un modesto grado di pleiocitosi ed iperproteinorrachia, mentre la frequente diminuzione del glucosio liquorale è in rapporto con le corrispondenti variazioni glicemiche. La conferma diagnostica si ottiene dimostrando la presenza del parassita nel sangue o con il RDT (*Rapid Diagnostic Test*).

Terapia – Il trattamento farmacologico attuale è complesso e si basa sulle linee guida WHO 2015 (*World Health Organization*)[1], che consigliano terapie di combinazione basate su artemisinina associata ad altri antimalarici, scelte in base alla sensibilità/resistenza del ceppo parassitario in questione, all'età ed alla gravità del caso.

Meningoencefaliti da amebe

La meningoencefalite amebica primaria è causata da amebe del genere *Naegleria* (soprattutto *Naegleria fowleri*) e più raramente *Acanthamoeba* (denominata anche *Hartmannella*). Si tratta di amebe flagellate che vivono liberamente nell'acqua stagnante, e sono resistenti anche ad alcuni comuni disinfettanti a base di cloro. Le amebe penetrano nell'organismo attraverso le cavità nasali, da cui risalgono all'encefalo, ed infettano soprattutto i bambini che nuotano o giocano in piscine o stagni.

La localizzazione del parassita a livello cerebrale determina un processo infiammatorio necrosante acuto che si presenta con un quadro meningitico indistinguibile da quello di una meningite batterica.

L'unico elemento suggestivo è la storia di esposizione all'acqua stagnante, rapidamente seguito da turbe della coscienza fino al coma, deficit neurologici focali e crisi epilettiche.

Il decorso della meningoencefalite è quasi sempre inesorabilmente progressivo, con una letalità tuttora

[1] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1

elevatissima nonostante il trattamento con amfotericina B alle massime dosi tollerate, associata a rifampicina e tetraciclina, dotate di una certa attività sulle amebe del genere *Naegleria*.

L'*Acanthamoeba* (*Hartmannella rhysodes*), inoltre, può dare origine ad una rara meningoencefalite cronica granulomatosa, che si manifesta quasi esclusivamente nei soggetti debilitati e immunocompromessi.

Toxoplasmosi

È causata dal *Toxoplasma gondii*, un piccolo protozoo (2-5 µm) parassita intracellulare obbligato. L'infezione umana può essere congenita, quale conseguenza di una parassitemia per prima infezione asintomatica della madre in corso di gravidanza, o essere acquisita secondo varie modalità, ad esempio mangiando o maneggiando carne cruda o non ben cotta, specie se di montone e, soprattutto, attraverso contatti con oocisti contenute negli escrementi di gatto, ospite naturale del toxoplasma.

Neuropatologia – Dopo l'infezione acuta, i parassiti assumono nei tessuti la forma latente cistica di *bradizoiti*, che con il declino dell'immunità cellulo-mediata si trasformano in *tachizoiti*, parassiti invasivi intracellulari obbligati che si propagano nell'encefalo invadendo e distruggendo neuroni e glia, localizzandosi sia nella sostanza grigia che nella sostanza bianca.

Le lesioni cerebrali da toxoplasma costituiscono veri e propri ascessi generalmente multipli, talora confluenti e d'aspetto pseudotumorale, costituiti da aree necrotiche perivascolari non purulente circondate da modesto infiltrato infiammatorio, ove è possibile dimostrare i parassiti sia in forma cistica, che liberi nel tessuto.

Sintomatologia – In passato, la maggiore attenzione era dedicata all'infezione congenita per le gravi alterazioni strutturali determinate nel cervello del feto, poiché fino al 1975 esistevano in letteratura solo 45 casi ben documentati di toxoplasmosi cerebrale acquisita dell'adulto, di cui la metà riguardava soggetti con malattie sistemiche associate o compromissione del sistema immunitario. Successivamente, la particolare suscettibilità alla toxoplasmosi dei soggetti immunocompromessi, soprattutto di quelli affetti da AIDS, ha portato ad un vertiginoso aumento dei casi adulti.

La toxoplasmosi cerebrale, infatti, rappresenta la principale causa di lesione cerebrale focale in questi malati, esprimendo quasi sempre la riattivazione di un'infezione latente anziché un'infezione primaria.

Neonato. Può presentare segni di infezione attiva, quali febbre, rash cutaneo, epatosplenomegalia, convulsioni. Più spesso, tuttavia, le uniche manifestazioni evidenti dell'avvenuta infezione sono rappresentate da corioretinite, idrocefalo o microcefalia, calcificazioni cerebrali e ritardo psicomotorio, manifestazioni che possono presentarsi poco dopo la nascita oppure settimane o mesi più tardi. Molti bambini vanno incontro al decesso, altri sopravvivono con vari gradi di sequele invalidanti.

Adulto. La toxoplasmosi acquisita è un'infezione assai diffusa, considerando che il 40-50% della popolazione adulta presenta anticorpi specifici contro l'agente patogeno, mentre ben più rari sono i casi di infezione attiva clinicamente evidente. Infatti, nell'ospite immunocompetente l'infezione decorre in modo del tutto asintomatico o determina al massimo una transitoria linfoadenopatia priva di caratteristiche specifiche.

Nel soggetto immunocompromesso, invece, la sintomatologia della toxoplasmosi cerebrale può assumere aspetti quanto mai variabili: un'infezione disseminata si esprime con un esordio fulminante caratterizzato da rash cutaneo, encefalite, miocardite e polimiosite, oppure con mioclonie ed asterixis, suggerendo un'encefalopatia metabolica, mentre localizzazioni lesionali circoscritte possono causare deficit neurologici focali ad esordio acuto che simulano un episodio cerebrovascolare ischemico.

Il quadro più frequente è quello di una meningoencefalite, costituita da una sindrome meningea con turbe della coscienza fino al coma, crisi epilettiche generalizzate e pleiocitosi liquorale con iperproteinorrachia.

Diagnosi – Si basa sul riscontro del parassita nel sedimento liquorale e occasionalmente in reperti bioptici di tessuto muscolare o linfonodale. Una diagnosi presuntiva richiede un titolo di almeno 1:512 al *dye test* di Sabin-Feldman, un aumento del titolo nel corso dell'infezione o la presenza di IgM specifiche.

Nell'AIDS, tuttavia, tali indagini non sono significative: il liquor è normale nel 30% dei casi, la sierologia spesso è positiva a basso titolo se non addirittura falsamente negativa (fino al 15% dei casi), e la diagnosi, in pratica, è solo presuntiva (riscontro di lesioni TC di aspetto compatibile che regrediscono con la terapia).

La TC e la RM possono dimostrare lesioni ipodense, con incostante assunzione di contrasto, spesso multiple

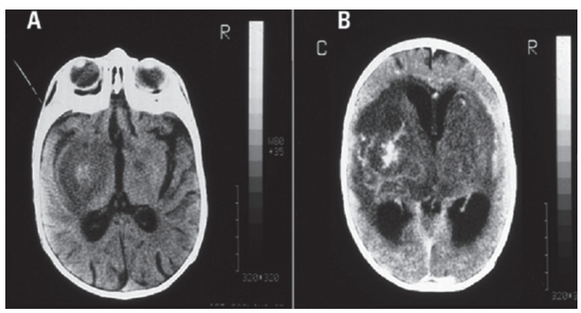


Fig. 15. Toxoplasmosi cerebrale pediatrica in corso di immunodepressione da HIV. La TC cerebrale, dimostra una lesione sottocorticale profonda emisferica sinistra prima (A) e dopo (B) mezzo di contrasto.

(Fig. 15). Una biopsia cerebrale può essere indicata in casi particolari, non tanto per ottenere la conferma definitiva della diagnosi, quanto per escludere altre patologie.

Terapia – Il trattamento, che deve essere eseguito anche nei casi con diagnosi di probabilità, comprende l'associazione di *sulfadiazina* (inizialmente 4 g p.o./die, poi 2-6 g p.o./die, poi 2-6 g al dì), *pirimetamina* galenica (100-200 mg inizialmente, poi 25 mg p.o./die al dì) e acido folico. Il trattamento deve durare almeno 4 settimane, ma nei malati con AIDS occorre anche una profilassi secondaria.

Tripanosomiasi

Si distinguono la forma africana (Malattia del sonno) determinata dal *Trypanosoma brucei* nelle due varianti *gambiense* (Africa occidentale) e *rhodesiense* (Africa orientale), e la forma sudamericana (Malattia di Chagas) causata dal *Trypanosoma cruzi*.

L'infezione si trasmette mediante la puntura di un insetto (nel caso della malattia del sonno la ben nota *mosca tsetse*), ed il decorso delle due forme è simile essendo caratterizzato da una sequenza di linfoadenopatia locale, disseminazione ematogena tardiva e successiva meningoencefalite cronica, in cui solo nelle fasi tardive può verificarsi la penetrazione del tripanosoma nel tessuto nervoso (Bentivolgio et al., 2010).

Nella malattia di Chagas, comunque, la meningoencefalite è più rara rispetto alla forma africana, e l'aspetto principale del quadro clinico è rappresentato da una grave cardiomiopatia e da una miosite diffusa con pseudomixedema della faccia, oltre ad una disfagia da acalasia esofagea.

ENCEFALITI DA ELMINTI

Gli elminti in grado di provocare lesioni cerebrali sono numerosi, e comprendono specie appartenenti a ciascuna delle tre classi in cui questi organismi pluricellulari sono suddivisi (v. Tab. 4). Le forme cliniche principali sono causate da *cestodi* (cisticercosi ed echinococcosi) e *nematodi* (trichinosi).

Cisticercosi

Legata all'infestazione dallo stadio larvale o intermedio del cestode *Taenia solium*, rappresenta un'importante causa di malattia neurologica nei paesi in via di sviluppo. L'ospite umano si infetta ingerendo le uova del parassita, che si schiudono nel tubo digerente, liberando gli embrioni che possono andare a localizzarsi in tutti gli organi, con una particolare predilezione per i muscoli e l'encefalo. Le manifestazioni cerebrali sono legate all'incistamento del parassita ed alla susseguente calcificazione delle larve nel parenchima cerebrale.

Le cisti cerebrali hanno dimensioni di circa 1 cm, e si localizzano negli spazi subaracnoidei, nella corteccia cerebrale e più raramente nella sostanza bianca. Il cisticerco può indurre una risposta infiammatoria locale con vasculite, infiltrazione focale con mononucleati e occlusione vascolare.

I disturbi più frequenti sono le crisi epilettiche parziali (la cisticercosi rappresenta una delle principali cause di epilessia sintomatica nei Paesi sottosviluppati). Eccezionale è l'occorrenza di una meningoencefalite subacuta.

L'avvento della TC e della RM ha comprensibilmente facilitato la diagnosi. Il farmaco di elezione per l'infezione attiva è il *praziquantel* alla dose di 50 mg/kg al dì per 15 giorni.

Echinococcosi

È causata dalle larve del cestode *Echinococcus granulosus*, e l'infestazione riconosce un meccanismo patogenetico simile a quello della cisticercosi.

La fonte dell'infezione è rappresentata dal materiale contaminato dalle feci dei cani; gli embrioni migrano in primo luogo al polmone ed al fegato, ma nel 2% circa dei casi si localizzano nell'encefalo, ove danno luogo ad una cisti solitaria di grosse dimensioni (cisti idatidea), il cui quadro clinico corrisponde a quello di una lesione occupante spazio. Nel rachide, le localizzazioni possono essere singole o multiple, causando compressioni midollari anche a più livelli.

Il trattamento di elezione è chirurgico; nei casi in cui non sia possibile, il farmaco più efficace è l'*albendazolo* (10 mg/Kg p.o./die).

Trichinosi

È causata dal nematode intestinale *Trichinella spiralis*. L'infestazione umana è legata all'ingestione di carne di maiale cruda o cotta in modo insufficiente, quando questa contiene le larve incistate del parassita. Le larve sono liberate dalle cisti dai succhi gastrici e si sviluppano in forme adulte sessuate nell'intestino tenue, dove avviene la riproduzione e la generazione in successive ondate di nuove larve che migrano nei linfatici e quindi raggiungono il torrente ematico. Le larve penetrano in tutti i tessuti ma sopravvivono solo nei muscoli scheletrici, ove si incistano ed eventualmente calcificano.

Le manifestazioni cliniche di solito iniziano con una gastroenterite (dolori addominali, vomito, diarrea) seguita dai sintomi della disseminazione e dell'interessamento muscolare (febbre, edema periorbitale, dolori muscolari diffusi).

Nel 10-24% dei casi vi può essere un coinvolgimento del SNC, in quanto le larve del parassita possono infestare i capillari ed il parenchima cerebrale, causando emorragie petecchiali, infiltrato cellulare perivascolare e

noduli granulomatosi. In sostanza, si verifica una vera e propria encefalite, caratterizzata da stato confusionale, crisi epilettiche e segni di deficit neurologico focale.

La terapia consiste nella somministrazione di *mebendazolo* (200-400 mg p.o. x 3/die, poi 400-500 p.o. x 3/die per 10 giorni), entrambi in associazione con corticosteroidi.

MIELITI

L. Cocito

Analogamente all'encefalo, anche il midollo spinale può essere sede di mieliti isolate o insorgenti nell'ambito di encefalomieliti coinvolgenti l'intero nevrasse. Si tratta generalmente di processi infiammatori infettivi acuti, causate dagli stessi agenti eziologici responsabili delle encefaliti, encefalomieliti e mieliti infettive acute o subacute riportati in Tab. 4. La distinzione fra mieliti infettive e mieliti di altra natura basata sull'anamnesi, la sintomatologia d'esordio, i reperti bioumorali e l'evoluzione clinica è ancor oggi una delle sfide più difficili in neurologia, nonostante il grande aiuto fornito dall'esplorazione RM del midollo spinale.

Così come nell'encefalo, anche nel midollo spinale il processo infiammatorio può coinvolgere principalmente la sostanza grigia o la sostanza bianca, configurando rispettivamente *poliomieliti* e *leucomieliti*, oppure colpire entrambe, come avviene nella mielite trasversa o nella mielite necrosante acuta, coinfigurando *panmieliti*[1].

In rapporto alla sede ed all'estensione della lesione si distinguono mieliti focali, segmentali, diffuse e disseminate. Nelle *mieliti focali*, il processo infiammatorio patologico rimane localizzato ad un particolare settore anatomico del midollo spinale (dorsale, laterale, ventrale, centrale); nelle *mieliti segmentali* coinvolge quasi sempre tutti i settori anatomici del midollo per 1- 3 metameri, configurando una sindrome da lesione trasversa completa; nelle *mieliti diffuse* si estende in modo più o meno uniforme lungo l'intero midollo spinale; *nelle mieliti disseminate* è caratterizzato da una molteplicità di focolai lesionali. L'eziologia delle principali forme di mieliti infettive è riportata nella Tab. 1.

Eziologia

Le mieliti infettive sono quasi sempre poliomieliti causate da virus. Escludendo i *Poliovirus* (verso i quali la stragrande maggioranza della popolazione occidentale è protetta dalla vaccinazione), i virus che più frequentemente causano mieliti sono gli enterovirus, i virus della famiglia delle *Herpesviridae* (HSV tipo 1 e tipo 2, VZV, EBV, *Herpesvirus Simiae* B) ed il virus West-Nile.

Assai più rare sono le mieliti infettive batteriche, fungine o parassitarie, generalmente causate da tubercolosi, sifilide e malattia di Lyme. Anche l'ascesso intramidollare, o *piomielia*, è un'evenienza del tutto eccezionale, a differenza dell'ascesso cerebrale.

Le mieliti o mielopatie in corso di infezione da retrovirus sono un argomento di attualità: le infezioni da HIV-1 e HTLV-1 possono dar luogo a quadri clinici specifici. Sono stati anche descritti occasionali casi di probabile lesione midollare da virus HIV-2.

Come è già stato detto, alcune infezioni virali causa di malattie esantematiche e certe le vaccinazioni antibatteriche ed antivirali possono innescare un processo infiammatorio autoimmune che si traduce in mielopatie o encefalomielopatie infiammatorie demielinizzanti acute (ADEM, v. 1° Vol., Cap. 27 Neuroimmunologia).

Tabella 1. Eziologia delle principali mieliti infettive.

Batteri[1]
Virus
Poliovirus
Echovirus
Enterovirus 71
Coxsackievirus
Herpesviridae
West-Nile virus
Rabies virus
Retrovirus
HIV-1 (mielopatia vacuolare in corso di AIDS)
HTLV-1 (paraparesi spastica tropicale
Miceti[1]
Protozi[1]
Parassiti pluricellulati[1]
[1] Vedi Tab. 4.

Sintomatologia

Il quadro clinico delle mieliti è variabile in rapporto alla localizzazione del processo infettivo ed al decorso. Il coinvolgimento prevalente delle corna anteriori è caratteristico delle poliomieliti, dell'encefalomielite da West-Nile virus (Schafernak e Bigio, 2006) e della forma paralitica dell'encefalomielite rabida, e si manifesta con paralisi flaccide di tipo periferico, che solo raramente s'instaurano ascendendo dall'estremità distale degli arti inferiori come accade nella sindrome di Guillain-Barré (poliradicoloneuropatia demielinizzante motoria

[1] Il termine panmielite, sebbene sia analogo a quello di panencefalite, è assai meno usato di quest'ultimo in letteratura.

acuta, ADEM), diagnosticabile in base al riscontro liquorale di un'elevata iperproteinorrachia con dissociazione albumino-citologica ed alla mancanza di reperti RM di lesioni strutturali o compressive del midollo.

Il coinvolgimento diffuso del midollo contraddistingue invece la mielite trasversa acuta o la mielite necrosante acuta, che si manifestano con una sindrome midollare da lesione trasversa acuta più o meno completa, caratterizzata da para o tetraplegia con anestesia sottolesionale.

La diagnosi di mielite, e soprattutto di mielite trasversa, per quanto possa essere agevolata dai dati anamnestici e dai sintomi concomitanti (ad es. la febbre può suggerire una genesi infettiva acuta, anche se questo aspetto è aspecifico e più incostante rispetto alle encefaliti), si basa sull'esclusione di altre patologie, quali ad es. la neuromielite ottica o forme aggressive di sclerosi multipla e i tumori spinali o midollari, e richiede pertanto l'immediato ricovero e l'effettuazione urgente di TC ed RM del rachide e del midollo.

Indagini paracliniche

La RM spinale costituisce l'indagine principale, essendo in grado di escludere lesioni espansive o compressive e di evidenziare direttamente le alterazioni infiammatorie del midollo (aree di iperintensità nelle sequenze T2-pesate), anche se l'aspecificità delle immagini spesso non consente una precisa diagnosi di natura. L'origine infiammatoria del processo viene confermata dal reperto di una marcata pleiocitosi liquorale, che solitamente manca o è di entità molto modesta nelle mielopatie vascolari ischemiche o di altra natura.

POLIOMIELITI

Poliomielite anteriore acuta

È una malattia causata da poliovirus altamente infettivi e citopatogeni per i motoneuroni spinali e troncoencefalici che in passato è stata la principale e più temuta causa di paralisi muscolari flaccide ad insorgenza acuta seguite da grave atrofia da denervazione. Conosciuta fin dall'antichità come malattia sporadica essenzialmente dell'infanzia, venne descritta per la prima volta da Heine nel 1840 come "paralisi degli arti inferiori" e ridenominata "paralisi infantile" (1860), per essere ulteriormente descritta nel 1890 da Medin come malattia infettiva acuta (motivando l'eponimo di malattia di Heine-Medin) e diventare poi comunemente nota come "poliomielite" o "polio"[1].

Epidemiologia

La storia e l'epidemiologia della polio hanno subito un drastico cambiamento dopo tappe cruciali iniziate con la coltivazione del poliovirus su cellule in coltura (Enders et al., 1949), la classificazione sierologica dei suoi vari ceppi (Salk, 1951), l'introduzione della vaccinazione di massa con il vaccino inattivato Salk (1955) e successivamente del vaccino con virus vivo attenuato Sabin (1960), che hanno progressivamente portato alla scomparsa della malattia fino alla certificazione WHO (giugno 2022) della sua estinzione in USA ed in 53 Stati Europei, e nel 1999 al lancio del più ambizioso progetto di vaccinazione di massa mai tentato su scala mondiale dalla WHO[2], rimasto finora incompleto ma recentemente rilanciato nei Paesi meno sviluppati e ad alta instabilità politica, ove la polio è rimasta endemica o si manifesta in focolai epidemici come ad es. in Congo ed in Pakistan (Warraich, 2011).

In particolare, mentre nel Centro-Sud America risultano ancora singoli casi sporadici, in questi ultimi anni focolai epidemici si sono manifestati non solo in territori insulari considerati "vergini" (St. Helena, Guam, New Guinea, Samoa, Hudson Bay Artica) specie fra giovani-adulti rimasti privi di protezione e con alta incidenza negli Esquimesi di paralisi (40%) e mortalità (fino al 14%), ma anche nel subcontinente indiano, nelle aree Est-mediterranee continentali (dal 2009-2011: 24 casi in Pakistan, 1 in Afganistan) e soprattutto nell'Africa Centro-Occidentale, ove hanno assunto un carattere migrante est-ovest di particolare gravità (Crowford, 2011; vedi dati WHO[3]).

Ciò spiega la teorica possibilità che anche in Paesi ove la polio è da 15 anni eradicata, come l'Italia, possano verificarsi nuovi casi di poliomielite per "importazione" del virus da parte di immigrati infetti provenienti dalle aree geografiche endemiche o di cittadini europei che vi si rechino per turismo o per lavoro, anche se che dal 1986 ad oggi non è stato più registrato alcun nuovo caso di poliomielite.

Eziopatogenesi

L'origine virale della polio, scoperta da Landsteiner e Popper nel 1909, ha successivamente portato identificare i *Poliovirus*, famiglia *Picornaviridae*, piccoli virus dotati di ssRNA che pur essendo strutturalmente analoghi al genere degli *Enterovirus,* nel 2008 sono stati separati e riclassificati come genere a parte. Sono costituiti da tre sierotipi "selvaggi" estremamente infettivi:

---

[1] Essendo un termine neuropatologico e non eziologico, è applicabile anche alle poliomieliti non causate da *Poliovirus.*

[2] WHO , *Global Polio Eradication Initiative*, Risoluzione WHA41.28 del 1988

[3] http://www.who.int/topics/poliomyelitis/en/

PV1 (“Brunhilde”, o “Mahoney” o “Brunenders”, diffuso in India, Pakistan, Afghanistan, Egitto ed Africa centro-occidentale), *PV2* (“Lansing” o MEF-1, probabilmente eradicato) e *PV3* (“Leon” o “Saukett”, localizzato in parti della Nigeria, Niger, Pakistan, India, and Sudan).

I tre sierotipi, in varia combinazione fra loro, servirono successivamente per la preparazione del vaccino Salk (dopo inattivazione con formaldeide, IPV), e quindi del vaccino orale Sabin (virus vivi a neurotropismo attenuato mediante passaggi su cellule epiteliali renali di scimmia o diploidi umane, OPV).

I poliovirus, infatti, si replicano solo in colture cellulari di primati, sono inattivati dall’esposizione ad una temperatura superiore ai 60°C per oltre 30’, dall’essiccamento a freddo, dalla formalina, dagli agenti ossidanti, dal cloro e dai raggi UVB. L’infezione da poliovirus (compresa quella da vaccinazione OPV) avviene esclusivamente per trasmissione interumana, non essendo implicato alcun vettore animale, e si realizza prevalentemente per via oro-fecale, anche se è ammessa la possibilità di trasmissione per via respiratoria o comunque attraverso la saliva. Quest’ultima rappresenta probabilmente la modalità di infezione più frequente nei paesi igienicamente più evoluti.

Sia il virus selvaggio, sia quello attenuato del vaccino Sabin dopo la loro penetrazione sono escreti nella saliva per parecchi giorni (occasionalmente fino a 3-4 settimane) e si possono isolare dalle feci dei malati e dei vaccinati per 2-3 settimane (in casi più rari per un periodo fino a 3-4 mesi).

Dopo un’iniziale moltiplicazione nel tessuto linfatico della parete intestinale il virus si diffonde per via ematica ad altri tessuti non nervosi ove rimane confinata nel 90-95% dei casi di infezione da virus selvaggio e nella quasi totalità delle infezioni vaccinali, senza causare alcuna manifestazione clinica o al massimo, nel caso dell’infezione da virus selvaggio, una sindrome simil-influenzale.

Nel 3% circa dei casi, tuttavia, l’infezione raggiunge il SNC utilizzando con ogni probabilità il trasporto assonale antidromico lungo le vie autonomiche enteriche ed i nervi periferici motori.

Neuropatologia

I poliovirus sono dotati di particolare tropismo per i motoneuroni troncoencefalici e spinali di maggiori dimensioni, particolarmente a livello dei rigonfiamenti cervicale e lombo-sacrale, la cui maggior vulnerabilità non è chiaro quanto dipenda da una più elevata espressione di recettori superficiali per il virus, da una maggior velocità di trasporto assonale antidromico o da altri fattori, considerando che vengono co-infettati - ma solo raramente distrutti - i neuroni sensitivi ed autonomici del midollo spinale e dei gangli dorsali e paravertebrali, della formazione reticolare, dei nuclei vestibolari, del cervelletto, dell’ipotalamo, del talamo e della corteccia motoria.

La gravità del danno neuronale è documentata da una progressiva frammentazione e discolorazione della sostanza tigroide, corrispondente alla distruzione del reticolo endoplasmatico fino alla sua scomparsa nelle fasi terminali della cellula (Bodian, 1952).

Le varie tappe del processo infettivo contemplano: 1) l’adesione dei tre ceppi virali al recettore di membrana CD-155 (PVR, *poliovirus receptor*), 2) l’internalizzazione del complesso virus-PVR nel citoplasma, dove la proteina virale 2A induce una precoce inibizione della sintesi proteica della cellula ospite, 3) replicazione del ssRNA virale fino alla citolisi e diffusione nello spazio extracellulare e 4) infiltrazione linfo-monocitaria e microgliale perivascolare/leptomeningea con fagocitosi dei neuroni necrotici, seguita da astrogliosi reattiva.

Il risultato finale è un rapido e grave depauperamento motoneuronale con rapida atrofia delle unità motorie denervate, seguita a distanza di settimane da una loro eventuale reinnervazione da parte dei motoneuroni superstiti con formazione di unità motorie giganti, fino ad un rapporto massimo di 4:1.

Questo “sovraccarico” anatomo-funzionale dei motoneuroni porterebbe in età avanzata ad una loro lenta degenerazione, meccanismo invocato per spiegare la genesi della sindrome post-polio che si manifesta come esito a lunga distanza di tempo in una discreta percentuale di soggetti (v. oltre).

Manifestazioni cliniche

L’infezione da poliovirus rimane asintomatica nella stragrande maggioranza di casi, per manifestarsi con quadri clinici di varia gravità senza provocare paralisi e solo in un’esigua minoranza in forma paralitica (v. Tab. 2).

Poliomielite non paralitica – Nota anche come "malattia minore", si manifesta dopo un periodo di incubazione di 1-3 giorni con una sintomatologia aspecifica simil-influenzale, costituita da malessere generale, febbricola, cefalea, lieve mal di gola e disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) che spontaneamente regredisce e scompare nel giro di una settimana.

Tabella 2. Manifestazioni cliniche della poliomielite.

Asintomatica	**90–95%**
Non paralitica	**5-10%**
• Malattia minore	4–8%
• Meningite asettica	1–2%
Paralitica	**0,1 - 0,5%**
• Polio spinale	79%
• Polio bulbo-spinale	19%
• Polio bulbare	2%

Poliomielite paralitica – Nei bambini è solitamente preceduta dalla malattia minore mentre negli adulti insorge più spesso dopo un'incubazione asintomatica di 3-35 giorni. L'esordio è generalmente caratterizzato da febbre, malessere generale, cefalea intensa, vomito, sonnolenza, a cui fa seguito dopo 12-24 ore un quadro meningitico che nei casi più fortunati può rappresentare anche l'unico disturbo neurologico ed avere un decorso rapidamente migliorativo (*meningite poliomielitica*). Usualmente, però, nel giro di 2-5 giorni compaiono le tipiche paralisi, la cui distribuzione permette una distinzione in tre distinte forme cliniche.

Forma spinale. È di gran lunga quella più comune, manifestandosi con paralisi flaccide *asimmetriche* di tipo periferico (ipotoniche, areflessiche e talora con fascicolazioni precoci) che colpiscono preferenzialmente i *muscoli prossimali* degli *arti inferiori* e generalmente risparmiano la muscolatura assiale, seguite dopo circa una settimana da atrofia muscolare da denervazione rapidamente ingravescente.

La paralisi iniziale, di gravità variabile, tende a peggiorare rapidamente e ad estendersi a un crescente numero di muscoli nei successivi 3-5 giorni, trascorsi i quali un'ulteriore progressione è rara.

Nella fase acuta si associano frequentemente parestesie, dolori muscolari, turbe locali della sudorazione, ritenzione urinaria, ritardo dello svuotamento gastrico e stipsi, fino ad un quadro di ileo paralitico.

Forma bulbare. Si manifesta nel 10-15% dei casi con paralisi dei muscoli innervati dai nervi cranici inferiori per danno dei relativi motoneuroni troncoencefalici, specie IX e il X e conseguente comparsa di grave disfagia e disfonia. Meno consueto è l'interessamento del VII, con paralisi facciale periferica uni- o bilaterale, ed ancora più raro il coinvolgimento di altri nervi cranici motori (nervi oculomotori, V motorio, ipoglosso).

Il coinvolgimento dei nuclei della formazione reticolare può manifestarsi con alterazioni del respiro fino all'arresto, soprattutto se coesiste un deficit del diaframma o dei muscoli intercostali, richiedendo in questo caso il ricorso ad una respirazione assistita a pressione negativa ("polmone d'acciaio"); analogamente, la lesione dei centri cardio-regolatori può comportare gravi alterazioni del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa. I disturbi autonomici da sofferenza dei centri bulbari rappresentano la principale causa di morte nella poliomielite acuta.

Forma encefalitica. Ancora più rara della precedente, si presenta con alterazioni ingravescenti della coscienza associate a disturbi autonomici. Anche se il quadro acuto può essere grave, la prognosi non è necessariamente peggiore di quella di altre encefaliti virali e gli esiti post-critici risultare assai modesti.

Nei bambini con immunodeficienza congenita il periodo di incubazione può essere più prolungato e il decorso più protratto e grave.

Diagnosi

L'insorgenza acuta di una paralisi flaccida, asimmetrica associata ad una meningite asettica, è di per sé sufficientemente orientativa in un contesto ambientale dove sia prevedibile la presenza della malattia

L'eventualità di una polio andrebbe sempre considerata anche dove la malattia è da tempo eradicata e il soggetto è vaccinato, poiché una protezione insufficiente, una carica virale massiccia e/o una riduzione delle difese immunitarie potrebbero riaprire le porte all'infezione, considerata l'altissima infettività dei poliovirus.

L'adozione definitiva del vaccino orale vivo e attenuato rende oggi impossibile l'eventualità di una poliomielite post-vaccinale come quelle riportate in passato, caratterizzate dalla latenza con cui insorgeva la paralisi: 1) nei soggetti vaccinati, 7-21 giorni dopo la somministrazione della 1° dose di vaccino orale e 2) nei soggetti in loro contatto, 20-29 giorni dopo la somministrazione del vaccino al soggetto causa di contagio.

Il quadro clinico che più spesso richede una diagnosi differenziale è la sindrome di Guillain-Barré, caratterizzata da paralisi flaccida bilaterale e simmetrica a decorso rapidamente ascendente dagli arti inferiori associata a parestesie e ipo-anestesia, insorgente molto spesso a distanza di circa 14 giorni da un episodio febbrile. In questo caso il reperto liquorale è dirimente, dimostrando nella sindrome di Guillain-Barré un'elevata iperproteinorrachia con dissociazione albumino-citologica, e nella poliomielite una pleiocitosi (in genere 25-500 cellule per mmc) associata a modesta iperproteinorrachia. Le indagini elettrofisiologiche forniscono inoltre ulteriori elementi differenziali in rapporto alla diversa sede di compromissione motoria periferica.

Anche altre forme di polineuropatia acuta possono richiedere una diagnosi differenziale nei confronti della poliomielite, ad esempio la porfiria acuta intermittente, la difterite, la mononucleosi infettiva, la malattia di Lyme, l'avvelenamento da tri-O-cresilfofato.

Del tutto eccezionalmente, nel bambino, un deficit di forza a esordio apparentemente acuto in un contesto clinico simile a quello della poliomielite in realtà potrebbe far emergere una malattia neuromuscolare preesistente ma non ancora diagnosticata, che si aggrava fino a diventare manifesta nel corso di una banale malattia febbrile.

Naturalmente va ricordato che altre malattie virali, ed in particolare le infezioni da *Enterovirus* (*Echovirus, Coxsackie*, *Enterovirus* 70 e 71) il virus West-Nile e della rabbia possono raramente manifestarsi in forma esclusivamente o prevalentemente simil-poliomielitica.

La diagnosi eziologica, una volta sorretta dall'aumento del titolo anticorpale specifico dopo un mese di malattia, oggi si basa sulla ricerca di tracce di RNA virale su liquor mediante PCR.

Prognosi

In passato, la polio era gravata da un 10% circa di letalità, soprattutto nella fase acuta delle forme bulbari e bulbo-spinali con paralisi respiratoria.

Nei sopravvissuti residuavano paralisi amiotrofiche permanenti più o meno invalidanti, gravate in età infantile da serie sequele osteoarticolari tali da richiedere spesso interventi ortopedici riabilitativi (ipotrofia di un arto o di un suo segmento, deformità, retrazioni tendinee, etc.); inoltre, il rischio di una possibile occorrenza a distanza di 30-40 anni della "sindrome post-poliomielitica" o "sindrome post-polio" (v. oltre).

Terapia

Non esistendo finora alcun antivirale attivo sui Poliovirus, la prevenzione è d'importanza cruciale.

Qualora la malattia si manifesti clinicamente, le uniche possibilità di cura consistono in misure terapeutiche generali e di supporto.

La fase paralitica acuta richiede anzitutto il supporto delle funzioni vitali, in particolare del respiro, eventualmente con intubazione e ventilazione assistita.

Le turbe del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa sono da trattare con molta prudenza, poiché spesso esiste una marcata instabilità autonomica. Il riposo a letto e l'uso di analgesici sono importanti per alleviare le sofferenze legate alla possibile presenza di contratture e di crampi.

La terapia fisica va iniziata al più presto adottando misure che vanno dalla semplice mobilizzazione passiva nella fase acuta ad un programma di riabilitazione intensiva nella fase degli esiti a distanza. In quest'ultimo caso può anche presentarsi la necessità di interventi ortopedici per ovviare, almeno in parte, alle conseguenze del deficit motorio.

Prevenzione

Si basa sulla vaccinazione di massa, inizialmente promossa dal Presidente USA F. D. Roosvelt (Organizzazione *March od Dimes*) e iniziata a metà anni '50 con virus inattivati i.m. (IPV, vaccino Salk), quindi attenuati p.o. (OPV, vaccino Sabin).

Tuttavia, l'accumularsi di sporadici casi di poliomielite paralitica dopo vaccinazione con OPV Sabin, che nel decennio 1990-1999 in Italia aveva colpito 10 bambini (1:550.000 nuovi nati, 1:2.200.000 dosi somministrate di cui il 90% prime dosi), motivò una prima modificazione del calendario vaccinale obbligatorio, che prevedeva inizialmente due dosi di vaccino Salk (IPV), quindi due dosi di vaccino Sabin (OPV).

Dopo la certificazione WHO dell'eradicazione della polio dall'area Europea, il D.M. del 18 giugno 2002 propose l'attuale calendario, che prevede attualmente 4 somministrazioni sequenziali di vaccino di IPV Salk al 3°, 5°, 11° mese e il 6° anno di vita.

Sindrome post-polio (PPS)

La PPS (*Post-.Polio Syndrome*)è una sindrome ipostenico-amiotrofica cronica che insorge molti anni dopo nei sopravissuti a un'antecedente poliomelite anteriore acuta con esiti paralitici permanenti stabilizzati, manifestandosi sia nei muscoli già paretici, sia in altri rimasti apparentemente indenni. Nei soggetti poliomielitici l'incidenza di PPS varia fra il 15-89%; la prevalenza fra 29-31%, in nord Italia 42% (Bertolasi et al., 2016; Lo e Robinson, 2018a).

Segnalata su caso isolato da Raymond (1875), quindi definita PPS da Halstead e Rossi (1985), la sindrome è stata oggetto di varie discussioni e proposte circa la mi-gliore definizione clinica da adottare (Dalakas, 1995; Borg 1996; Halstead, 1992; Halstead e Silver, 2000), fino a quella pubblicata nel 2000 della Fondazione USA *March of Dimes* e Roosvelt *Warm Spring Institute of Rehabilitation* (2000), recepita anche in Europa, i cui parametri diagnostici sono riportati nella Tab. 14 (Farbu et al., 2011; Tab. 14).

Eziopatogenesi – Non è ancora completamente nota. Le prove a sostegno di una persistenza o riattivazione dei Poliovirus nel SNC, documentata in alcune casistiche mediante test immunologici su liquor o mediante PCR, non hanno successivamente trovato conferme tali che avvalorassero questa ipotesi quale principale causa di PPS.

Tabella 3. Criteri diagnostici per la sindrome post-polio (PPS).

1. antecedente poliomielite paralitica con evidenze di perdita motoneuronale, confermata dalla storia di una malattia paralitica acuta, da segni neurologici di residua ipostenia e atrofia di muscoli e dalla presenza di segni EMG di denervazione.
2. periodo di recupero funzionale parziale o completo dopo una poliomielite paralitica acuta, seguita da un intervallo (di solito 15 anni di più) di funzione neurologica stabile.
3. Insorgenza graduale o improvvisa di ipostenia progressiva e persistente o affaticabilità muscolare anormale (ridotta resistenza), con o senza fatica generalizzata, atrofia muscolare o dolori muscolari e articolari. (Un esordio improvviso può far seguito a un periodo di inattività, un trauma o un intervento chirurgico). Meno comunemente, i sintomi attribuiti a PPS includono nuovi problemi di deglutizione o respirazione.
4. I sintomi persistono per almeno 1 anno.
5. esclusione di altre cause neurologiche, mediche e ortopediche quali causa dei sintomi.

(adattata da Farbu et al., 2011)

Un'altra nota ipotesi sulla patogenesi della PPS si riconduce alla reinnervazione da parte dei motoneuroni superstiti di un territorio muscolare 5 volte superiore a quello originale, in un processo di equilibrio dinamico precario, suscettibile di essere alterato per una varietà di possibili cause eventualmente associate fra loro: 1) iperfunzione delle unità motorie con l'aumento delle richieste metaboliche o alternativamente, il prolungato disuso; 2) ridotta trasmissione neuromuscolare; 3) propensione motoneuronale neurodegenerativa determinata dagli esiti gliovascolari causati dall'iniziale poliomielite o fisiologicamente connessa all'età, specie dopo i 60 anni, con sovraccarico reinnervativo dei motoneuroni meno compromessi; 4) altre concause (Lo e Robinson, 2018a).

Un'ultima ipotesi è quella di un processo infiammatorio autoimmune, sulla scorta di reperti autoptici midollari e bioptci muscolari infiammatori e sull'aumento di liquorale di citochine, e sulla favorevole risposta di sottogruppi di malati al trattamento con IgG i.v. (IVIG).

Diagnosi – Si basa sull'insieme dei criteri clinici riportati in Tab. 14 e sull'esclusione di altre possibili cause (patologie autoimmuni, mielopatie da spondiloartrosi o stenosi canalare, tumori spinali, etc.).

Mancano finora possibilità di diagnosi differenziale fra PSP e una forma puramente "periferica" (*flail arm*/*flail leg*) di sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Perfino il reperto anatomopatologico può rimanere ambiguo, poiché solo in alcuni casi è stata segnalata la presenza di corpi inclusi di Bunina intramotoneuronali contenenti proteina tau iperfosforilata, reperto suggestivo ma non obbligatorio di SLA sporadica, ed in ogni caso insufficiente a dimostrare un vero rapporto causale fra un'infezione polio pregressa e qualunque patologia amiotrofica che insorga a distanza di decenni (Shimada et al., 1999; Terao et al., 2006).

Terapia – Si basa su un approccio riabilitativo individualizzato che include esercizi submassimali aerobici in ambienti caldi o in acqua (senza nuoto), fisioterapia respiratoria, uso di ortosi e strategie antidolore (Farbu et al, 2006; Lo e Robinson, 2018b). I farmaci finora provati per combattere la fatica e la scarsa resistenza allo sforzo muscolare (piridostigmina, amantadina, corticosteroidi, coenzima Q10, modafinil, creatina, glutatione e citrullina) non sono risultati significativamente efficaci.

Lo stesso vale per la terapia IVIG (IgG i.v.), attualmente in fase di verifica attraverso uno studio multicentrico randomizzato contro placebo.

Poliomieliti da enterovirus

Oltre ai poliovirus, altri enterovirus possono causare sindromi neurologiche caratterizzate da danno dei motoneuroni periferici simile a quello prodotto dalla poliomielite. Sebbene queste forme morbose non siano in assoluto particolarmente frequenti, hanno assunto un'importanza maggiore che in passato parallelamente al declino di incidenza della poliomielite classica. Ad esempio, 27 dei 52 casi (52%) di sindromi paralitiche da enterovirus registrate negli USA nel periodo 1976-1979 risultavano causate da virus diversi dai poliovirus (*Echovirus*: 35%, *Coxsackie*: 13%, *Enterovirus* 71: 4%).

Le paralisi dovute ad infezioni da virus *Coxsackie* ed *Echo* hanno generalmente una prognosi molto più benigna di quelle da poliovirus: infatti, i disturbi causati da questi virus sono spesso reversibili, e l'assenza di deficit residuo a distanza di due mesi dall'esordio della paralisi rappresenta un valido criterio diagnostico differenziale nei confronti della poliomielite.

L'*Enterovirus 70*, in particolare, a partire dal 1970 ha causato numerose epidemie di congiuntivite acuta emorragica in molti paesi extraeuropei. Nel corso di questa infezione, sintomi neurologici di tipo paralitico possono manifestarsi in circa un caso ogni 10-15.000, esordendo a distanza di parecchi giorni-qualche settimana dalla guarigione della congiuntivite emorragica. Analogamente alla poliomielite, il deficit interessa soprattutto gli arti inferiori, è asimmetrico ed ha una distribuzione prevalentemente prossimale. La sintomatologia motoria è spesso preceduta alcuni giorni prima da disturbi soggettivi della sensibilità (parestesie e dolori talora di tipo radicolare), non seguiti da una compromissione sensitiva obiettivabile.

L'*Enterovirus 71*, che ha recentemente determinato piccole epidemie in alcuni paesi europei (Bulgaria e Ungheria) e negli USA, può causare quadri neurologici variabili, con possibile prevalenza di meningiti, encefaliti o mieliti. Soprattutto l'epidemia verificatasi in Bulgaria è stata particolarmente grave, manifestandosi con caratteristiche molto simili a quelle della poliomielite.

Leucomieliti

Paraparesi spastica tropicale

Rappresenta la manifestazione neurologica di una leucomielopatia progressiva causata da infezione da virus HTLV-1, retrovirus di tipo C affine ad altri virus linfotropici dell'uomo e dei primati ed al virus della leucemia bovina, particolarmente diffusa nella regione dei Caraibi, nell'Africa Equatoriale, nelle regioni meridionali del Giappone ed in Sudamerica. Casi sporadici sono descritti anche in altre aree geografiche, compresi gli Stati Uniti e l'Europa, evidentemente in rapporto con l'immigrazione da aree dove la malattia è endemica.

Poiché solo l'1-4% dei soggetti infettati dal virus (stimati in 10-20 milioni su scala mondiale) sviluppa la malattia, e la percentuale è ancora più bassa (0,25%) nei giapponesi, si ipotizza che la malattia insorga in particolari condizioni di immunocompromissione o abbia anche una componente autoimmune.

Il quadro neuropatologico comprende aspetti infiammatori (infiltrato linfocitario perivascolare e parenchimale con prevalenza di T-linfociti documentata dalle indagini immunoistochimiche, presenza di macrofagi, proliferazione degli astrociti, gliosi fibrillare), associati a perdita di assoni e demielinizzazione nei cordoni laterali, soprattutto a livello del tratto toracico del midollo. Il quadro clinico è quello di una paraparesi ad evoluzione progressivamente ingravescente, con disturbi sfinterici, talvolta associata a dolore dorso-lombare ed a disturbi sensitivi.

Il liquor dimostra generalmente un modesto aumento delle proteine, soprattutto della frazione IgG, presenza di bande oligoclonali ed una pleiocitosi linfocitaria che nel 25-60% dei casi rimane inferiore a 50 cellule per mmc.

Non esiste una terapia farmacologica di provata efficacia, a parte i corticosteroidi (metilprednisolone) che talvolta possono dare qualche risultato positivo; il trattamento rimane perciò essenzialmente di tipo neuroriabilitativo.

Mielopatia vacuolare in corso di AIDS

L'argomento è trattato nella sezione dedicata alle manifestazioni neurologiche associate ad infezione HIV-1 (v. oltre).

PANMIELITI

Mielite trasversa

Rappresenta una sindrome da lesione a tutto spessore del midollo. Può essere dovuta a vari agenti eziologici, per lo più di natura virale; particolarmente frequente sembra la responsabilità del virus della varicella-herpes zoster (VZV), specie in soggetti immunocompromessi, ma esistono segnalazioni occasionali di forme dovute ad altri agenti eziologici.

Epidemiologia – È più frequente nelle femmine e negli adulti, presentando due picchi di incidenza verso i 20-30 anni ed oltre i 70, ma questi dati epidemiologici sono probabilmente in parte contaminati da un'impropria inclusione di casi di sclerosi multipla. Infatti, non sempre è possibile identificare con certezza la presenza di un agente patogeno, e ciò solleva problemi di diagnosi differenziale nei confronti di mieliti trasverse acute demielinizzanti su base autoimmmune.

Sintomatologia – L'esordio è spesso rappresentato da parestesie e dolori a livello della lesione, seguiti nel giro di alcuni giorni dalla comparsa di para o tetraplegia flaccida ed areflessica con ipo-anestesia nei territori sottostanti alla lesione associate a disturbi sfinterici, analogamente a quanto si osserva nello shock spinale delle mieliti trasverse traumatiche del midollo.

I sintomi sistemici di un processo infiammatorio possono mancare o essere molto sfumati. Nei casi da virus VZ, il livello della lesione midollare corrisponde in genere a quello dei dermatomeri colpiti da herpes zoster, che può insorgere anche successivamente.

Diagnosi – Richiede la preliminare esclusione di cause compressive, ed è confermata dal riscontro di una pleiocitosi liquorale. La RM dimostra in genere reperti aspecifici, quali un lieve rigonfiamento del midollo ed alterazioni diffuse del segnale (iperintensità T2), con rinforzo dopo contrasto paramagnetico dei metameri colpiti.

La prognosi è variabile, anche se alla fase acuta generalmente fa seguito un certo recupero funzionale, ed è ovviamente meno favorevole, soprattutto per la possibilità di un'evoluzione recidivante o progressiva, qualora la mielite trasversa rappresenti il sintomo d'esordio di una sclerosi multipla.

La diagnosi differenziale tra mielite trasversa acuta come "sindrome clinicamente isolata" d'esordio di una sclerosi multipla o di un'ADEM (encefalomielite acuta disseminata) è un problema spesso di non facile soluzione.

Elementi orientativi sarebbero: 1) la simmetria del deficit, tipica della mielite traversa infettiva o parainfettiva piuttosto che della mielite da sclerosi multipla e 2) pleiocitosi liquorale >30 cellule per mmc e l'assenza di bande oligoclonali, deponenti per una mielite infettiva).

Sul piano pratico, la ricerca di segni strumentali di coinvolgimento subclinico di altre strutture del SNC (ad esempio, focolai di demielinizzazione asintomatica alla RM encefalica ed alterazioni dei potenziali evocati visivi) è certamente importante ma non dirimente, sia in caso di positività che di negatività delle indagini.

L'identificazione di un agente patogeno responsabile, per esempio tramite l'identificazione del genoma batterico o virale mediante PCR o di una risposta anticorpale specifica, consentono di accertare la natura realmente infettiva della mielite, in accordo agli stessi criteri di probabilità relativi alle encefaliti già illustrati in Tab. 1, Fig. 1 e Tab. 2.

Mielite necrosante acuta

Assai rara, si presenta con il quadro generale di una mielite trasversa a decorso particolarmente tumultuoso e grave causato da un danno necrotico infettivo ad instaurazione rapida, che comporta un'evoluzione nell'arco di ore piuttosto che di giorni, una più frequente presenza di segni sistemici di infiammazione ed un quadro liquorale caratterizzato da pleiocitosi particolarmente marcata.

L'agente infettivo più frequentemente implicato è un virus della famiglia *Herpesviridae* (HSV-1, HSV-2, VZV, *Herpesvirus B simiae*). Tuttavia, talvolta la patogenesi può risultare anche non infettiva, ma autoimmune (vaccinazione antirabbica), neoplastica-paraneoplastica (leucemia linfatica acuta, linfoma, tumori, soprattutto ipernefroma) o riferibile ad HIV-AIDS, ed anche in questo caso valgono i criteri distintivi elencati in Tab. 1, Fig. 1 e Tab. 2.

A questo proposito, vale la spesa menzionare in questa sede e per puro scopo di completezza ai fini di una diagnosi differenziale, anche la *mielite necrosante subacuta* di Foix e Alajouanine (1926), il cui quadro, più frequente nei maschi adulti, peggiora gradualmente nel giro di settimane o mesi. Non esistono infatti dimostrazioni dell'origine infettiva di questa rara malattia, finora osservata come complicanza paraneoplastica o come conseguenza di malformazioni arterovenose midollari.

La prognosi della mielite necrosante acuta infettiva è generalmente sfavorevole, sia per la relativamente elevata letalità che per la gravità degli esiti invalidanti nei sopravvissuti. La terapia con alte dosi di metilprednisolone 1 g i.v/die può talvolta migliorare considerevolmente il decorso clinico.

Riferimenti bibliografici

Bentivoglio, M., Mariotti, R., & Bertini, G. (2010). Neuroinflammation and brain infections: historical context and current perspectives. Brain Res Rev, 66(1-2), 152-173.

Bertolasi, L., Danese, A., Monaco, S., et al. (2016). Polio Patients in Northern Italy, a 50 Year Follow-up. Open Neurol J, 10, 77-82.

Bodian, D. (1952). Poliomyelitis: pathologic anatomy. In Poliomyelitis: Papers and Discussion Presented at the First International Poliomyelitis Conference (Eds). Philadelphia: Lippincott.

Bolton, C. F., Young, G. B., & Zochodne, D. W. (1993). The neurological complications of sepsis. Ann Neurol, 33(1), 94-100.

Borg, K. (1996). Post-polio muscle dysfunction 29th ENMC workshop 14-16 October 1994, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord, 6(1), 75-80.

Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., McKhann, G. M., 2nd, et al. (2014). Brain abscess. N Engl J Med, 371(5), 447-456.

Calder, J. A. (1997). Listeria meningitis in adults. Lancet, 350(9074), 307-308.

Charrel, R. N., Gallian, P., Navarro-Mari, J. M., et al. (2005). Emergence of Toscana virus in Europe. Emerg Infect Dis, 11(11), 1657-1663.

Cruciatti, B., Beltrame, A., Ruscio, M., et al. (2006). Neurological manifestation of tick-borne encephalitis in North-Eastern Italy. Neurol Sci, 27(2), 122-124.

Cusi, M. G., Savellini, G. G., & Zanelli, G. (2010). Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. Open Virol J, 4, 22-28.

Dalakas, M. C. (1995). The post-polio syndrome as an evolved clinical entity. Definition and clinical description. Ann N Y Acad Sci, 753, 68-80.

Dale, R. C., Church, A. J., Surtees, R. A., et al. (2004). Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. Brain, 127(Pt 1), 21-33.

Diamond, M. S. (Ed.). (2009). West Nile Encephalitis Virus Infection. In I. W. Fong (Ed.), Emerging Infectious Diseases of the 21st Century. New York: Springer, 485 p.

Farbu, E., Gilhus, N. E., Barnes, M. P., et al. (2006). EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 13(8), 795-801.

Farbu, E., Gilhus, N. E., Barnes, M. P., et al. (2011). Post-polio syndrome. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management (2nd ed., Eds: Vol. 1° Vol., pp. Chpt. 18, pp 311-319). Oxford: Wiley-Blackwell.

Floris, R., Altobelli, A., Boemo, B., et al. (2006). First detection of TBE virus sequences in Ixodes ricinus from Friuli Venezia Giulia (Italy). New Microbiol, 29(2), 147-150.

Foix, C., & Alajouanine, T. (1926). La myélite nécrotique subaiguë (Myélite centrale angiohypertrophique à évolution progressive). Paraplégie amyotrophique lentement ascendante d'abord spasmodique, puis flasque. Rev Neurol (Paris), 2, 1-42.

Gazzola, P., Cocito, L., Capello, E., et al. (1999). Subacute measles encephalitis in a young man immunosuppressed for ankylosing spondylitis. Neurology, 52(5), 1074-1077.

Gerber, J., & Nau, R. (2010). Mechanisms of injury in bacterial meningitis. Curr Opin Neurol, 23(3), 312-318.

Glaser, C. A., Honarmand, S., Anderson, L. J., et al. (2006). Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis, 43(12), 1565-1577.

Gotkine, M., Kennedy, P. G., & Steiner, I. (2010). Post infectious CNS disorders: towards a unified approach. J Neurol, 257(12), 1963-1969.

Granerod, J., Ambrose, H. E., Davies, N. W., et al. (2010c). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis, 10(12), 835-844.

Granerod, J., Cunningham, R., Zuckerman, M., et al. (2010a). Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. Epidemiol Infect, 138(6), 783-800.

Granerod, J., Tam, C. C., Crowcroft, N. S., et al. (2010b). Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. Neurology, 75(10), 924-932.

Griffin, D. E. (2011). Viral encephalomyelitis. PLoS Pathog, 7(3), e1002004.

Halstead, L. S. (1991). Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. Orthopedics, 14(11), 1209-1217.

Halstead, L. S., & Rossi, C. D. (1985). New problems in old polio patients: results of a survey of 539 polio survivors. Orthopedics, 8(7), 845-850.

Halstead, L. S., & Silver, J. K. (2000). Nonparalytic polio and postpolio syndrome. Am J Phys Med Rehabil, 79(1), 13-18.

Henry, J., Smeyne, R. J., Jang, H., et al. (2010). Parkinsonism and neurological manifestations of influenza throughout the 20th and 21st centuries. Parkinsonism Relat Disord, 16(9), 566-571.

Jang, H., Boltz, D., Sturm-Ramirez, K., et al. (2009). Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci U S A, 106(33), 14063-14068.

Landsteiner, K., & Popper, E. (1909). Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, 2, 377-390.

Lin, C. H., Huang, Y. C., Chiu, C. H., et al. (2006). Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. Pediatr Infect Dis J, 25(11), 1081-1083.

Lo, J. K., & Robinson, L. R. (2018a). Post-polio syndrome and the late effects of poliomyelitis: Part 1. Pathogenesis, Biomechanical Considerations, Diagnosis, and Investigations. Muscle Nerve, Epub ahead of print,, doi: 10.1002/mus.26167.

Lo, J. K., & Robinson, L. R. (2018b). Post-polio syndrome and the late effects of poliomyelitis: Part 2. Treatment, management, and prognosis. Muscle Nerve, Epub ahead of print, doi: 10.1002/mus.26167.

Loeb, C., Rosadini, G., & Poggio, G. F. (1959). Electroencephalograms during coma; normal and borderline records in 5 patients. Neurology, 9, 610-618.

March of Dimes. (2000). March of Dimes International Conference on Post Polio Syndrome. Identifying best practices in diagnosis and care. NY: White Plains, www.polioplace.org/sites/default/files/files/MOD- Identifying.pdf, 24 p.

Medin, O. (1890). En epidemi af infantil paralysi. Hygiea (Stockholm), 52, 657-668.

Misra, U. K., & Kalita, J. (2010). Spectrum of movement disorders in encephalitis. J Neurol, 257(12), 2052-2058.

Morgan, J. C., Cavaliere, R., & Juel, V. C. (2004). Reversible corpus callosum lesion in legionnaires' disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(4), 651-654.

Raymond, M. (1875). Paralysie essentielle de l'enfance, atrophie musculaire consécutive. Compt Rend Soc Biol, 27, 158.

Reye, R. D., Morgan, G., & Baral, J. (1963). Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Viscera. A Disease Entity in Childhood. Lancet, 2(7311), 749-752.

Rose, N. R., & Bona, C. (1993). Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today, 14(9), 426-430.

Salk, J. E. (1955). Vaccination against paralytic poliomyelitis performance and prospects. Am J Public Health Nations Health, 45(5 Pt 1), 575-596.

Salk, J. E., Lewis, L. J., Bennett, B. L., et al. (1951). Immunologic classification of poliomyelitis viruses. III. Results obtained with the method of neutralization by prototype antisera. B. Studies from the University of Pittsburgh on twenty-three strains. Am J Hyg, 54(2), 230-242.

Schafernak, K. T., & Bigio, E. H. (2006). West Nile virus encephalomyelitis with polio-like paralysis & nigral degeneration. Can J Neurol Sci, 33(4), 407-410.

Shimada, A., Lange, D. J., & Hays, A. P. (1999). Amyotrophic lateral sclerosis in an adult following acute paralytic poliomyelitis in early childhood. Acta Neuropathol, 97(3), 317-321.

Terao, S., Miura, N., Noda, A., et al. (2006). Respiratory failure in a patient with antecedent poliomyelitis: amyotrophic lateral sclerosis or post-polio syndrome? Clin Neurol Neurosurg, 108(7), 670-674.

Tunkel, A. R., van de Beek, D., & Scheld, W. M. (2015). Acute Meningitis. In J. E. Bennett, R. Dolin & M. J. Blaser (Eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (Eds: pp. Chpt 89, pp 1097-1137). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.

Venkatesan, A., Tunkel, A. R., Bloch, K. C., et al. (2013). Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis, 57(8), 1114-1128.

Wang, G. F., Li, W., & Li, K. (2010). Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. Curr Opin Neurol, 23(3), 305-311.

Warraich, H. (2011). Pakistan: the final frontier for a polio-free world. Lancet, 377(9761), 207-208.

Testi di riferimento

Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (Eds.). (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (8° ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2 Vol., xxvii, 4882 p.

Bloom, O., & Morgan, J. (2006). Encephalitis. Philadelphia: Chelsea House Publishers, vii, 123 p.

Heine, J. K. (1840). Beobachtungen über Lähmungszustände der untern Extremitäten und deren Behandlung. Stuttgart: Köhler.

Heine, J. K. (1860). Spinale Kinderlähmung. Stuttgart: Köhler.

Kumar, P. D. (2009). Rabies. Biographies of Disease. Westport, Conn.: Greenwood Press, xv, 172 p.

Roos, K. L., & Tunkel, A. R. (Eds.). (2010). Bacterial Infections of the Central Nervous System (Vol. 96). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, xii, 278 p.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.).New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

von Economo, C. (1931). Encephalitis lethargica. Its sequelae and treatment. London: Oxford University Press:Umphrey-Milford.

von Economo, K. (1917). Encepahlitis lethargica. Wiener Klin Woch, 30, 581-585.

MALATTIE DEL SNC DA SPIROCHETE

A. Primavera

La sifilide e la malattia di Lyme o borreliosi sono spirochetosi che nell'uomo possono causare una varietà di disturbi neurologici inclusi nei termini di "neurosifilide" e "neuroborreliosi".

Le spirochete sono batteri procarioti Gram-negativi a DNA lunghi 5-250 µm e di diametro 0,1-3 µm, dotati nel periplasma sottostante alla membrana esterna di lunghi flagelli asimmetrici mobili in numero variabile (da un minimo di 2 a decine), che ne determinano sia l'aspetto sinuoso elicoidale, sia la propulsione spiraliforme o a scatto nei liquidi ove obbligatoriamente vivono. Nell'ambito dell'ordine *Spirochaetales*, la famiglia delle *Spirochaetacee* include cinque generi, di cui due sono sono gli agenti patogeni rispettivamente della sifilide (*Treponema pallidum*) e della m. di Lyme (*Borrelia burgdorferi*). Il loro ciclo riproduttivo comporta periodi di duplicazione per scissione trasversale ogni 30-35 ore, alternati a periodi di trasformazione in forme L o polimorfe a tipo cistico extra ed intracellulari particolarmente resistenti che, anche dopo lunghi periodi di dormienza, in particolari condizioni favorevoli possono riattivarsi e riassumere l'aspetto di spirochete capaci di duplicarsi.

Tali proprietà, generalmente sottovalutate, possono avere una loro importanza per le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano (MacDonald 2006; Miklossy et al. 2008).

La sensibilità delle spirochete all'ossigeno ed alla temperatura permette la loro coltura sperimentale solo attorno a 34-36°C in relativa anaerobiosi e su particolari terreni o cellule coltivate, anche per le forme che sotto stress dannosi si difendono assumendo un aspetto cistico, pronte a riassumere in condizioni favorevoli l'aspetto spiraliforme e la capacità riproduttiva originaria.

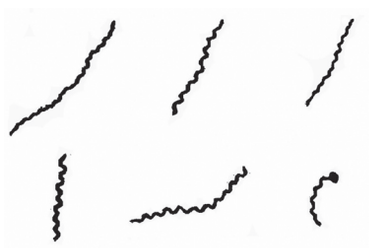


Fig. 1. Morfologie del Treponema pallidum riprese da una delle prime impregnazioni argentiche del secolo scorso (1200x). Notare la struttura elicoidale, che nell'ultima immagine inizia a presentare un'estremità rigonfia di tipo cistico.

Le spirochete neuropatogene hanno un genoma simile, con geni differenti e molti altri condivisi che ne spiegano la discendenza da un comune antenato, e verosimilmente anche le capacità di sopravvivenza ambientale all'interno di ospiti, per il *T. pallidum* costituiti esclusivamente dall'uomo (anche se possono sopravvivere in altri tessuti animali, ad es. di coniglio, sia in vivo che in coltura) e per la *B. burgdorferi* anche certi artropodi (zecche) quali vettori intermedi.

Ciò spiega perché le due infezioni condividano molte le analogie fra loro ed anche con altre treponematosi endemiche (yaws, bejel, pinta, etc.), ma differiscano nella loro espressività clinico-neurologica.

NEUROSIFILIDE

Il nome "sifilide" origina dalla leggenda di Sifilo, personaggio colpito dalla malattia descritto nel poemetto "*Syphilis sive de morbo gallico*" scritto da Girolamo Fracastoro nel 1521 (Fracastoro, 1530), il quale successivamente nel suo "*De contagione, contagiosis morbis et eorum curatione"* (Lione, 1550) descrisse i vari aspetti del contagio venereo e della sua iniziale diffusione in Europa come terribile pestilenza. L'ipotesi più accreditata attribuisce a Martín Alonso Pinzón, comandante della Pinta ammalatosi ad Haiti nel primo viaggio di Colombo nel 1492 e poi sbarcato a Barcellona il 4 Marzo 1493, il ruolo di vettore del contagio che poi si diffuse dalla Spagna all'Italia, attraverso le truppe di Carlo VIII di Francia durante l'assedio di Napoli (1494), e poi all'intera Europa (motivo di dizioni alternative come "mal francese" o "morbo celtico") (Crosby, 2003).

Sempre verso gli inizi del '500 la sifilide iniziò ad essere descritta anche con il termine latino di "lue" quale sinonimo medico colto del tempo (Gr. *Luo*, sciolgo, Lt. *Lues*, pestilenza che dissolve). Da descrizioni di quel periodo, la malattia era molto virulenta e poteva causare il decesso anche nel giro di pochi mesi.

Nell'800 fu distinta dalle altre malattie veneree e ne furono anche descritte le principali manifestazioni neuropsichiatriche: la *paralisi progressiva* o *demenza paralitica* e, successivamente, la *tabe dorsale*.

Nel 1905 Schaudinn e Hoffmann identificarono la *Spirochaeta pallida*, successivamente ridenominata *Treponema pallidum (T.p.)*, come causa della sifilide.

Nel 1906 von Wassermann et al. descrissero un test sierologico di fissazione del complemento per la diagnosi della malattia e nel 1913 Noguchi e Moore riuscirono a dimostrare la presenza del *T.p.* nel parenchima cerebrale dei soggetti colpiti da paralisi progressiva.

A partire dall'inizio del XVI secolo, la sifilide fu curata con il guaiacolo, estratti vegetali e soprattutto con mer-

curiali a base di calomelano, il cui effetto tossico risultava talmente superiore a quello terapeutico da essere spesso rifiutato (ad es. da personaggi come Benvenuto Cellini). Agli inizi del '900 il mercurio fu sostituito da composti organici di bismuto e soprattutto dell'arsenobenzolo sintetizzato da Paul Erlich (Salvarsan).

Nel 1918 Wagner-Jauregg propose la malarioterapia[1] come cura della paralisi progressiva, allora grave forma terminale di neurosifilide, ma fu solo dopo l'introduzione della penicillina G nel 1943 da parte di Mahoney (direttore del *Venereal Disease Research Laboratory*, USA) che la sifilide trovò finalmente una terapia talmente efficace e sicura da rimanere ancor oggi il trattamento di prima scelta.

Il termine "neurosifilide" (Merrit et al., 1946) include le varie manifestazioni neurologiche della sifilide primaria, secondaria e terziaria o tardiva ivi comprese le forme connatali, che verranno successivamente descritte in rapporto alle essenziali fasi della malattia, la cui completa descrizione è rimandata a testi specializzati di dermatologia, infettivologia e medicina interna.

Epidemiologia

L'elevata incidenza e la gravità della neurosifilide dei secoli passati (fino a causare quasi la metà dei ricoveri) dopo l'introduzione dell'arsenobenzolo e soprattutto della terapia penicillinica subì un subì in Italia (Genova) un crollo dal 7.8% dei ricoveri neuropsichiatrici del 1936 allo 0,14% nel 1960, analogamente a quanto osservato nello stesso periodo in USA (1946: 4.3:100.000, 1960: 0.4:100.00).

L'incidenza della sifilide, stando ai dati ministeriali raccolti in base alla segnalazione obbligatoria della malattia, dopo un periodo di relativa stabilità a partire dagli anni '80 è raddoppiata, e a partire dal 2000 ha subito un'impennata del 500% (2005) per descrescere fino al 2015 e ulteriormente aumentare nel 2017, con maggior prevalenza nei maschi omosessuali e rapporto M:F di circa 3,2:1.

L'incremento osservato, molto simile a quello della gonorrea e alle infezioni genitali da *Chlamydia trachomatis,* correla con una comorbidità con HIV, un'età d'insorgenza più precoce, un aumento nella popolazione femminile e omosessuale maschile, una maggiore gravità e rapidità di progressione della malattia ed una minore efficacia della terapia penicillinica.

Eziopatogenesi

Il *T. p.* viene trasmesso per contagio sessuale o per via transplacentare dalla madre al feto, dopo il quarto mese di gravidanza (sifilide connatale), oppure per inoculazione diretta accidentale, soprattutto nel personale medico e paramedico. Il treponema penetra attraverso una microscopica soluzione di continuo dell'epitelio o delle mucose genitali, anali o orali, entra nel sistema emo-linfatico e duplicandosi ogni 30-35 ore si disseminа progressivamente in tutto l'organismo, SNC incluso. Per l'infezione sono sufficienti circa 6 spirochete, ma la lesione primaria diventa clinicamente evidente a concentrazione di 10^7 per grammo di tessuto, e il periodo di incubazione appare direttamente correlato con la quantità di agenti trasmessi, molto probabilmente dipendendo anche dall'aggressività del ceppo treponemico.

Neuropatologia

Nel SNC l'infezione esordisce con quadri meningei e liquorali che possono ripresentarsi con maggiore gravità anche successivamente, prima che si manifestino i tipici quadri delle sue fasi tardive:

1. neurosifilide meningo-vascolare, caratterizzata da infiltrati linfo-plasmacellulari meningei con vasculite meningo-encefalica dei vasi piccoli ("arterite di Nissl-Alzheimer") e medi ("endoarterite obliterante di Heubner") e infarti o emorragie cerebrali;
2. paralisi progressiva per invasione parenchimale diretta extra ed intracellulare del treponema, causa di infiammazione e degenerazione diffusa della corteccia con progressivo depauperamento neuronale e gliosi astrocitaria e microgliale;
3. tabe dorsale da gangliono-radicolite sensitiva ("zona di Nonne", 1909) con degenerazione dei cordoni posteriori (Fig. 3);
4. gomme sifilitiche granulomatose.

Stadi clinici della sifilide

La storia naturale della sifilide non trattata consta di diversi stadi: incubazione, sifilide primaria, secondaria, latente e tardiva, in rapporto al tempo intercorso dall'infezione.

Sifilide primaria – Si manifesta dopo 3-90 giorni d'incubazione con il sifiloma, ulcera indolente nel punto d'ingresso del treponema accompagnata da linfomegalia regionale che tende spontaneamente a regredire dopo 25-50 giorni; il sifiloma, peraltro, nel 60% dei soggetti infetti passa inosservato per la sua sede profonda (vaginale, anale). In questa fase si può anche osservare una reazione meningea solitamente di modesta entità ed a carattere transitorio.

Sifilide secondaria – Esordisce in media 6 settimane dopo il contagio con un quadro febbrile simil-influenzale associato a comparsa di manifestazioni cutaneo-mucose diffuse e linfoadenopatia generalizzata. Non sempre vi è una netta demarcazione fra stadio primario e secondario, che può manifestarsi quando il sifiloma primario è ancora presente (30%) oppure far seguito a distanza di settimane dalla sua regressione.

[1] Questa forma di intensa piretoterapia, al tempo rivelatasi utile, valse il Nobel nel 1927.

Questo stadio è causato da un'elevata quantità di spirochete nel sangue che raggiungono la cute, i linfonodi, le meningi e il SNC (25% dei casi), più raramente i nervi cranici.

Anche questa fase si risolve spontaneamente in un periodo che varia da pochi mesi a 3-4 anni.

Sifilide latente – Clinicamente asintomatica, è evidenziata unicamente dai test sierologici, in assenza di alterazioni liquorali. Lo stadio latente, interposto tra stadio secondario e tardivo, è arbitrariamente distinto dall'OMS in una *fase precoce* (<1 anno), durante la quale il soggetto può essere contagioso e presentare ricadute di sifilide secondaria (25%), ed una *fase tardiva* (>1 anno), ove il rischio di contagio generalmente si limita all'infezione transplacentare del feto.

Sifilide tardiva o terziaria – Si manifesta dopo 5-30 anni dal contagio nel 30% dei soggetti non trattati con manifestazioni infiammatorie e vascolari (specie nel sistema nervoso e nell'apparato cardiovascolare) e con lesioni granulomatose o "gomme" cutanee e viscerali.

In questo stadio la malattia non è più infettiva e le tre principali forme con cui si presenta sono la sifilide tardiva benigna (in cui la lesione essenziale è la gomma), la forma cardiovascolare e la neurosifilide.

In era preantibiotica, la compromissione cardiovascolare (insufficienza aortica, aneurismi dell'aorta ascendente) era assai frequente (55-86% dei casi), associandosi spesso con un concomitante interessamento neurologico (43%), mentre attualmente è diventata talmente rara da giustificarne una descrizione al passato, limitatamente alle sue forme "classiche" più tardive (paralisi progressiva e tabe dorsale).

Principali quadri clinici della neurosifilide

L'interessamento del SNC è precoce già in fase primaria, ma può rimanere asintomatico per tutto il decorso della malattia o manifestarsi successivamente con quadri clinici differenti.

Nel 9% dei casi asintomatici di sifilide primaria e nel 30-70% con sifilide secondaria si possono riscontrare pleiocitosi liquorale ed iperproteinorrachia. Se alla fine del 2° anno il SNC non viene colpito e l'esame liquorale risulta completamente negativo, la probabilità che si manifesti una neurosifilide è bassa (5%), e scende ulteriormente (1%) se alla fine del 5° anno il liquor permane negativo.

La distinzione delle classiche sindromi neurosifilitiche (meningite acuta sifilitica, sifilide menigovascolare, paralisi progressiva e tabe dorsale) è più teorica che reale, poiché all'esame autoptico solo raramente si riscontrano lesioni isolate delle meningi o dei vasi o del parenchima cerebrale. Una sovrapposizione fra le diverse forme esiste anche per quanto riguarda l'intervallo fra l'infezione e la loro comparsa, come schematizzato nella Tab. 1 e nella Fig. 2.

Comprendono la neurosifilide asintomatica, la meningite precoce, la sifilide meningo-vascolare, la paralisi progressiva, la tabe dorsale, l'atrofia ottica sifilitica, la sifilide terziaria benigna (gomme luetiche) e le forme atipiche. A parte è trattata la neurosifilide connatale, mentre per le interazioni fra neurosifilide ed HIV si rimanda alla sezione dedicata a questo argomento.

Tabella 1. Principali quadri clinici della neurosifilide.

	Manifestazioni cliniche	**Periodo di incubazione**[1]
Sifilide dell'adulto		
1ª ria	-	3 settimane (3-90 gg)
2ª ria	Meningite	2-12 settimane (14 gg -6 mesi)
3ª ria	Neurosifilide asintomatica Meningite sifilitica acuta Neurosifilide meningovascolare Paralisi progressiva Tabe dorsale Gomma sifilitica	- < 2 anni 3 anni (1-25) 12 anni (da 5 in poi) 20 anni (da 3 in poi) 1-46 anni
Sifilide connatale		
Precoce	Triade di Hutchinson; quadri simili all'adulto (tranne tabe dorsale)	< 2 anni
Tardiva	Asintomatica, rare forme meningo-vascolari	> 2 anni

[1] Primo valore: picco di massima incidenza; fra parentesi: range di latenza

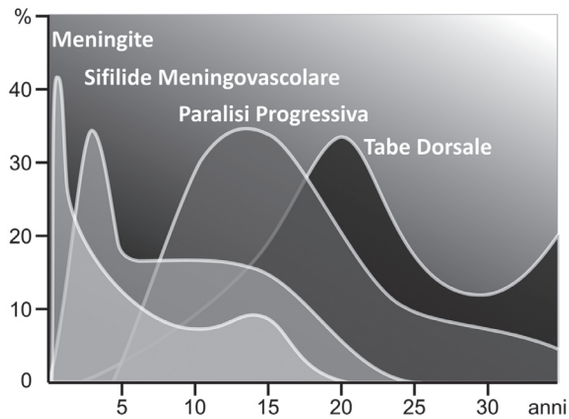


Fig. 2. Distribuzione approssimativa dell'incidenza percentuale delle principali forme di neurosifilide dopo l'infezione.

Neurosifilide asintomatica

La diagnosi si basa sulle alterazioni liquorali: lieve ipercitosi, aumento delle proteine, e positività dei tests sierologici. Tale forma è diventata più frequente in era antibiotica. Nella fase iniziale dell'infezione, l'invasione precoce del SNC è dimostrata dalla presenza della spirocheta nel liquor (10-30%) in assenza di alterazioni liquorali, la cui comparsa (pleiocitosi, iperproteinorrachia, positività del test VDRL (v. oltre) raggiunge il picco massimo 12-18 mesi dopo l'infezione, dimostrando un attivo coinvolgimento flogistico del SNC.

L'esame liquorale va quindi effettuato in tutti i nuovi casi accertati di sifilide entro un periodo di 12-24 mesi dalla diagnosi, poiché in questa fase il trattamento antibiotico può prevenire o bloccare la progressione della malattia.

Meningite sifilitica acuta

Si manifesta usualmente entro due anni dal contagio, nel 10% dei casi in concomitanza col rash cutaneo della sifilide secondaria. Le lesioni infiammatorie sono costituite da un'infiltrazione linfo-plasmacellulare diffusa coinvolgente esclusivamente la pia madre e l'aracnoide (la dura madre è rispettata) e nettamente prevalente alla base dell'encefalo.

Ciò spiega perché accanto alla sintomatologia meningea, segnalata da cefalea, rigidità nucale, nausea e vomito, generalmente in assenza di febbre, possano manifestarsi anche deficit di nervi cranici, in particolare del II nervo (neurite ottica, papilledema), del VI nervo (diplopia laterale omonima), del VII nervo (paralisi facciale periferica) e dell'VIII nervo (ipoacusia). Nel 90% dei casi l'esame del liquor dimostra una pleiocitosi, un'iperproteinorrachia ed una positività della VDRL.

Il decorso della meningite sifilitica acuta è spontaneamente migliorativo, ma la regressione del quadro meningeo e delle paresi dei nervi cranici è grandemente accelerata dal trattamento antibiotico, fondamentale per la prevenzione di esiti e complicanze tardive.

Sifilide meningo-vascolare

Insorge solitamente 5-10 anni dopo il contagio, e più precocemente nei soggetti con HIV, manifestandosi con segni di sofferenza focale encefalica o midollare, spesso a carattere transitorio, talvolta preceduti da prodromi aspecifici quali cefalea, vertigini, turbe della memoria, labilità emotiva.

Le lesioni infiammatorie meningee infiltrano tutte le meningi e possono localizzarsi non solo alla base o alla convessità dell'encefalo, ma anche al midollo spinale, coesistendo con un processo vasculitico diffuso o più spesso localizzato alle arterie del poligono di Willis, causato da un'arterite segmentaria dei vasi di grosso calibro e da un'endoarterite obliterante dei piccoli-medi vasi, con occlusione del lume e possibile formazioni di pseudoaneurismi.

Sintomatologia – L'esordio è tipicamente improvviso, anche se talvolta si realizza nel giro di qualche giorno, e comprende l'insorgenza, in ordine di frequenza, di emiparesi (80%), afasia (30%), crisi epilettiche (7-14%), turbe della coscienza e più raramente quadri ischemici in territorio vertebro-basilare o midollare, specie a livello toracico, ove possono tradursi in una sindrome da lesione midollare trasversa o in una sindrome dell'arteria spinale anteriore. Possono coesistere neuropatie craniali e turbe della circolazione liquorale con rischio di idrocefalo secondario di tipo ostruttivo.

Diagnosi – Si basa sull'esame del liquor e in particolare sulla positività della VDRL. La TC e la RM possono evidenziare lesioni infartuali, mentre l'angiografia può dimostrare restringimenti focali sia delle piccole che grandi arterie. La terapia con penicillina è fondamentale per prevenire l'insorgenza di nuovi episodi vascolari.

Paralisi progressiva

Definita anche paralisi generale (*general palsy, paralysie général*), demenza paralitica o sifilide paretica *(paretic syphilis)*, è oggi pressoché scomparsa e la sua frequenza non ha subito aumenti in rapporto ad una comorbidità con infezione da HIV.

Il quadro neuropatologico dimostra una meningoencefalite cronica con atrofia cerebrale prevalentemente fronto-temporale e ventricolomegalia, istologicamente caratterizzata da infiltrazione linfo-plasmocitaria meningea e parenchimale cortico-sottocorticale diffusa con depositi di ferro perivascolari, rarefazione neuronale, gliosi astrocitaria e microgliale e soprattutto, presenza di treponemi, isolati o in colonie, sia intra che extracellullari.

Sintomatologia – Esordisce tardivamente, a distanza di 5-25 anni da un'infezione primaria ignorata o trattata in modo inadeguato, con una sindrome di deterioramento cognitivo-comportamentale ingravescente, associato ad eccitamento subeuforico o disforico, con exitus dopo 3-5 anni. La malattia comprendeva una fase iniziale ed una fase di stato più grave.

Fase iniziale. È caratterizzata da disturbi della memoria a breve termine, dell'attenzione, delle funzioni frontali esecutive e di controllo istintuale, con comparsa di alterazioni comportamentali e del tono dell'umore in senso euforico-megalomanico o disforico-depressivo, spesso associati a attacchi ischemici transitori (TIA) o ictus minori (30%) esprimentisi con emiparesi, emianopsia o afasia (motivo dell'aggettivazione demenza "paralitica"), crisi epilettiche generalizzate o focali, e non infrequentemente neuropatie craniali, soprattutto del III nervo cranico.

Nel 50% circa dei casi coesiste il segno pupillare di Argyll Robertson, e nel 20% una pupillotonia.

Fase di stato. È caratterizzata da una demenza ingravescente[1] con delirio megalomanico, mistico, erotico o di rovina, e da cinque segni ritenuti un tempo distintivi: 1) ipomimia facciale; 2) iperreflessia profonda patologica diffusa con segno di Babinski; 3) tremore dei muscoli oro-facciali e della lingua; 4) disgrafia; 5) disartria.

Tale quadro di demenza secondaria prefrontale associata a segni piramido-extrapiramidali in epoca preantibiotica portava ad exitus nel giro di 2-5 anni.

Diagnosi – Si basa sui dati anamnestico-clinici, sull'esclusione di altre possibili cause di demenza e - sul riscontro di una pleiocitosi liquorale con iperproterinorrachia per aumento delle IgG (un tempo dimostrabile con le prove di flocculazione dell'oro colloidale di Lange o del mastice, ormai sostituite dall'immunoelettroforesi) e sulla positività della VDRL sierica e liquorale. Il trattamento penicillinico era fondamentale per arrestare la progressione della paralisi progressiva, ma non ne modificava gli esiti.

Tabe dorsale

Descritta da Duchenne come "atassia locomotrice progressiva" (1858), analogamente alla paralisi progressiva, costituiva una manifestazione solitamente tardiva della sifilide terziaria ed era causata da una meningo-radicolite sifilitica localizzata alle radici dorsali lombo-sacrali con degenerazione walleriana dei tratti somatosensitivi ascendenti nei cordoni posteriori del midollo spinale (Fig. 3).

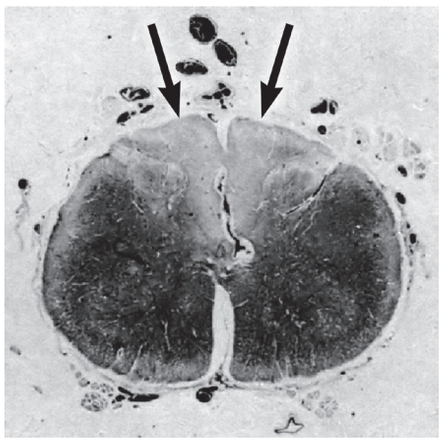


Fig. 3. Tabe dorsale. Degenerazione dei cordoni posteriori indicata con frecce (metodo di Spielmeyer, osservazione F. Gullotta).

[2] L'evoluzione di una sifilide connatale in paralisi progressiva costituisce l'asse portante de "Gli Spettri" *(Gengångare, 1891)* del drammaturgo norvegese Henrik Ibsen.

Sintomatologia – Esordisce 5-30 anni dopo lo stadio primario, nel 40% circa dei casi entro i primi 10 anni, con una sintomatologia polimorfa dominata da crisi dolorose, ipo-anestesia profonda e atassia sensitiva.

Turbe sensitive soggettive. Sono costituite da parestesie o disestesie con violente crisi di dolore somatico folgorante, lancinante o urente a distribuzione radicolare agli arti inferiori e al tronco, persistente per minuti o ore, e crisi dolorose viscerali di tipo spasmodico laringee, gastro-esofagee, addominali (colica epatica o intestinale) e genito-urinarie (tenesmo, colica renale).

Tali crisi, un tempo attribuite ai farmaci mercuriali o arsenicali, ma presenti anche dopo il loro abbandono, sono verosimilmente riferibili al danno dei piccoli neuroni gangliari dorsali dolorifici determinato dalla meningo-radicolite sifilitica.

Deficit selettivo delle sensitibilità profonde e combinate. L'ipo-anestesia profonda che contraddistingue la tabe contrasta con la conservazione delle sensibilità superficiali tattile e termo-dolorifica, costituendo il prototipo della cosiddetta dissociazione "tabetica" delle sensibilità, speculare rispetto a quella "siringomelica".

La progressiva degenerazione delle vie cordonali posteriori determina perdita delle sensazioni di appoggio, carico e posizione degli arti inferiori, ipotonia, areflessia con anestesia dolorifica profonda (insensibilità alla compressione dolorosa del tendine d'Achille, o "segno di Abadie") tali da comportare grave atassia statica e dinamica.

Atassia sensitiva tabetica. Riguarda arti inferiori e tronco e si manifesta sia nella statica, con incapacità a mantenere stabilmente la stazione eretta, sia nella marcia, che assume un tipico aspetto "tallonante" a basi allargate con continui sbandamenti e cadute.

La natura sensitiva dell'atassia è dimostrata dalla caduta ominidirezionale immediata nella prova della spinta e soprattutto in quella di Romberg alla chiusura degli occhi, oltre che dalle prove di posizionamento e calcagno-ginocchio e cresta tibiale (v. 1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria).

La marcia può essere talvolta atasso-spastica per una concomitante compromissione delle vie corticospinali laterali (sclerosi combinata sifilitica) o peggiorata da un'atrofia muscolare neurogena per lesione delle radici anteriori nel loro decorso nel nervo spinale.

Alterazioni pupillari. Nel 50% dei casi è presente il s*egno di Argyll Robertson*, cioè una perdita bilaterale del riflesso fotomotore con conservazione del riflesso all'accomodazione (*light-near dissociation*), osservabile in genere in pupille quasi miotiche.

L'incidenza di una patologia intraoculare (uveite, panuveite, retinite, vasculite retinica, vitreite) eventualmente associata ad atrofia ottica primaria appare

aumentata rispetto al passato (Doris, 2006). Sinechie fra iride a cristallino possono perciò causare un'immobilità pupillare completa da distinguere da una pupilla di Argyll Robertson, in cui la miosi da accomodazione è conservata.

Atrofia ottica primaria tabetica. Causata da lesione dei neuroni e assoni ganglionari del VI strato retinico, si manifesta con fotofobia, scotoma centrale ingravescente, difetti del campo visivo e papilla ottica sbiancata e appiattita "a stampo". Il liquor è quasi sempre alterato. La terapia antibiotica, se praticata tempestivamente, può essere risolutiva.

Oftalmoparesi estrinseche. Dipendono soprattutto da lesione del III nervo e sono causa di diplopie.

Turbe autonomiche. La coesistenza di una deafferentazione sensitiva viscerale si manifesta con incontinenza urinaria da reflusso (vescica atonica), incontinenza ano-rettale, turbe erettili e costipazione intestinale o ileo paralitico.

Artropatia tabetica. Dipende dai microtraumi articolari continui da sovraccarico determinati dalla perdita delle sensibilità profonde. Si localizza alla caviglia, al ginocchio ("articolazione di Charcot") e all'anca e comporta un tipico e progressivo incurvamento degli arti inferiori a concavità anteriore definito "a sciabola".

Diagnosi di tabe (v. oltre) – Si basa sui tipici reperti clinici e sulla positività del test FTA-ABS su siero e liquor (VDRL liquorale talvolta negativa). Nel 10% dei casi il liquor è normale ("tabe spenta").

Terapia (v. oltre) – L'antibioterapia con beta-lattamine non modifica il quadro clinico, ma ne evita il peggioramento

Sifilide benigna tardiva (Gomma sifilitica)

È un quadro abbastanza raro che si sviluppa solitamente dopo 1- 46 anni da una sifilide primaria come formazione granulomatosa di consistenza gommosa, costituita da un'area centrale necrotica contornata da cellule epitelioidi con infiltrazione linfo-plasmocitaria e gigantocellulare.

Le gomme possono localizzarsi a livello cardiaco, cutaneo, osseo ed epatico o interessare il SNC, manifestandosi come masse rotondeggianti localizzate sulle meningi, specie della base, o sulla superficie della corteccia cerebrale, cerebellare o midollare.

La sintomatologia è analoga a quella di una lesione occupante spazio, e si esprime con una sindrome corticale o cerebellare focale, più raramente con una sindrome midollare da compressione estrinseca, associata a paralisi di nervi cranici ed eventualmente a segni di ipertensione intracranica.

La diagnosi si basa sul reperto TC ed RM di una massa occupante spazio avascolare che coinvolge dura madre e parenchima. Sebbene relativamente destruenti, le gomme rispondono rapidamente al trattamento e sono pertanto considerate "benigne".

Neurosifilide atipica

Le forme atipiche o "fruste" della neurosifilide segnalate in era preantibiotica come varietà incomplete e paucisintomatiche dei quadri classici, sono diventate sempre più frequenti negli anni (Hooshmand et al., 1972; Burke e Schaberg, 1985).

Si manifestano con una sintomatologia e obbiettività neurologica aspecifica, non tassativamente indicativa di neusifilide (Timmermans e Carr, 2004) o soltanto con modeste alterazioni liquorali (lieve pleiocitosi, aumento isolato delle IgG, VDRL talora positiva) nei soggetti in cui la positività dei test sierologici di *screening* (VDRL, RPR) e la conferma del test FTA-ABS avevano motivato l'effettuazione prudenziale di un controllo del liquor.

La neurosifilide atipica è stata attribuita al diffondersi dell'uso di antibiotici per malattie intercorrenti, a dosi peraltro insufficienti per bloccare l'evoluzione di una sifilide latente.

Neurosifilide connatale

In questi ultimi anni l'incidenza della sifilide connatale è in crescente aumento. Circa il 50% dei figli di madri affette presentano sintomi correlabili con la sifilide; un'altro 25% è asintomatico, ma sieropositivo.

L'infezione avviene per contagio verticale e via transplacentare dopo il 4° mese di gravidanza, più frequentemente se la madre è nelle prime fasi di malattia.

Le forme cliniche, tranne la tabe dorsale che è del tutto eccezionale, sono simili a quelle degli adulti e si manifestano dopo il terzo mese di vita.

Si distingue una *forma precoce*, che compare solitamente entro i primi due anni di vita e si caratterizza per la presenza di alterazioni esclusivamente liquorali, da una *forma tardiva*, che compare dopo i 2 anni di età e si manifesta come una neurosifilide asintomatica e più raramente con manifestazioni meningo-vascolari (emiparesi, 1-5%).

Nel corso dello sviluppo si possono manifestare i segni peculiari della classica *triade di Hutchinson*, costituita da cheratite interstiziale, deformazioni dentarie e sordità, patognomonici di neurosifilide connatale.

L'esame del liquor è di regola alterato e dimostra nella maggioranza dei casi una positività della VDRL. Il trattamento è analogo a quello dell'adulto.

Neurosifilide e HIV

L'HIV, come la sifilide, è una malattia proteiforme e le due infezioni possono interagire a più livelli. Se la sifilide, per le sue lesioni cutaneo-mucose, rappresenta un fattore di rischio per l'HIV, la ridotta immunità cellulare prodotta dall'HIV può facilitare lo sviluppo dell'infezione da *T.p.* Per-

tanto si ritiene utile effettuare in tutti i soggetti con positività della VDRL il test sierologico per HIV e viceversa. La neurosifilide è presente nell'1,5-4% dei sieropositivi per HIV: neurosifilide asintomatica nel 12,5%; meningite acuta sifilitica nel 57,5%; sifilide meningovascolare nel 27,5%; paralisi progressiva nel 2,5% (Musher et al., 1990).

La diagnosi di neurosifilide nei soggetti HIV positivi risulta più difficile dato che nel 40-60% dei casi vi sono alterazioni liquorali (pleiocitosi e iperproteinorrachia) anche in assenza di sifilide, e la sensibilità della VDRL decresce notevolmente. L'esame liquorale è comunque indicato in tutti i soggetti HIV positivi con sifilide tardiva latente o sifilide di durata non precisata.

Test specifici per la sifilide

L'infezione sifilitica produce due tipi di anticorpi: quelli non treponemici (aspecifici), utilizzati a scopo di *screening* e quantitativo, e quelli treponemici (specifici), da effettuarsi successivamente per conferma. Entrambi possono fornire false positività (Tab. 2).

Test non treponemici (reaginici) – Dosano le *reagine*, IgG ed IgM sieriche prodotte contro un antigene lipoideo formatosi dall'interazione fra *T. pallidum* e membrane cellulari dell'ospite, sfruttando la sua stretta analogia con una combinazione di cardiolipina, lecitina e colesterolo. Comprendono la classica *reazione di Wassermann,* basata sulla fissazione del complemento, e le reazioni di flocculazione VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory test*) e RPR (*Rapid Plasma Reagin test*) effettuabili su sangue e liquor, la cui sensibilità e specificità sono molto alte, ma possono ridursi nelle fasi precoci e tardive della sifilide.

Tabella 2. False positività dei test bioumorali per la sifilide su siero e liquor.

Tests non treponemici	**Tests treponemici**
- Età avanzata	- Età avanzata
- Gravidanza	- Gravidanza
- Tossicodipendenza	- Tossicodipendenza
- Cirrosi	- Cirrosi
- Malattia reumatica	- Vaccinazioni
- Mieloma multiplo	- Errore di laboratorio
- Poliarterite nodosa	- Sclerodermia
- Lupus eritematoso disseminato	- Lupus eritematoso disseminato
- Artrite reumatoide	- Leptospirosi
- Linfogranuloma venereo	- Lebbra
- Lebbra	- Malattia di Lyme
- Morbillo	- Malaria
- Malaria	- Herpes genitale
- Parotite epidemica	- Mononucleosi
- Mononucleosi	- Brucellosi
- Brucellosi	- Febbri ricorrenti
- Varicella	- Altre treponematosi
- Porpora idiopatica trombocitopenica	
(modificata da Clyne e Jerrard, 2000)	

Una positività della VDRL liquorale è patognomonica di neurosifilide attiva, e la relativa titolazione anticorpale espressa in termini di diluizioni scalari di siero (minime positive) è utile per valutare la risposta al trattamento, anche se la sua sensibilità a livello liquorale è bassa, specie nelle fasi avanzate di malattia (30-70%).

False positività sierologiche della VDRL, con titoli quasi mai superiori a 1:8, si osservano occasionalmente in età avanzata e gravidanza, in presenza di neoplasie viscerali e malattie autoimmuni (lupus) ed in corso di infezioni protozoarie e virali (specie mononucleosi, Tab. 2).

False positività liquorali possono dipendere da una contaminazione ematica accidentale, altrimenti sono eccezionali. Esistono oggi anche versioni immunoenzimatiche di questi test (*immuno sticks*) preparate per uso diagnostico in ambienti ad alta incidenza e comorbidità fra HIV e sifilide sprovvisti di laboratorio.

Test treponemici – Identificano gli anticorpi specifici anti-*T.p.* verso i suoi antigeni di membrana (glicoproteine). Fra essi, quello più sensibile in assoluto è l'FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody Absortion test*), che non è peraltro privo di false positività liquorali da contaminazione ematica.

In caso di infezione da *T.p.*, l'FTA-ABS rimane positivo per tutta la vita, sia a livello sierico che liquorale, non permettendo di discriminare una neurosifilide in fase attiva da una neurosifilide asintomatica o trattata.

Gli altri test treponemici specifici sono il TPHA (*Treponemal Haemoagglutination Antibody test*) e l'analogo test di microemoagglutinazione MHA-TP. Il TPHA ha un'alta sensibilità e specificità, ma non è sufficientemente sensibile per la diagnosi di sifilide primaria, mentre l'MHA-TP ha la stessa specificità e sensibilità dell'FTA-ABS, ma è più agevolmente effettuabile.

Rare false positività dei test treponemici sono state riscontrate in associazione con malattie autoimmuni, infezioni virali e virali e gravidanza.

Esame liquorale

Nell'infezione in fase attiva dimostra una modesta o discreta pleiocitosi linfocitaria (da 6-10 a 100-300 elementi per mmc), una glicorrachia solitamente normale ed un'ipertroteinorrachia per aumento delle IgG ed in fase acuta anche delle IgM, documentato nel 70% dei casi da bande oligoclonali.

Particolarmente utile risulta la dimostrazione che tali bande corrispondono ad anticorpi anti-*T.p*. e che derivano da una sintesi intratecale, essendo presenti nel liquor e non migrate dal sangue.

Nella meningite sifilitica acuta il *T.p.* può essere isolato dal liquor o il suo DNA identificato mediante PCR.

L'esame sperimentale più recente che rivela alta sensibilità e specificità per le treponematosi (sifilide e borreliosi), sia su siero che su liquor, è rappresentato dal dosaggio immunochimico della molecola CXCL13 (*chemokine C-X-C motif ligand 13*, Marra et al., 2010).

Diagnosi di neurosifilide

Si basa essenzialmente sui test bioumorali specifici e sull'esame del liquor. Quest'ultimo è fondamentale non solo a scopo diagnostico, ma anche per verificare lo stato di attività dell'infezione nel SNC (Tab. 3).

Tabella 3. Diagnosi bioumorale di neurosifilide.

Positività dell'FTA-ABS o del MHA-TP sierici con 1 o più delle seguenti alterazioni liquorali:
• ≥ 5 globuli bianchi/mm^3
• > 50 mg/100 ml di proteine
• positività della VDRL
N.B. I test treponemici su liquor risultano utili solo se negativi per una diagnosi di esclusione

Salvo rarissime eccezioni, la negatività dell'FTA-ABS su siero esclude qualsiasi tipo di sifilide, neurosifilide inclusa, mentre lo stesso test, essendo essenzialmente qualitativo, non si presta a valutare l'attività o meno dell'infezione.

Nei soggetti sierologicamente VDRL ed FTA-ABS positivi, indipendentemente dal loro stato neurologico, una pleiocitosi liquorale o un'iperproteinorrachia suggeriscono una neurosifilide attiva, anche se la VDRL liquorale è negativa, e indicano l'opportunità di una antibioterapia.

Il controllo liquorale, oltre ad essere formalmente indicato in tutti i soggetti sieropositivi per infezione da *T.p.* o per verificare l'efficacia del trattamento antibiotico in ogni stadio dell'infezione, è ancora più utile nelle persone ad alto rischio di comorbidità da HIV.

Terapia

Il trattamento antibiotico dev'essere effettuato a dosi tali da raggiungere nel SNC concentrazioni treponemicide e dev'essere adeguatamente protratto per ottenere un completo controllo dell'infezione.

Lo stato clinico e liquorale del soggetto dev'essere poi monitorato per 1-2 anni per controllare l'efficacia della terapia e l'occorrenza di eventuali ricadute.

Nella neurosifilide asintomatica lo scopo del trattamento è quello di eliminare l'eventualità di un peggioramento a distanza di tempo, e di negativizzare i segni liquorali deponenti per un'infezione in atto.

Nei casi sintomatici, la terapia antibiotica mira ad arrestare l'evoluzione dell'infezione e possibilmente farne regredire i sintomi e segni, anche se negli stadi avanzati ciò è raramente possibile.

Penicillina G sodica – Rimane ancor oggi l'antibiotico di prima scelta per tutte le forme di sifilide e di neurosifilide, considerando che non sono noti casi di resistenza treponemica alla penicillina. Ogni forma di neurosifilide richiede l'infusione i.v. lenta di Penicillina G sodica (3-4 milioni ogni 4 h per un totale di 18-24 milioni U.I. al giorno per 14 giorni), che in tal modo permettono di raggiungere stabilmente concentrazioni liquorali treponemicide (0,03 U.I./ml). Data l'epilettogenicità della penicillina a dosi così alte, il rischio intrinseco di crisi o stato di male epilettico generalizzato dev'essere sempre attentamente valutato, ed eventualmente contrastato mediante uso tattico di farmaci antiepilettici GABAergici (fenobarbital, BDZ).

In caso di documentata allergia alla penicillina esistono due alternative: 1) una previa desensibilizzazione in ambiente di terapia intensiva e 2) l'impiego di antibiotici non β-lattamici per via orale, in particolare le tetracicline. Fra esse, la *doxiciclina* è da preferirsi per la sua discreta distribuzione nel SNC (200 mg x 2/die per 10 giorni, 3 cicli), seguita da *minociclina* (100 mg x 2 / die per 14 gg al mese per 9 mesi), e *tetraciclina* (500 mg x 4/die, per almeno 3 settimane). Sono stati proposti anche il *cloramfenicolo* e il *ceftriaxone*, il cui uso nei soggetti HIV positivi ha dato risultati sovrapponibili a quelli della penicillina. Al contrario, l'*eritromicina*, in passato considerata valida alternativa alla terapia penicillinica, può causare fallimenti terapeutici.

La valutazione dell'efficacia terapeutica si basa sul miglioramento dei parametri liquorali, che è necessario controllare ogni 6 mesi per almeno 2 anni, fino alla normalizzazione della ipercitosi e della iperproteinorrachia. La VDRL può dimostrare una riduzione del titolo, ma restare positiva anche a lungo, considerando che la sintesi intratecale di IgG o IgM può perdurare anche per vari anni dopo la fine del trattamento.

Reazione di Jarisch-Herxheimer – È un'evenienza non infrequente e talvolta anche drammatica che insorge acutamente dopo la prima o seconda dose di antibiotico manifestandosi con febbre elevata, mialgie intense, vasodilatazione ed ipotensione. Non va confusa con un fenomeno allergico, essendo causata dalla liberazione massiva di pirogeni dai treponemi lisati. Insorge più frequentemente all'inizio del trattamento di una sifilide secondaria, dura circa 12-24 ore e poi s'esaurisce spontaneamente. spontaneamente.

Il soggetto va informato su questa possibile complicanza della terapia antibiotica, che soprattutto nelle persone defedate dovrebbe essere prevenuta mediante un breve trattamento corticosteroideo ed antistaminico prima dell'inizio della terapia antibiotica, che fra l'altro potrebbe servire anche a riattivare le forme treponemiche eventualmente dormienti rendendole più sensibili all'azione battericida della penicillina.

Nel controllo a distanza sono valutati i seguenti parametri liquorali di efficacia: 1) normalizzazione del conteggio cellulare; 2) normalizzazione delle proteine; 3) negativizzazione o sostanziale riduzione del titolo di positività della VDRL.

In ogni caso, i dati di laboratorio devono essere integrati da quelli clinici neurologici. Se il numero delle cellule liquorali non si normalizza dopo 6-9 mesi, o se compaiono nuovi segni clinici di neurosifilide, si rende necessario un nuovo trattamento antibiotico. Le stesse regole si applicano ai soggetti HIV positivi.

MALATTIA DI LYME E NEUROBORRELIOSI

La malattia di Lyme (LD, *Lyme disease*) è una antropozoonosi da spirochete del gruppo *Borrelia burgdorferi* ospitate in vari serbatoi animali (roditori, ungulati) e trasmesse all'uomo per via ematogena attraverso il morso delle loro zecche quali vettori.

Il nome della malattia deriva dalla città del Connecticut (USA) dove fu originariamente descritta come artropatia epidemica dei bambini e degli adulti preceduta da un eritema migrante con presenza di crioglobuline e complessi immuni circolanti (Steere et al. 1977a-b).

La malattia colpisce in stadi successivi cute, articolazioni e sistema nervoso, configurando il quadro della neuroborreliosi (LNB*, Lyme NeuroBorreliosis*) (Steere, 2001; Pachner e Steiner, 2007; Stanek et al., 2012) (Tab. 1).

La trasmissione della malattia dal morso di zecche fu suggerita da forti analogie con l'eritema cronico migrante descritto nel 1909 in Svezia e la meningo-radicolite linfocitaria con paralisi craniali descritta nel 1941 in Germania (von Bannwarth, 1941), e poi confermata dall'identificazione nell'area di Lyme della zecca *Ixodes scapularis* (*dammin*i), simile a quella nord-europea, quale vettore della Borrelia causale della malattia, denominata *Brurgdorferi* dal nome del suo scopritore (Burgdorfer et al., 1982).

Pochi anni dopo, la malattia fu descritta anche in Italia (Crovato et al. 1985), e le sue caratteristiche e distribuzione studiate estensivamente sia in USA che in Europa (v. Halperin, 2014 e 2018).

Epidemiologia

La borreliosi è la più comune malattia trasmessa da zecche nelle aree temperate Nordamericane atlantiche (*Ixodes scapularis*) pacifiche (*Ixodes pacficus*), Europee centrali e nord-mediterranee (*Ixodes ricinus* e, a macchia, *Dermocentor reticulatus*) ed Euro-Asiatiche (*Ixodes ricinus e persulcatus*), e la sua epidemiologia varia ampiamente in rapporto alla distribuzione e alla densità geografica dei vettori e dei mammiferi ospiti dell'agente causale in rapporto alla densità della popolazione.

Le stime di incidenza della malattia variano ampiamente a seconda di come sono calcolate: in Usa e Germania, l'incidenza calcolata in base a dati assicurativi è pari a 100-300 casi su 100.000, mentre quella riportata dai dati di sorveglianza sanitaria è 10 volte inferiore, verosimilmente per errori di codifica o diagnosi nel primo caso e per mancate segnalazioni nel secondo.

L'incidenza, inoltre, varia sensibilmente anche nel tempo, sia fra Nazioni di uno stesso continente, sia fra Regioni di una stessa Nazione, per la mancanza di un sistema omogeneo di sorveglianza che inglobi: 1) la densità territoriale delle zecche e degli ospiti infetti; 2) le segnalazioni dei morsi da zecca e dei casi di eritema migrante o di neuroborreliosi e 3) metodi standard di sierodiagnosi dotati di alta sensibilità e specificità, per evitare eventuali negatività nelle forme immediatamente trattate con antibiotici.

In Germania, la sieroprevalenza su soggetti sani nel periodo 2008-2011 è risultata 5,8% nelle femmine e 13% nei maschi, con massimo rischio d'infezione da Borrelia dopo i 60 annni (Wilking et al., 2015).

Tabella 1. Manifestazioni cliniche della Neuroborreliosi in America ed in Europa.

Caratteristiche cliniche e paracliniche	**America**: *B. burgdorferi*, *mayonii*	**Europa**: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. mayonii*, *B. bavariensis, B. spielmanii*, *B. afzelii*
Patologia nervosa	< 10%	> 35%
Eritema migrante	frequente	meno frequente
Radicoliti dolorose	< 10%	> 50%
Esordio con meningite linfomonocitaria	frequente	meno frequente
Neuropatie craniali uni/bilaterali o ricorrenti	VII nervo (raramente altri)	VII nervo (non rari altri)
Manifestazioni cutanee croniche	assenti	non infrequenti
Associazione con artrite di Lyme	comune	molto rara
Encefalo-mieloradicoliti croniche	molto rare (< 0,1%)	inusuali (< 3%)
Sintesi intratecale di IgG specifiche	infrequente	comune (> 50%)
		(modificata da Pachner e Steiner, 2007)

In Italia, la presenza endemica di zecche infette riguarda quasi l'intero territorio, ma soprattutto le regioni del centro-nord, con prevalenza di malattia crescente in concomitanza delle variazioni climatiche stagionali e dello sviluppo dell'artropode, massima in primavera-estate (85%, ninfe; in autunno: 15%, adulto) coincidente con l'aumento delle attività ricreative all'aperto (prati, boschi) senza adeguate protezioni. Il rischio d'infezione è connesso essenzialmente alle ninfe, che in mancanza di altri ospiti animali si attaccano all'uomo per svilupparsi.

Eziopatogenesi

L'agente patogeno della malattia di Lyme è una spirocheta allungata irregolarmente elicoidale (diametro 0,8-0,25 µm) e meno mobili del *T. pallidum*, appartenente a una delle 21 genospecie fra le 52 descritte, incluse nel sottogruppo *Borrelia burgdorferi* in senso lato (*B.b. s.l.*).

In Europa, le varietà patogene più comuni sono sei: *B. burgdorferi* in senso stretto (s.s.), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis* e *B. mayonii*, in USA solo *B. burgdorferi* e *B. mayonii*.

Nelle regioni endemiche il tasso d'infestazione delle zecche varia dal 5 al 50%. Non tutti i soggetti punti da zecche sviluppano la malattia (la sua rimozione completa entro un massimo di 24-36 ore può prevenire il contagio) e circa il 50% dei soggetti con una sieroconversione non presenta alcun sintomo.

Nella zona di Lyme gli anticorpi anti-*B.b.* sono presenti nel 4% della popolazione. Chiunque frequenti una zona dove la malattia è endemica è esposto al contagio. La malattia interessa ogni età, senza differenza fra sessi. I possessori di animali domestici abituati a vivere anche fuori casa sono considerati a maggior rischio di infezione.

Le manifestazioni della malattia di Lyme sono correlate al ceppo infettante. In Europa, l'eritema migrante e l'acrodermatite cronica atrofizzante sono associate a *B. afzelii*, mentre la *B. burgdorferi s.s*. e le altre sottospecie (*garinii*, *bavariensis*, *mayonii*) causano artrite e neuroborreliosi, con un neurotropismo della *B.b, s.s.* maggiore in Europa rispetto agli USA. La patogenesi riconosce due meccanismi interconnessi.

Invasione del sistema nervoso – Analogamente al *T. pallidum*, anche la *Borrelia* tende ad invadere il SNC, ed oltre ad essere stata identificata in diversi tessuti e organi del corpo (sangue, cute, occhi, liquido sinoviale, miocardio) la sua presenza in biopsie cerebrali e nel liquor dei soggetti affetti appare compatibile con sua azione citopatogena diretta nel parenchima nervoso, nelle meningi e nelle radici spinali.

Danno imunomediato – La difficoltà nell'isolare la *Borrelia* patogena nei soggetti infettati, la frequenza della reazione di Jarisch-Herxheimer dopo l'inizio della terapia antibiotica e la sintomatologia polimorfa nonostante il piccolo numero di spirochete usualmente presenti nel materiale biologico umano depongono per l'occorrenza di un danno infiammatorio determinato dalla risposta immunitaria dell'ospite.

L'infiammazione è causata dall'accumulo di immunocomplessi fra antigeni della spirocheta, IgM e IgG anti- *B.b* e frazioni di complemento e alla liberazione di lipopolisaccaridi della parete cellulare della *B.b.* che attivano le cellule reattive (neutrofili, linfociti, macrofagi) e liberano nei tessuti metalloproteasi, citochine proinfiammatorie (IL-1) e TNF-α.

Ne conseguono febbre, eritema migrante, algie articolari e, meno frequentemente, vasculiti che possono esprimersi con episodi cerebrovascolari ischemici, specie vertebrobasilari (Topakian et al. 2007), neuropatie ischemiche e, meno frequentemente, cardiopatie.

Sintomatologia

Si distinguono tre stadi, anche se spesso tendono a sovrapporsi nelle loro manifestazioni precoci.

Primo stadio – Inizia con un eritema in sede di morsicatura che nel giro di 3-30 giorni s'allarga ad anello sulla cute (almeno 5 cm di diametro) e può essere accompagnato da cefalea, rigidità nucale e artromialgie, per poi regredire in qualche settimana.

Nel 25-50% dei casi possono comparire altre aree eritematose isolate riferibili a una diffusione ematogena delle spirochete con formazione di ulteriori nidi cutane localizzati. L'eritema può anche mancare e la sintomatologia limitarsi a un quadro simil-influenzale (febbre, mialgie, dolori al rachide, cefalea). L'esame del liquor è usualmente normale, ma talvolta può rivelare una pleiocitosi transitoria con presenza di almeno due su tre IgM specifiche intratecali (23-39-41 kDA).

Secondo stadio – Coincide con il periodo di diffusione ematogena della Borrelia, manifestandosi generalmente diverse settimane dopo l'eritema migrante con artromialgie, disturbi cardiaci transitori (pericardite, blocchi atrioventricolari di diverso grado, turbe del ritmo), e con le manifestazioni neurologiche descritte di seguito.

Meningite e meningoradicolite linfocitaria (s. di Bannwarth). Un coinvolgimento meningeo è quasi sempre presente. Può rimanere asintomatico o esprimersi con: 1) una sindrome meningea febbrile di modesta entità perdurante 30-60 giorni, e/o 2) una meningoradicolite linfocitaria caratterizzata da dolori a distribuzione radicolare, prevalentemente nel territorio della morsicatura, a cui possono associarsi neuropatie acute, craniali e/o spinali (sindrome di Bannwarth).

L'esame liquorale dimostra una pleiocitosi linfo-monocitaria con iperproteinorrachia e dopo 4-6 settimane, presenza di almeno 5 fra 10 bande oligoclonali IgG specifiche intratecali (18-23-28-31-39-41-45-58-66-93 kDa).

Neuropatie periferiche. Oltre al coinvolgimento radicolare, comprendono quadri multineuropatici a insorgenza acuta nel 50% dei casi in concomitanza della sindrome meningea e sono riferibili a danno infiammatorio infiltrativo perivascolare, epineurale e assonale multifocale.

Nell'80% dei casi sono coinvolti i nervi cranici, tipicamente il VII (paralisi facciali unilaterali o bilaterali nel 25% dei casi, talora asimmetriche e ricorrenti); meno frequentemente colpiti sono i nervi oculomotori III, IV, VI (diplopia), il V (ipoestesia/dolore facciale), il nervo VIII (ipoacusia/vertigini), il nervo ottico (perdita del visus) e i nervi IX-X-XI-XII (disfonia, disfagia).

Possono essere coinvolti in varia associazione multineuropatica anche i plessi (o loro porzioni) e i relativi rami tronculari periferici.

Terzo stadio – Si sviluppa nel giro di qualche mese nel 70% circa dei soggetti non trattati, ed è caratterizzato da artropatie infiammatorie delle grandi articolazioni perduranti settimane e a carattere ricorrente, favorite dalla presenza degli antigeni HLA-DR4 o HLA-DR2, e da un coinvolgimento del SNC e del SNP che può esprimersi con quadri encefalopatici cronici, encefalomieliti acute o neuropatie periferiche, più raramente con vasculiti cerebrali e miositi (talora in associazione a cheratiti e a cardiomiopatie dilatative).

Encefalopatia. Esordisce con una marcata astenia, turbe del sonno, segni cerebello-piramidali (sindrome atasso-spastica) e di deterioramento cognitivo che in mancanza di una tempestiva antibioterapia evolvono in un quadro demenziale in cui l'esame liquorale può risultare anche normale. Le indagini bioumorali, la valutazione neuropsicologica e l'EEG sono pertanto essenziali per identificare questa forma di demenza curabile.

Encefalomieliti. Si manifestano con crisi epilettiche, emiparesi, afasia, atassia, e segni deficitari midollari (paraparesi e/o ipoanestesia agli arti inferiori e tronco con livello toraco-addominale, turbe sfinteriche).

La RM dimostra multiple aree iperintense a livello periventricolare e/o midollare, da discriminare da quadri demielinizzanti con remissioni/ricadute (sclerosi multipla, neuromielite ottica) mediante test liquorali specifici.

Sindrome post-borreliosica

Si tratta di un esito non infrequente ma oggi piuttosto contestato della malattia di Lyme trattata con antibiotici. Si manifesta con eccessiva affaticabilità, stanchezza a riposo, algie muscolari diffuse, difficoltà alla concentrazione e allo svolgimento delle normali attività, insonnia, ansia e depressione che tendono a perdurare nel tempo configurando una sindrome simile alla fibromialgia.

L'origine della sindrome post-borreliosica è rimasta sfuggente ed ha perciò stimolato varie ipotesi, fra cui la presenza in circolo di citochine proinfiammatorie, un'aumentata sintesi di acido chinolinico (potente metabolita eccitotossico) quale conseguenza dell'attivazione immunitaria, e l'esistenza di una sofferenza cronica del SNC sostenuta dalla sopravvivenza nel parenchima nervoso di forme atipiche o cistiche di B.b. dormienti e poco sensibili agli antibiotici, incapaci di causare manifestazioni neurologiche focali (Sapi et al., 2011; Lantos et al., 2014). La positività dei test anticorpali non è dirimente, rimanendo il tasso IgG stabilmente elevato.

Un'ipotesi alternativa è quella psicogena, basata sulla dissociazione fra disturbi cognitivi e mnesici, sulla presenza di sintomi depressivi, sulla normalità della valutazione neuropsicologica e sull'assenza di segni clinici, neuroradiologici e liquorali deponenti per un'encefalopatia borreliosica attiva.

Ulteriori cicli di antibioterapia sono attualmente sconsigliati, poiché non risolutivi e intrinsecamente gravati da una varietà di rischi anche gravi . È sperabile che nuove evidenze biologiche e cliniche sulle neurospirochetosi, e in particolare sulle forme atipiche delle spirochete, portino risposte all'ipotesi psicogena, a cui regolarmente si ricorre quando le altre attendono ancora conferme definitive.

Diagnosi

È suggerita dall'anamnesi e dalla sintomatologia clinica, ma va comunque confermata dai reperti bioumorali.

Nel sospetto di una neuroborreliosi, va effettuato l'esame del liquor, che nel secondo stadio dell'infezione rivela pleiocitosi linfomonocitaia (20-500 elementi/mmc), normo o iperproteinorrachia, normo o ipoglicorrachia e presenza di bande oligoclonali specifiche, il cui significato acquisisce significato solo in confronto ad un parallelo reperto plasmatico (Tab. 2).

In particolare, la presenza di almeno 2 su 3 bande IgM e 5 su 10 bande IgG specifiche anti-*B.b.* e il rispettivo rapporto siero/liquor permettono di stabilire se esiste un danno di barriera o una produzione anticorpale intratecale suggestiva per un coinvolgimento meningeo (bande IgG specifiche liquorali >> IgG sieriche o più raramente solo liquorali).

Poiché la titolazione anticorpale con test ELISA comporta il rischio di false positività, specie in presenza di altre patologie infiammatorie, i risultati richiedono conferma mediante immunoelettroforesi (Western blot), la cui maggiore sensibilità e specificità, peraltro, non mette al riparo da false negatività.

Anche la ricerca su liquor del DNA della *B.b.* mediante PCR può risultare negativa, senza tuttavia escludere la diagnosi di neuroborreliosi, poiché la *B.b.* è più facilmente rintracciabile nei tessuti anziché nei liquidi biologici.

Tabella 2. Criteri clinici e bioumorali per la diagnosi di neuroborreliosi.

Interessamento del SNC/SNP in presenza di almeno uno dei seguenti parametri: • morsicatura da zecca e tipico eritema migrante anamnestici • eritema migrante e coinvolgimento caratteristico di altri organi o apparati • aumento delle IgM e IgG anti-*B.b*. sieriche e liquorali o soltanto liquorali, con pleiocitosi linfomonocitaria • sieroconversione o aumento di 4 volte delle IgG anti-*B.b*. in campioni seriati in fase acuta ed a distanza di qualche mese • nuovi test: titolazione liquorale della chemokina CXCL13 (*cutoff*: 250 pg/mL); dosaggio IgG anti-epitopo C6 del peptide lipoproteico VlsE
(adattato da Mygland et al., 2010; Halperin, 2018)

Va notato, infine, che l'antibioterapia non modifica il titolo liquorale di IgG anti-*B.b*., che si mantiene elevato per anni senza necessariamente indicare attività di malattia (anche se può aumentare in caso di ricadute) e viceversa, vi è un certo rischio di false negatività se l'esame liquorale è stato effettuato subito dopo l'esordio di una neuroborreliosi.

Molto promettente si è rivelato il dosaggio della chemochina CXCL13, chemoattrattiva per i linfociti B e alcuni linfociti T dotati del rispettivo recettore CXCR5.

CXCL13 è intensamente espressa nei muscoli, cuore, SNC e in altri organi di primati sperimentalmente infettati da *B.b*., e aumenta selettivamente nel liquor dei soggetti con neuroborreliosi, costituendo un marker dotato di alta sensibilità (86%) e specificità (96%). Inoltre, la quasi perfetta correlazione fra livelli di mRNA di CXCL13 e carico infettante di borrelie e la rapida normalizzazione liquorale di CXCL13 dopo solo 2 settimane di antibioterapia qualificano il suo dosaggio sia come marker dell'infezione, sia come marker di risposta al trattamento (Schmidt et al. 2011; Koedel et al., 2017).

Altrettanto promettente è la titolazione IgG anti-epitopo C6 del frammento altamente conservato della lipoproteina VlsE (v. Halperin, 2018).

Terapia

Nonostante il rischio di sviluppare un'infezione dopo una puntura di zecca sia inferiore all'1%, e l'impiego abituale degli antibiotici non sia usualmente indicato, il trattamento antibiotico iniziato subito durante il primo stadio riduce le complicanze neurologiche, cardiache ed artritiche.

In ogni caso è sempre necessario controllare per almeno un mese l'eventuale comparsa di febbre (> 38°C) o di tipico eritema migrante nella sede di morsicatura.

La scelta dell'antibiotico varia in rapporto alla fase dell'infezione, all'età del soggetto, alla sintomatologia e alle eventuali incompatibilità individuali (allergie, reazioni avverse), seguendo lo schema illustrato nella Tab. 3.

Nelle fasi precoci (stadio 1 e 2) il farmaco di prima scelta è la doxiciclina, per la sua penetrabilità nel SNC e la sua prolungata durata d'azione; alternativamente la tetraciclina (150 mg × 4 per via orale per 14 giorni). Nella meningite da *B.b*. la doxiciclina per os risulta efficace come il ceftriaxone i.v.

Nei bambini di età < 8 anni, durante la gravidanza e l'allattamento le tetracicline sono controindicate e possono essere efficacemente sostituite dal'amoxicillina.

Il ceftriaxone, o in alternativa la penicillina G, sono indicati nelle forme più gravi e nelle complicanze delle forme tardive con interessamento del sistema nervoso e nel blocco atrioventricolare di III grado.

Nel 15% circa dei soggetti, dopo poche ore dalla prima dose di antibiotico, si manifesta acutamente una reazione di Jarisch-Herxheimer identica a quella che può insorgere all'inizio dell'antibioterapia nella sifilide, per cui valgono le stesse precauzioni e raccomandazioni.

Il trattamento antibiotico, da protrarre per 2-4 settimane, è tanto più efficace quanto più precocemente iniziato, portando solitamente a un rapido miglioramento clinico e alla scomparsa della sintomatologia, la cui persistenza parziale o la sua ricorrenza con significativo e persistente aumento del titolo anticorpale, impongono l'effettuazione di un nuovo ciclo di terapia.

Tabella 3. Terapia antibiotica della malattia di Lyme e della neuroborreliosi.

Terapia i.v.(casi più gravi)	**Adulti**	**Bambini (>8 anni)**
• Ceftriaxone	2 g i.v./die	50–75 mg /kg i.v./die
• Cefotaxima	2 g i.v. ogni 8 ore	150–200 mg/kg i.v./die suddivisi in 3 dosi
• Penicillina G[1]	3–4 mil. U.I. i.v. ogni 4 ore	200.000–400.000 U.I./kg/die suddivisi in 6 dosi
Terapia p.o.		
• Doxiciclina[2]	100–200 mg p.o. x2/die	2 mg/kg/die p.o. x2/die (non superare mai le dosi dell'adulto)
Possibili alternative[3]		
• Amoxicillina • Cefuroxima axetile	500 mg p.o x 3/die 500 mg p.o x 3/die	50 mg/kg p.o /die suddivisi in 3 dosi 30 mg/kg p.o./die suddivisi in 2 dosi
Il trattamento deve durare non più di 2-4 settimane. [1]Dosaggio ridotto nell'insufficienza renale. [2]Controindicata nei bambini < 8 anni, in gravidanza ed allattamento. [3]L'uso estensivo di amoxicillina e cefuxima axetile nella borreliosi non nervosa infantile non è seguito da neuroborreliosi, indicando che questi antibiotici sono altamente efficaci (adattato da Mygland et al., 2010; Halperin, 2018).		

Nella sindrome post-borreliosica l'antibioterapia protratta non è risolutiva ed è quindi ingiustificata, potendo indurre antibioresistenza con rischio di gravi complicanze infettive. È quindi consigliabile limitarsi a un trattamento sintomatico.

L'eventuale associazione di corticosteroidi appare controindicata da evidenze cliniche e sperimentali deponenti per un consistente rischio di peggioramenti o di maggior incidenza di esiti deficitari significativi.

Riferimenti bibliografici

Burgdorfer, W., Barbour, A. G., Hayes, S. F., et al. (1982). Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science, 216(4552), 1317-1319.

Burke, J. M., & Schaberg, D. R. (1985). Neurosyphilis in the antibiotic era. Neurology, 35(9), 1368-1371.

Cadavid, D. (2010). Spirochetal infections. In K. E. Roos & A. R. Tunkel (Eds.), Bacterial infections of the Central Nervous System (1 ed., Eds: M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 96, Chpt. 12, pp. 179-219). Amsterdam, New York: Elsevier.

Clyne, B., & Jerrard, D. A. (2000). Syphilis testing. J Emerg Med, 18(3), 361-367.

Crovato, F., Nazzari, G., Fumarola, D., et al. (1985). Lyme disease in Italy: first reported case. Ann Rheum Dis, 44(8), 570-571.

Doris, J. P., Saha, K., Jones, N. P., et al. (2006). Ocular syphilis: the new epidemic. Eye (Lond), 20(6), 703-705.

Duchenne, G. B. (1858). De l'ataxie locomotrice progressive. Archives générales de médecine (Paris), 5 sér., 12: 641-652; 13: 36-62, 158-1881, 417-451.

Halperin, J. J. (2014). Nervous system Lyme disease. In J. Biller & J. M. Ferro (Eds.), Neurologic Aspects of Systemic Disease, Part III (1 ed., Eds: M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 121, Chpt. 99, pp. 1473-1483). Amsterdam, New York: Elsevier.

Halperin, J. J. (2018). Diagnosis and management of Lyme neuroborreliosis. Expert Rev Anti Infect Ther, 16(1), 5-11.

Hooshmand, H., Escobar, M. R., & Kopf, S. W. (1972). Neurosyphilis. A study of 241 patients. Jama, 219(6), 726-729.

Koedel, U., & Pfister, H. W. (2017). Lyme neuroborreliosis. Curr Opin Infect Dis, 30(1), 101-107.

Lantos, P. M., Auwaerter, P. G., & Wormser, G. P. (2014). A systematic review of Borrelia burgdorferi morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. Clin Infect Dis, 58(5), 663-671.

MacDonald, A. B. (2006). Spirochetal cyst forms in neurodegenerative disorders,...hiding in plain sight. Med Hypotheses, 67(4), 819-832.

Mahoney, J. F., Arnold, R. C., & Harris, A. (1943). Penicillin Treatment of Early Syphilis-A Preliminary Report. Am J Public Health Nations Health, 33(12), 1387-1391.

Marra, C. M., Tantalo, L. C., Sahi, S. K., et al. (2010). CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. Sex Transm Dis, 37(5), 283-287.

Miklossy, J., Kasas, S., Zurn, A. D., et al. (2008). Persisting atypical and cystic forms of Borrelia burgdorferi and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation, 5, 40.

Musher, D. M., Hamill, R. J., & Baughn, R. E. (1990). Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. Ann Intern Med, 113(11), 872-881.

Mygland, A., Ljostad, U., Fingerle, V., et al. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol, 17*(1), 8-16, e11-14.

Pachner, A. R., & Steiner, I. (2007). Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. Lancet Neurol, 6(6), 544-552.

Sapi, E., Kaur, N., Anyanwu, S., et al. (2011). Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi. Infect Drug Resist, 4, 97-113.

Schaudinn, F. R., & Hoffmann, E. (1905a). Über Spirochaeta pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl klin Wchnschr, 42, 673.

Schaudinn, F. R., & Hoffmann, E. (1905b). Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamtes (Berlin), 22, 527-534.

Schmidt, C., Plate, A., Angele, B., et al. (2011). A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. Neurology, 76(12), 1051-1058.

Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., et al. (2012). Lyme borreliosis. Lancet, 379(9814), 461-473.

Steere, A. C. (2001). Lyme disease. N Engl J Med, 345(2), 115-125.

Steere, A. C., Hardin, J. A., & Malawista, S. E. (1977a). Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. Science, 196(4294), 1121-1122.

Steere, A. C., Malawista, S. E., Hardin, J. A., et al. (1977b). Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. Ann Intern Med, 86(6), 685-698.

Timmermans, M., & Carr, J. (2004). Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(12), 1727-1730.

Topakian, R., Stieglbauer, K., & Aichner, F. T. (2007). Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind. Lancet Neurol, 6(9), 756-757; author reply 757.

von Bannwarth, A. (1941). Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und „Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem „Allergie und Nervensystem" in zwei Teilen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 113: 284(2), 284–376.

von Wassermann, A. P., Neisser, A., & Bruck, C. (1906). Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch Med Wochenschr, 32, 745-746.

Wilking, H., Fingerle, V., Klier, C., et al. (2015). Antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. Emerg Infect Dis, 21(1), 107-110.

Testi di riferimento

Crosby, A. W. (2003). The Columbian Exchange. Biological and Cultural Consequences of 1492. Westport, CT (USA): Praeger Pub.

Fracastoro, G. (1530a). Syphilis sive De morbo gallico. Verona: S. Nicolini da Sabbio.

Fracastoro, G. (1550a). De contagione, contagiosis morbis et eorum curatione. Lyon: I. Tornaesium et G. Garzeium.

Merrit, H. H., Adams, R. D., & Solomon, H. C. (1946). Neurosyphilis. New York: Oxford University Press.

Nonne, M. (1909). Syphilis und Nervensystem (Vol. 17). Berlin: Karger, 232.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE ASSOCIATE AD INFEZIONE HIV-1

A. De Maria

Il virus HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1)* è un retrovirus non oncogeno appartenente al genere Lentivirus della famiglia *Retroviridae*, che in Italia si ritiene infetti attualmente circa 150.000 persone.

I lentivirus comprendono cinque sierotipi a seconda della specie per la quale esprimono tropismo cellulare.

Oltre ai lentivrus umani e dei primati, sono noti lentivirus felini, ovini, equini e bovini. Tutti sono specie-specifici, dotati di lunghi periodi di latenza e di meccanismi di evasione dalle difese immunitarie del proprio ospite.

Caratteristica comune dei Lentivirus è la capacità di determinare infezione cellulare persistente (e dunque dell'ospite) e linfopenia e immunodepressione tali da permettere l'insorgenza di malattie o neoplasie "opportunistiche" e danneggiare organi ed apparati multipli, incluso il sistema nervoso.

Esistono due lentivirus umani, HIV-1 e HIV-2, distinti per le loro caratteristiche di organizzazione genomica, evoluzione filogenetica, distribuzione geografica e differente evolutività di malattia, più aggressiva per HIV-1, meno per HIV-2.

HIV-1

HIV-1 è formato da un nucleocapside e un pericapside lipoproteico esterno.

Il nucleocapside è costituito da un guscio di quattro proteine (p24, p17, p9, p7) che contengono due molecole di RNA virale genomico a singola elica e una transcriptasi inversa dotata di triplice attività (transcriptasi, RNAsi H, integrasi).

La membrana lipidica del pericapside è di origine cellulare e contiene - oltre a numerose proteine di origine cellulare "prese a prestito" nella fase di gemmazione dalle cellule infettate - due glicoproteine fondamentali per l'ingresso del virus nelle cellule, gp120 e gp41[1]: gp120, infatti, riconosce specificamente la molecola CD4 espressa su linfociti, monociti e microglia, mentre gp41, dopo la modificazione conformazionale di gp120 causata dal legame con CD4, riconosce specificamente un altro recettore cellulare largamente distribuito con funzione di recettore per le chemochine, il CCR5 ed il CXCR4.

La particolare distribuzione di questi due recettori segna chiaramente il tropismo di HIV per il sistema linfatico, per gli organi particolarmente ricchi in T-linfociti $CD4^+$ e per il SNC, nel quale la microglia rappresenta la cellula preferenzialmente infettata. La struttura delle particelle virali è rappresentata nella Fig 1.

Recentemente è stata proposta una nuova struttura recettoriale per HIV, che riconoscerebbe una molecola di integrina e favorirebbe il legame iniziale con la cellula, prima dell'intervento di gp120-CD4.

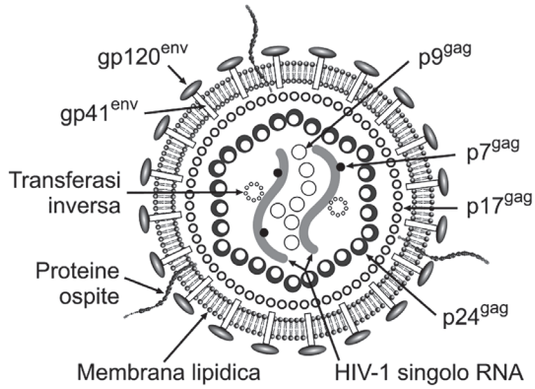


Fig. 1. Struttura schematica del virus HIV-1.

Struttura genomica dell'HIV-1 – Comune ad altri retrovirus, si differenzia per una organizzazione particolarmente sofisticata di alcuni segmenti genici con caratteristiche regolatorie. Infatti, mentre i retrovirus si basano sulla presenza di tre geni fondamentali (ENV, GAG, POL), HIV si è evoluto con una particolare ricchezza e complessità di organizzazione dei geni regolatori.

Il genoma conta circa 10.000 paia di basi (b.p.), e codifica per segmenti non trascritti con funzione di regolazione, per segmenti codificanti le proteine strutturali di HIV, e per segmenti codificanti fattori di regolazione della trascrizione. I segmenti non trascritti (LTR, *Long Terminal Repeat*) sono ai due estremi della molecola di RNA, hanno sequenza di ancoraggio per proteine sia di HIV che cellulari, in grado di regolare (aumentare) la trascrizione del virus.

Le proteine strutturali sono espresse da *ENV* (HIVenv, envelope) che codifica per gp120 e gp41 (glicoproteine del pericapside), e da alcune componenti del gene *GAG* (HIVgag), che codifica per le proteine del nucleocapside o *core*.

Le proteine regolatrici sono espresse dal gene *POL* (HIVpol) che codifica per la transcriptasi inversa, la proteasi, integrasi e RNAsi, e dai geni *VIF, VPU, VPR, TAT, REV, NEF.*

La funzione di tali geni è quella di accrescere la replicazione del genoma virale, facilitare l'esportazione nel

[1] così denominate per il proprio peso molecolare.

citoplasma dell'RNA regolatorio e bloccare vari meccanismi e fattori difensivi cellulari (ad es. le molecole CD3, CD4, HLA-DR) (Fig. 2).

Replicazione dell'HIV-1 – Il virus entra nella cellula tramite l'interazione gp120/gp41-CD4/CCR5 (o CXCR4), si spoglia del pericapside e del capside, retro-trascrive il proprio RNA a DNA con la molecola di transcriptasi inversa che si è portato dietro, trasloca nel nucleo dopo aver eliminato lo stampo di RNA (mediante la RNAsi H, che è una porzione dell'enzima factotum transcriptasi inversa), dove circolarizza i propri LTR in una forma episomica, oppure si integra nel DNA nucleare umano mediante l'integrasi.

A partire dalle sequenze integrate vengono poi sintetizzati gli RNA regolatori che aumentano la trascrizione, favoriscono l'emigrazione delle sequenza genomiche di HIV nel citoplasma dove avviene la sintesi delle proteine strutturali e della nuova transcriptasi inversa, come pure di nuove proteine regolatorie che tagliano il polipeptide unico di *GAG* nei segmenti necessari che compongono il nucleocapside in grado di assemblare l'RNA genomico e la transcriptasi inversa prima di gemmare dalla superficie cellulare in "zattere" lipidiche nelle quali vengono assemblate le glicoproteine di superficie gp120 e gp41 (Fig. 3).

Questo ciclo di replicazione avviene sotto lo stretto controllo regolatorio dell'HIV stesso e s'accompagna ad una manipolazione dell'attività cellulare inducendo regolazioni trascrizionali e di "fase cellulare" favorevoli alla replicazione virus. Gli studi mediante *microarray* dello stato di attivazione genica della cellula infettata da HIV-1 hanno dimostrato una notevole alterazione dello stato di attivazione genica.

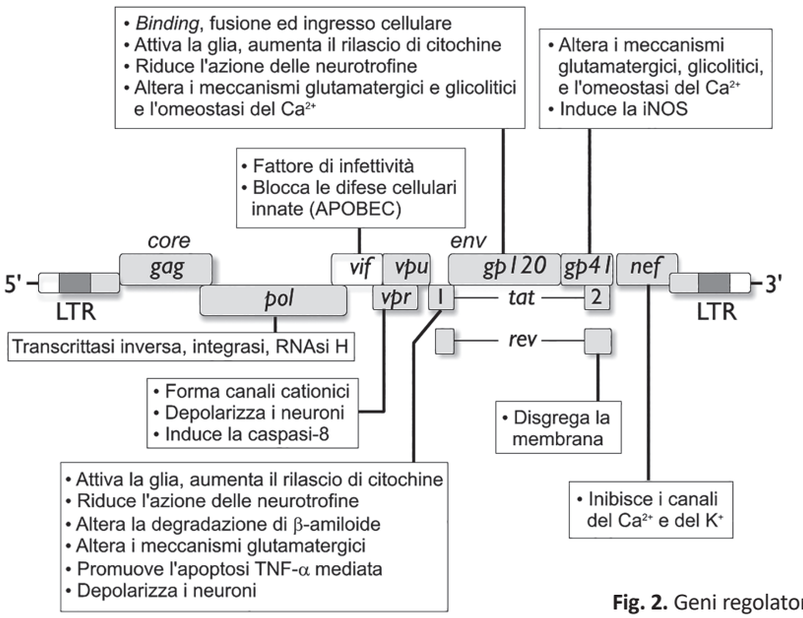


Fig. 2. Geni regolatori del virus HIV-1 e loro azione citotossica nel SNC.

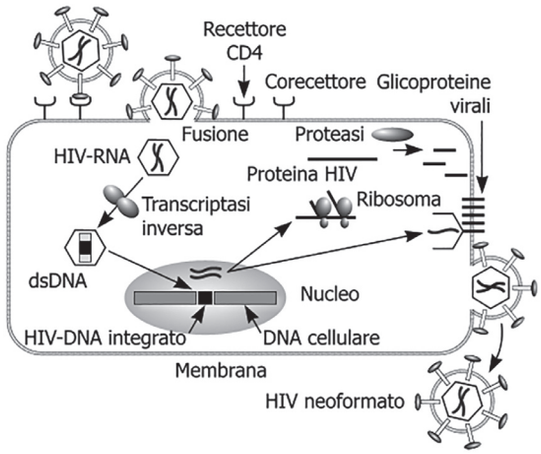


Fig. 3. Meccanismi di adesione, penetrazione, replicazione e liberazione extracellulare del virus HIV-1.

Un aspetto particolare, di enorme importanza per le implicazioni cliniche, è rappresentata dalle caratteristiche della transcriptasi inversa. Si tratta di una polimerasi promiscua ed infedele. Ha cioè capacità di accettare tRNA non corrispondenti alla necessità imposta dallo "stampo" del codice genetico (promiscua) e di inserirle nella catena nascente di RNA/DNA anche se non corrispondenti allo stampo stesso (infedele), essendo sprovvista di "correzione di bozza" (*proof-reading*) come ad esempio quella dei Poxvirus o delle cellule umane. Sono così inserite circa 1-3 mutazioni ogni 10K basi, quindi ad ogni ciclo di replicazione può essere introdotta una variazione aminoacidica se la sostituzione di una singola base porta a codificare per un aminoacido differente dall'originale.

Ciò determina la presenza contemporanea in ogni persona infetta di un ceppo virale non omogeneo, definito "quasispecie", in cui i singoli virioni non sono tutti uguali fra loro, ma differiscono per uno o più aminoacidi pur appartenendo allo stesso ceppo originario.

Acquisizione dell'HIV-1 – La penetrazione di virus libero o più frequentemente associato a cellule avviene tramite contatto mucoso (sessuale, ferita-mucosa, liquidi biologici mucosi), transcutaneo (ferite con taglienti contaminati da sangue o liquidi biologici), emotrasfusioni o infusioni di emoderivati infetti (Fattore VIII), oppure per via "verticale" o materno-fetale durante la gravidanza, il travaglio di parto o l'allattamento materno.

Bersagli cellulari e replicazione dell'HIV-1 – Sono rappresentati da tutte le cellule che esprimono CD4 ed anche CCR5 (il recettore cellulare per le chemochine MIP-1a, MIP-1b, e RANTES), oppure in alternativa CD4 e CXCR4 (il recettore per la chemochina SDF-1). Tale *set* recettoriale è espresso dai T-linfociti $CD4^+$, dai monociti e dalla microglia.

Anche le cellule dendritiche sono veicolo di legame e trasporto di HIV-1, attraverso un legame con DC-SIGN/ICAM-3. Il virus non infetta attivamente queste cellule, ma rimane ancorato alla loro superficie, cosicché, non appena esse sotto la spinta di stimoli antigenici tissutali maturano e migrano nei linfonodi, può essere presentato alle cellule $CD4^+$ come vero e proprio antigene.

Pertanto il virus utilizza con estrema precisione un meccanismo fondamentale di risposta immune per giungere al proprio bersaglio cellulare. L'infezione dei linfociti $CD4^+$ e dei monociti altera la normale funzione di queste cellule fino a distruggerle, sia attivandone alcuni meccanismi apoptotici, sia rendendole oggetto di una violenta risposta immune citopatica causata dall'intervento di cellule citotossiche (linfociti $CD8^+$, cellule NK) e dall'attivazione di meccanismi ADCC (*Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*) o di opsonizzazione.

ADCC ed opsonizzazione sono mediate da anticorpi anti-HIV (IgG) che si legano specificamente alle cellule infettate da HIV. Queste ultime possono così essere riconosciute ed eliminate da cellule dotate di recettore per la porzione Fc delle IgG (quali ad es. le cellule NK, granulociti, etc.).

I linfociti $CD4^+$ hanno attività di "coordinatore" o "direttore d'orchestra" della risposta adattiva, in quanto sono responsabili della produzione di citochine e di *"help"* a cellule $CD8^+$ e ai linfociti B per l'eliminazione rispettivamente di patogeni intracellulari ed extracellulari.

HIV replica preferenzialmente in cellule in fase di attivazione e replicazione, ed induce a sua volta attivazione del sistema immune, con produzione di citochine proinfiammatorie quali TNFa, IL-6, IL-8. La replicazione quindi avviene in modo più attivo in cellule $CD4^+$ che sono attivate in seguito alla presentazione di un antigene riconosciuto specificamente. È preferita la replicazione in T-linfociti $CD4^+$ Th1 rispetto ai Th2.

Ne consegue che altre infezioni facilitano la replicazione di HIV, con distruzione preferenziale dei linfociti Th1, conseguente perdita di capacità di controllo di alcune infezioni intracellulari ed ulteriore aumento della viremia in seguito all'attivazione immune. La velocità di distruzione di linfociti $CD4^+$ è elevata (circa 10^{10}/die) con rigenerazione quotidiana (Ho et al., 1995). Vengono prodotti anche numeri elevati di virioni (10^{10}/die).

Viremia HIV-1 e stato di malattia – Nelle fasi di stato di malattia vi è una stabilità solo apparente che si basa su un equilibrio dinamico di continua distruzione e rigenerazione giornaliera di linfociti $CD4^+$ e virioni HIV.

La risposta infiammatoria ed immune è particolarmente elevata durante la fase acuta, al punto che fino al 10% dei T-linfociti circolanti sono specifici per HIV-1 (100-1.000 volte > ad altre infezioni virali acute).

In corso di infezione insorgono non solo alterazioni funzionali dei T-linfociti $CD4^+$ e dei monociti infettati, ma anche altrettante profonde alterazioni funzionali e fenotipiche dei T-linfociti $CD8^+$, delle cellule NK, e dei linfociti B. I meccanismi che conducono a tale alterazione funzionale di tutti i compartimenti immunitari sono in parte riferibili all'attivazione indotta dal virus, in parte determinati da alcune proteine virali, ed in parte sono indiretti e non ancora completamente chiariti.

In corso di infezione acuta il virus replica attivamente come *quasispecie*, penetra in compartimenti tissutali incluso il SNC, ed induce una rapida riduzione acuta di linfociti $CD4^+$.

La risposta immune, con l'intervento in rapida sequenza temporale di cellule NK, linfociti $CD8^+$ e anticorpi (solo a volte neutralizzanti), controlla parzialmente la replicazione e permette una ripresa del numero di

linfociti CD4⁺ a livelli comunque sempre inferiori al normale.

Proprio in questa fase i soggetti manifestano sintomi di infezione acuta (nel 70-75% dei casi). I sintomi e segni possono essere misconosciuti o confusi con una sindrome virale acuta aspecifica. Oltre a febbre, linfadenopatia, astenia, mialgie possono essere presenti cefalea (espressione di meningite asettica transitoria in fase di invasione virale), *rash* cutaneo tenue al tronco ed arti (aspecifico, a volte non visto né riferito) e sintomi gastroenterici.

Nella Fig. 4 è illustrato schematicamente l'andamento della viremia, dei T-linfociti CD4⁺ e delle manifestazioni neurologiche durante le principali fasi dell'infezione, la cui fase acuta è seguita una fase cronica di replicazione virale parzialmente controllata dalla risposta immune.

Nella fase cronica scompare la sintomatologia della fase acuta (riconosciuta solo in una minoranza di casi), insorge una linfadenopatia generalizzata senza altri sintomi (latenza clinica) e si verifica giornalmente una distruzione e rigenerazione di T-linfociti CD4⁺ con distruzione virale e produzione di nuovi virioni, come indicato sopra. Per quanto la replicazione virale possa restare poco apparente, HIV è presente in elevatissime quantità nei linfonodi, nelle tonsille, nella milza e nelle altre strutture linfoidi (Pantaleo et al., 1993).

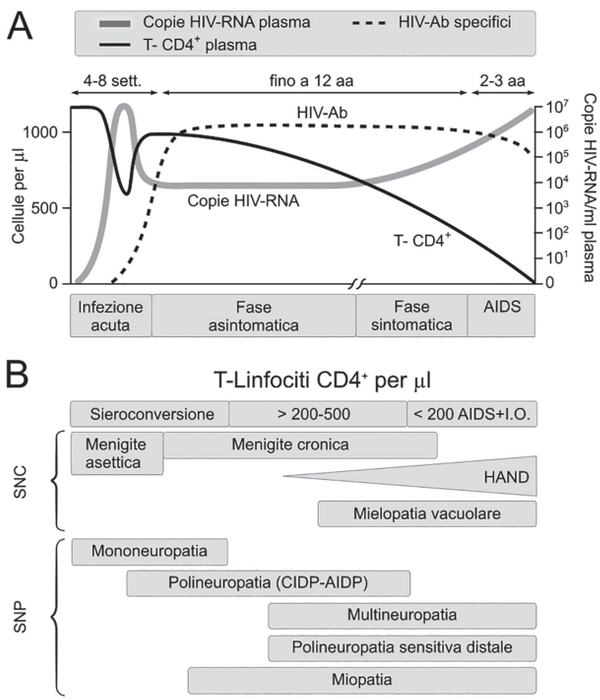


Fig. 4. Correlazione temporale fra aspetti biologici, clinici e neurologici in corso di infezione da HIV. A. Relazione fra stadi dell'infezione ed aspetti bioumorali. B. Relazione fra manifestazioni neurologiche centrali e periferiche e fasi di malattia. HIV-RNA: copie di RNA virale; CTL: linfociti citotossici; PBL: T-linfociti CD4+ periferici.

In questo periodo, i linfociti CD4⁺ del malato scendono sotto ai valori pre-infezione, ma rimangono ancora in limiti normali, per poi ridursi progressivamente per esaurimento della capacità di produzione timica e della competenza delle cellule staminali. Il numero assoluto (ed anche la percentuale) dei linfociti CD4⁺ correla a grandi linee con il livello di immunocompetenza.

Fino al 1996-1997, la mancanza di una terapia antiretrovirale efficace permetteva un'inesorabile progressione dell'infezione ed una riduzione dei CD4⁺ con velocità differenti a seconda dei casi. Nell'1-2% dei soggetti si assisteva e tuttora si assiste ad una mancata progressione dell'infezione con mantenimento della concentrazione di CD4⁺ sempre >500/µl per 8-20 anni, motivo per cui essi sono stati definiti *Long-term non progressors* (LTNP).

Nell'80% circa degli altri però, la malattia porta all'exitus nel giro di 10-12 anni dall'infezione acuta, meno frequentemente entro 3-5 anni (20%). Con l'abbassamento progressivo dei CD4⁺ la competenza immunitaria decresce ed iniziano a comparire astenia, sintomi aspecifici, febbricola, e successivamente, la sintomatologia associata a sindromi opportunistiche infettive o neoplastiche.

Sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS)

La progressiva immunodepressione causata dall'infezione HIV-1 conduce nel tempo (anni) all'AIDS, sindrome annunciata dalla comparsa di infezioni da riattivazione di patogeni in fase di latenza o da microrganismi usualmente non patogeni e neoplasie "opportunistiche", la cui occorrenza nei soggetti infettati da HIV-1 è enormemente maggiore rispetto al resto della popolazione immunocompetente.

Tali patologie insorgono usualmente in maniera isolata, più raramente in associazione o in rapida successione.

Esiste una lista accertata su base epidemiologica delle malattie infettive e neoplastiche indicative di AIDS che conducono a *exitus* (Tab. 1).

Il sistema di classificazione attualmente in vigore per l'infezione HIV dell'adulto risale al 1993 ed è tuttora valido. Esso prevede una classificazione dei malati in *3 fasce numeriche di linfociti CD4⁺* per definire il quadro immunologico (stadio 1: >500/µl, stadio 2: 200-499/µl, stadio 3: <200/µl) e di *3 fasce cliniche* (A: nessun sintomo; B: sintomi non di AIDS; C: malattie definenti AIDS), permettendo così di identificare 6 condizioni o "stadi CDC" (da A1 a C3) per ogni malato (Tab. 2). In

Tabella 1. Elenco delle condizioni definenti AIDS secondo i Centers for Disease Control USA.

Infezioni batteriche - Ricorrenti o multiple - Setticemia da Salmonella, ricorrente - Polmonite ricorrente
Infezioni micobatteriche - *M. avium* intracellulare, *M. kansasii*, forma atipica disseminata o extrapolmonare - *M. tuberculosis*, qualsiasi localizzazione - Altre specie, forme disseminate o extrapolmonari
Infezioni da miceti - Candidosi esofagea, tracheale, bronchiale o polmonare - Coccidioidomicosi, disseminata o extrapolmonare - Criptococcosi extrapolmonare
Infezioni da protozoi - Criptosporidiosi, cronica intestinale (>1 mese di durata) - Istoplasmosi, disseminata o extrapolmonare - Toxoplasmosi cerebrale - Leishmaniosi viscerale - *Pneumocystis jirovecii*, polmonite (ex-polmonite da P. carinii)
Infezioni virali - Cytomegalovirus (HCMV), malattia o retinite - HIV, encefalopatia HIV correlata - HSV, ulcere HSV croniche (>1 mese), HSV disseminato, bronchiale, polmonare o esofageo - JCV, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
Neoplasie - Sarcoma di Kaposi - Linfoma di Burkitt (o Burkitt-simile), immunoblastico, o cerebrale primitivo non-Hodgkin - Carcinoma cervicale, invasivo
Polmonite linfoide interstiziale
Wasting Syndrome

Tabella 2. Stadiazione CDC dell'infezione HIV in base al tasso di linfociti CD4+ e quadro clinico.

CD4$^+$ per µl	A. - Asintomatico	B. - Paucisintomatico	C. - Malattia definente AIDS
≥ 500	A1	B1	C1
200< …< 500	A2	B2	C2
≤ 200	A3	B3	C3

Nord America la classificazione è stata modificata nel 1995 annoverando come AIDS anche quanti avessero raggiunto lo stadio immunologico 3, al fine di poter offrire loro copertura assicurativa per cure intensive e costose indipendentemente dalla presenza di patologia specifica. In Europa la definizione differisce e resta come definito in precedenza e richiede la presenza di una patologia opportunistica.

Poiché la sintomatologia da infezione HIV è suscettibile di modificazioni o anche complicazioni sotto terapia antiretrovirale, appare indispensabile anticipare una sintetica descrizione dei vari tipi di terapia.

Trattamento antiretrovirale (ART, cART)

Va precisato che l'acronimo ART (Anti Retroviral Therapy) usato fino all'inizio degli anni '90 subì una trasformazione in HAART (*Highly Active* A*nti Retroviral Therapy*) in seguito all'introduzione di una seconda generazione di farmaci antiretrovirali ritenuti più efficaci dei precedenti, ma dato il numero crescente di associazioni possibili, il termine finì per diventare troppo vago e fu criticato, specie dopo l'introduzione dei moderni antiretrovirali usati in associazione, motivo che ha giustificato l'uso del nuovo acronimo cART (*Combined Antiretroviral Therapy*), che pur non essendo ancora diffuso come il precedente, ha però coinciso con una drastica modificazione della storia naturale dell'infezione. In questa sede, ART e cART saranno usati rispettivamente in senso generale e specifico.

Attualmente sono disponibili differenti classi di inibitori della replicazione di HIV, che agiscono su fasi differenti della replicazione virale.

Si distinguono varie classi di farmaci: inibitori dell'interazione co-recettoriale e dell'*entry* (EI), inibitori della fusione (FI), inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI), inibitori dell'integrasi virale (InI), inibitori della proteasi (PI). L'obiettivo della terapia è bloccare la replicazione del virus e la conseguente distruzione di cellule CD4$^+$ per ottenere una ricostituzione immune (o quanto meno una mancata progressione dell'infezione) in assenza di comparsa di mutazioni virali.

Se la terapia effettuata non inibisce la replicazione virale, ciò può indicare l'affioramento casuale e spontaneo di mutazioni HIV che conferiscono resistenza ad una o più classi dei farmaci somministrati, con conseguente ripresa della replicazione virale e della progressione del quadro da immunodeficienza. Ciò può dipendere sia da cause farmacocinetiche, legate al metabolismo individuale dei farmaci, che farmacodinamiche, per insufficiente trasporto nel SNC attraverso la barriera ematoencefalica, senza contare la possibilità di una scarsa aderenza del malato al trattamento farmacologico (*compliance*).

L'obiettivo principale, pertanto, è impedire la replicazione virale con farmaci in grado di raggiungere distretti farmacologicamente "difficili". Per ottenere questo risultato si somministrano almeno 3 farmaci antiretrovirali appartenenti (in genere) ad almeno 2 classi differenti. Ad esempio: 2NRTI$^+$1PI, 2NRTI$^+$1NNRTI. L'inizio tempestivo dell'ART modifica la storia naturale della malattia, ostacolandone la progressione ed evitando la comparsa di infezioni o neoplasie opportunistiche.

L'ART è gravata di effetti collaterali a breve termine a carico di numerosi organi ed apparati, quali fegato,

rene, midollo osseo, metabolismo osseo, SNC e SNP, e se protratto continuativamente, a lungo termine può causare effetti avversi sul metabolismo lipidico esercitando un'azione pro-aterogenetica (con ripercussioni sull'apparato cardiovascolare e renale), e causando anche una progressiva redistribuzione del grasso sottocutaneo (*lipoipertrofia* e *lipoatrofia*). I malati possono sviluppare accumuli adiposi sulle prime vertebre dorsali ("*buffalo hump"*), un'ipotrofia adiposa della bolla di Bichat e degli arti e un'adiposità centrale.

I malati, pertanto, possono manifestare il paradosso dell'HIV-1 "trattato efficacemente": un'infezione sconosciuta e nascosta alla società che diventa apparisce nte in seguito al trattamento, simulando una condizione di AIDS con deperimento organico proprio quando il virus è controllato e AIDS scongiurato.

Dopo la sua introduzione, la straordinaria efficacia dell'ART ha modificato drasticamente l'evoluzione della storia naturale dell'infezione da HIV. Quando il trattamento si dimostra efficace senza essere gravato da eventi avversi, come generalmente succede, la sopravvivenza dei malati aumenta fino ad attese di vita poco inferiori a quelle della popolazione non infetta.

Le infezioni e molti tumori opportunistici, quale il linfoma non-Hodgkin, hanno perciò subito una sensibile rarefazione, così come le micobatteriosi atipiche disseminate e le corioretiniti da CMV.

Anche la patologia nervosa da HIV ha subito una "patomorfosi" terapeutica, cioè una modificazione dell'aspetto di presentazione clinica delle manifestazioni di malattia, come illustrato di seguito.

Manifestazioni neurologiche da infezione HIV-1

Quanto indicato sopra fornisce un quadro generale della patogenesi ed evoluzione dell'infezione HIV, senza approfondire il tema del coinvolgimento neurologico e delle sue varie manifestazioni, che possono essere inquadrate in base a tre differenti criteri, eziopatogenetico, anatomo-clinico e temporale, proposti nelle Tab. 3-4-5. Va sottolineato che la pratica clinica questi schemi classificativi dovrebbero essere reciprocamente integrati fra loro per facilitare l'inquadramento diagnostico e fornire supporto per l'approccio terapeutico, anziché essere considerati alternativi l'uno all'altro.

Classificazione eziopatogenetica (Tab. 3) – Distingue la patologia neurologica HIV-correlata in quadri primitivi, causati dalla replicazione citolesiva dell'HIV o dalla risposta infiammatoria che ne consegue, e secondari, riferibili ad infezioni batteriche o virali o a neoplasie del sistema nervoso che insorgono come conseguenza dell'immunodepressione causata dalla malattia.

Tabella 3. Classificazione eziopatogenetica della patologia neurologica HIV-correlata.

Patologia neurologica primitiva (azione citolesiva diretta)
• Meningite asettica
• Sindromi cognitivo-motorie
• Encefalite
• Neuropatie periferiche
• Sindromi muscolo-scheletriche
Patologia neurologica secondaria (altre infezioni o neoplasie)
• Meningiti (luetica, criptococcica, tubercolare)
• Encefaliti diffuse (CMV, VZV, HSV, criptococco)
• Encefaliti focali
- Toxoplasmosi
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Criptococcoma
- Istoplasmosi
- Sifilide meningovascolare
- Tubercoloma
• Ascesso cerebrale
• Linfoma cerebrale primitivo
• Meningoradicolite da CMV
Patologia neurologica associata a terapia antiretrovirale
• Sindrome da immunoricostituzione (IRIS)
- CMV
- Criptococcosi
- Toxoplasmosi
- Tubercolosi
• Effetti collaterali neurologici dell'ART

In questo gruppo si annoverano la patologia da CMV, la patologia da JCV, la criptococcosi, la neurotoxoplasmosi, i linfomi cerebrali primitivi, ed altre patologie secondarie all'insorgere di AIDS.

Classificazione anatomo-clinica (Tab. 4) – Classifica i quadri neurologici HIV-correlati in base al distretto anatomico colpito, distinguendo meningiti, encefaliti, mieliti, patologia meningoradicolare, neuropatie periferiche e patologia muscolare.

Classificazione nosodromica (Tab. 5) – Valorizza la sequenza temporale d'esordio delle varie affezioni neurologiche HIV-correlate, permettendo di distinguere: 1) manifestazioni neurologiche *precoci*, come la meningite asettica che si manifesta durante l'infezione acuta primaria con una cefalea indicativa di un'invasione del SNC da parte di HIV; 2) manifestazioni durante il periodo di *latenza* clinica dell'infezione, come la meningite luetica ed i lievi sfumati disturbi cognitivi e 3) manifestazioni *tardive* che compaiono all'inizio del declino della competenza immunitaria, dimostrato dall'abbassamento dei linfociti $CD4^+$ al di sotto di 500-350/µl, e che successivamente si completano con la comparsa di manifestazioni neurologiche conclamate di AIDS al di sotto di 200/µl o addirittura <100/µl.

Sulla base di questa modalità si possono sovrapporre le tappe della sintomatologia neurologica a quelle

Tabella 4. Classificazione anatomica della patologia neurologica HIV-correlata.

Sindromi meningee • Meningite asettica • Meningite luetica • Meningite criptococcica (e altre meningiti in soggetti con HIV) • Meningite tubercolare
Sindromi encefaliche • *Non focali* - Encefalite acuta HIV associata - Encefalite subacuta o cronica (AIDS-demenza complex, sindromi cognitivo-motorie) - Encefalite da CMV - Encefalite da VZV - Encefalite da HSV - Encefalopatia dismetabolica • *Focali o occupanti spazio* - Toxoplasmosi cerebrale - Linfoma cerebrale primitivo - Leucoencefalopatia multifocale progressiva - Criptococcoma - Tubercoloma - Sifilide meningovascolare
Sindromi spinali
Neuropatie periferiche
Sindromi muscolo-scheletriche

immunovirologiche per ottenere un quadro esplicativo (v. anche Fig. 4).

La disponibilità di vari criteri di inquadramento non costituisce affatto un motivo di complicazione o di confusione. Al contrario, il loro uso simultaneo e parallelo può essere usato come in un sistema cartesiano tridimensionale. I parametri che aiutano a ricordare, riconoscere e trattare le manifestazioni neurologiche da HIV sono tre, riassumibili in una matrice tridimensionale che risponde alle domande: 1) *chi* determina il danno (primitivo, o secondario); 2) *dove* è localizzato il danno (localizzazione anatomica) e 3) *quando* compare rispetto all'infezione (tempo di comparsa dall'inizio presunto dell'infezione).

Ad esempio, una localizzazione centrale encefalica (*dove*), tardivamente nell'infezione (es. $CD4^+$<100/µl) (*quando*) suggerisce una causa (*chi*) secondaria ad es. a JCV (sarà una leucoencefalopatia multifocale progressiva), a linfoma EBV-associato o ad una riattivazione di *Toxoplasma gondii* (neurotoxoplasmosi).

Dagli schemi è stata ovviamente esclusa l'elencazione degli effetti collaterali o avversi dei farmaci antiretrovirali, esposti per ultimi nella Tab. 9, così come quella delle manifestazioni della sindrome da immunoricostituzione.

Alcuni disturbi neurologici causati dai farmaci antiretrovirali possono mimare a tratti il quadro clinico di sindromi causate direttamente od indirettamente da HIV ed indurre in dubbio circa l'eziologia della sintomatologia, rendendo così più difficoltoso l'iter clinico.

In generale, il sistema nervoso è coinvolto da HIV-1 durante tutte le fasi dell'infezione, ed in era pre-ART il 30% dei soggetti infetti da HIV manifestava una sintomatologia neurologica conclamata nel corso della malattia, di fronte a più di un 80% di riscontri neuropatologici HIV-correlati.

Le manifestazioni neurologiche in corso di infezione HIV possono dipendere: 1) dal tempo trascorso dal momento dell'infezione in assenza di terapia; 2) dall'entità dell'immunosoppressione (rivelato in larga parte dal numero assoluto di T-linfociti $CD4^+$); 3) dalla frequente associazione di disturbi multipli a differente eziologia (es. neurotoxoplasmosi con emiparesi sovrapposta a deficit cognitivi primitivi o sindrome AIDS-demenza); 4) da un

Tabella 5. Classificazione nosodromica della patologia neurologica HIV-correlata.

Quadri clinici		**Eziologia**	**Esordio**	**$CD4^+$ per µl**	**Definisce AIDS**
Sindromi meningee					
	Meningite asettica	HIV (primitiva)	Precoce	>500	no
	Meningite luetica	*T. pallidum*	Precoce ed intermedio	>200	no
	Meningite criptococcica	*C. neoformans*	Tardivo	<200	sì
	Altre meningiti	*M. tuberculosis*, CMV	Tardivo	350-200	sì
Sindromi cognitivo-motorie		HIV (primitiva)	Intermedio	350-200	sì (HAD/ADC)
Lesioni espansive del SNC		JCV, *T. gondii*, Linfoma (EBV)	Tardivo	<200	sì
Mielopatia vacuolare		HIV (primitiva)	Intermedio e tardivo	350-200	no
Neuropatie periferiche		HIV, CMV, Farmaci	Intermedio e tardivo	<350	no
Sindromi muscolo-scheletriche		HIV, Farmaci	Intermedio e tardivo	<350	no
Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS)		ART+ Patogeni *(JCV, C. neoformans, T. gondii, M. tuberculosis)*	Intermedio e tardivo	<350	no
Sindromi associate ad ART		-	In corso di ART	-	no

interessamento talvolta contemporaneo centrale e periferico e 5) dal trattamento farmacologico antiretrovirale.

A proposito dei farmaci antiretrovirali, a parte l'eventualità di effetti collaterali vi è anche quella di una loro parziale inefficacia per una farmacocinetica sfavorevole o un'insufficiente penetrazione encefalica, con la conseguenza che la sintomatologia neurologica viene solo attutita, ma non eliminata del tutto; inoltre, che inducano una paradossale "sindrome infiammatoria da immunoricostituzione" (IRIS, *Immune Reconstitution Inflammatory Sindrome*, vedi oltre). Alcune precisazioni appaiono anche utili nel sospetto di un'encefalite in corso di infezione da HIV.

In primo luogo, il rischio di contrarre un'encefalite da patogeni comunitari non varia fra la normale popolazione immunocompetente ed i soggetti immunodepressi per infezione HIV o per altre cause (trapianto d'organo, terapia immunosoppressiva, etc.).

Pertanto, un'encefalite insorta in un malato immunocompromesso o HIV-positivo non è necessariamente "opportunistica", poiché se l'esposizione al patogeno è avvenuta frequentando la comunità, l'encefalite può essere causata da patogeni comuni e "comunitari" (es. WNV, TBE, Enterovirus, ecc.).

In secondo luogo, va ricordato che la definizione "encefalite" indica genericamente un'infiammazione acuta o subacuta del tessuto cerebrale che può coinvolgere anche le meningi (meningo-encefalite) e che riconosce non solo cause infettive, ma anche fisiche (traumi, radiazioni ionizzanti) ed autoimmuni/paraneoplastiche.

L'encefalite infettiva può assumere un aspetto focale, come in caso di cerebrite, di ascesso e di empiema, oppure un aspetto diffuso e coinvolgere vaste aree cerebrali, come implicitamente lo stesso termine sottende.

In terzo luogo, la velocità di replicazione del patogeno e l'istopatologia del danno, che in parte dipende anche dal tipo e dall'entità della risposta immunitaria residua elicitata, possono ampiamente modulare l'espressione del quadro encefalitico, che in alcuni casi esplode tumultuosamente in maniera quasi-ictale, mentre in altri insorge ed evolve in modo molto più subdolo e lentamente progressivo, arrivando talvolta a simulare una patologia neurodegenerativa.

L'elenco dei principali patogeni che possono causare encefalite in soggetti con infezione da HIV ed in altri soggetti immunosoppressi è ampio (Tab. 6).

La trattazione successiva seguirà lo schema anatomo-clinico illustrato nella Tab. 4, rinviando per approfondimenti circa la parte clinica e semeiologica di argomenti trattati altrove ad altri capitoli di questo trattato.

Sindromi meningee

Si presentano con quadri meningitici più o meno evidenti e marcati a seconda delle condizioni immunologiche, dell'eziologia e della reattività individuale, caratterizzati dai sintomi e segni già descritti in precedenza (malessere generale, febbre, cefalea, nausea, vomito,

Tabella 6. Agenti eziologici di encefalite in soggetti immunocompromessi.

Patogeni	**Condizione**	**Estensione**
HSV	Trapianto, farmaci	Diffusa, focale (lobo temporale)
VZV	Trapianto, farmaci	Diffusa
HHV6	Trapianto, farmaci	Diffusa
EBV	Trapianto, farmaci, HIV/AIDS	Diffusa, focale (linfoma B)
CMV	HIV	Diffusa (meningoradicolite)
HIV	HIV	Diffusa, ADC/HDC
WNV	HIV (con inibitori CCR5)	Diffusa, focale
JCV	HIV/AIDS	Multifocale (PML)
Enterovirus	Agammaglobulinemia	Diffusa
Adenovirus	Trapianto, farmaci, HIV	Diffusa
Micobatteri (Mth)	HIV, trapianto, farmaci	Diffusa (meningoencefalite) Focale (tubercoloma)
MICETI		
Aspergillo	Trapianto di midollo	Focale (meningoencefalite)
Criptococco	HIV/AIDS, trapianto	Diffusa, talvolta focale (meningoencefalite)
PROTOZOI		
Toxoplasma	HIV/AIDS, trapianto, farmaci	Focale o multifocale (granulomi)

CMV: Cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; HSV: Hespes simplex virus; HHV-6: Herpes 6 virus; JCV: JC virus; PML: Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Mth: M. tuberculosis hominis ; VZV: Varicella-Zoster virus; WNV: West Nile virus.

rigidità nucale, fotofobia). Esiste ovviamente la possibilità che un soggetto con infezione HIV-1 sviluppi una meningite infettiva comunitaria (tipicamente da *Neisseria menigitidis*), eventualità che non va mai esclusa dalla diagnostica differenziale. A parte tali evenienze, si riconoscono - ed è necessario distinguere - tre differenti forme meningee specificamente associate ad infezione HIV.

Meningite asettica

Durante l'infezione primaria o acuta (PHI, *Primary HIV Infection,* $CD4^+$> 200/µl), il 75% dei soggetti presenta sintomi di una virosi acuta aspecifica simil-mononucleosica (febbricola o febbre, linfadenopatie diffuse, nausea o vomito, cefalea, *rash* cutaneo transitorio) prima che insorgano segni di patologia d'organo o compromissione del SNC.

Nelle forme paucisintomatiche la PHI decorre spesso misconosciuta e non viene nemmeno riferita.

Tuttavia, nel 5-10% dei soggetti la sintomatologia è più grave, configurando meningiti a liquor limpido, con pleiocitosi mononucleata moderata (10-200/µl), glicorrachia normale, iperproteinorrachia modesta, e segni liquorali di danno di barriera senza sintesi intratecale di IgG e negatività all'esame colturale, ovvero quadri analoghi a quelli che in epoca microbiologica ricadevano nel concetto impreciso, e in questo caso errato, di "meningite asettica" per la mancata crescita di colonie batteriche o fungine dopo la semina liquorale su terreni di coltura.

Nelle forme più gravi, ed in una minoranza di casi, si associano segni focali (sofferenza dei nervi cranici V, VII, VIII) o di sofferenza diffusa del SNC (stupor, coma, crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche).

Durante la fase acuta, i linfociti $CD4^+$ risultano > 200/µl e spesso >400/µl ed è presente viremia HIV plasmatica e liquorale (HIV-RNA), frequentemente senza risposta anticorpale anti-HIV (sierologia HIV negativa).

Pertanto l'accertamento eziologico può essere garantito solo attraverso la ricerca diretta di HIV su siero e liquor.

L'evoluzione della meningite asettica primaria è clinicamente benigna e si risolve spontaneamente con una terapia sintomatica. La decisione circa l'inizio del trattamento antiretrovirale deve seguire le linee guida più recenti per il trattamento dell'infezione primaria acuta da HIV.

Meningite sifilitica

Rivela una sifilide meningovascolare terziaria sviluppatasi a distanza di 1-10 anni da un'infezione da *T. p.* antecedente o consecutiva a quella da HIV e non correlata allo stato immunitario dell'ospite, potendosi manifestare in tutte le fasi evolutive dell'infezione HIV (a partire da tassi linfocitari $CD4^+$>500/µl fino a tassi $CD4^+$<200/µl).

La sua prevalenza è molto maggiore nei soggetti HIV+ rispetto a quelli HIV–, specie in presenza di comportamenti omo o eterosessuali promiscui e/o tossicodipendenze.

L'immunodepressione, ovviamente, rende più rapida e virulenta l'infezione del SNC da parte del *T. pallidum*, accelerando la comparsa di una neurosifilide terziaria che può manifestarsi anche nelle altre sue forme, oltre a quella meningitica, già qualche anno dopo l'infezione primaria.

Nel corso dell'infezione, il quadro meningeo può anche complicarsi con ictus cerebrovascolari ischemici causati da vasculite sifilitica dei vasi cerebrali, eventualità che dovrebbe essere sempre valutata, specie nell'ictus giovanile, o con altre manifestazioni simili a quelle primariamente causate da HIV (meningite cronica, mieliti, neuropatie periferiche, encefalite, demenza, etc.) (Zetola et al., 2007).

Per tali motivi, ogni soggetto con recente infezione sifilitica dovrebbe essere saggiato anche per l'infezione da HIV e viceversa. Va ricordato che almeno il 25% degli HIV-sieropositivi con neurosifilide sono VDRL-negativi su liquor e sangue, e che in presenza di un'importante disregolazione immunitaria anche i test sierologici più specifici (FTA-ABS, TPHA) possono fornire risultati falsamente negativi (oltre che falsamente positivi).

Diagnosi – Si basa sulla sintomatologia clinica e sulla positività non solo dei test treponemici su siero e liquor (TPHA, FTA-Abs, TPHI), ma anche di quelli non treponemici o reaginici (VDRL, RPR) su liquor per poter attribuire al *T. pallidum* un ruolo causale nella genesi della meningite (Castro et al., 2008).

Il quadro liquorale corrisponde a quello di una meningite a liquor limpido, con glicorrachia normale, pleiocitosi linfo-mononucleata, iperproteinorrachia, danno di barriera e sintesi intratecale di IgG. Nella maggior parte dai soggetti, la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) riesce a documentare la presenza del DNA del *T. pallidum* nel liquor.

Terapia – È tassativamente indicata in tutti i soggetti sintomatici con quadro liquorale di meningite a liquor limpido e positività del TPHA e della VDRL sul plasma e liquor, ma va attentamente considerato anche nei soggetti TPHA positivi con negatività della VDRL liquorale.

La terapia antibiotica si basa convenzionalmente su Penicillina G sodica ad alte dosi (20 milioni U.I. /die i.v. in 4-6 somministrazioni) per 10-14 giorni, con particolare attenzione ai soggetti epilettici (nei quali i beta-lattamici/cefalosporanici, di per sé pro-epilettogeni, sono formalmente sconsigliati a favore di altre classi di antibiotici).

In caso di allergia alla penicillina si può valutare il trattamento con Ceftriaxone 2g ogni 12h i.v. (reazioni

crociate nel 3-18% dei casi) o in alternativa, con minociclina 100 mg 1° giorno, quindi 50mg/die p. o. per 10 giorni/mese per 9 mesi (De Maria et al., 1997).

I soggetti vanno monitorati dopo 1 mese di terapia e quindi ogni 3 mesi per verificare la normalizzazione della pleiocitosi liquorale, della proteinorrachia e del titolo VDRL liquorale (Marra et al. 2008).

Meningite criptococcica (CD4+<200/µl)

Criptococcus neoformans è un fungo capsulato, descritto per la prima volta indipendentemente da Sanfelice in Italia (1894) e Busse (1894) in Germania, ed è un saprofita, ubiquitario nel terreno, di cui esistono 4 sierotipi capsulari.

Fra questi, il sierotipo A *(C.n. var. neoformans)* è presente nel guano di volatili (specie piccioni) ed è la principale e più importante causa di malattia umana.

Il sierotipo D *(C.n. var. gatii)* è invece associato a piante di eucaliptus, prevale nelle zone tropicali/subtropicali e in Francia è responsabile del 20% dei casi di criptococcosi insorta in corso di AIDS.

Il criptococco viene usualmente acquisito per inalazione, e non costituisce usualmente parte della flora commensale dell'albero respiratorio. Causa polmonite o meningo-encefalite e può determinare cellulite localizzata se penetrato sottocute.

Nel soggetto immunocompetente, l'inalazione di criptococco non determina quasi mai la malattia, poiché le difese immunitarie (prevalentemente cellulo-mediate T-cellulari e fagocitarie) sono sufficienti ad impedire la replicazione locale e la diffusione al SNC. Esistono peraltro casi di criptococcosi polmonare sviluppatasi anche in soggetti immunocompetenti. Nei soggetti immonosoppressi (per infezione da HIV o per altre cause), la malattia usualmente dipende da un'attivazione o un'estensione di un'infezione endogena o recente non controllata dal sistema immunitario a livello polmonare alveolare.

Oltre alla polmonite isolata, il soggetto HIV+ con caduta dei linfociti $CD4^+$ al di sotto di 100/µl presenta un rischio nettamente aumentato di meningiti o meningoencefaliti, evenienza che costituisce uno dei parametri necessari per la definizione di AIDS.

In era pre-ART la meningite da *C.n.* era quella più comune (5-10% dei soggetti HIV+), come è ancor oggi in Malawi (27%), Repubblica Centroafricana (31%) e Zimbabwe (45%), ove costituisce un'importante causa di mortalità (13-44% di tutti i decessi).

Sintomatologia – Esordisce in maniera subacuta con uno stato di malessere, cefalea e febbre di entità inizialmente modesti che tendono a peggiorare per la comparsa di segni meningei, segni di ipertensione intracranica, deficit di nervi cranici e disturbi dello stato di coscienza progressivamente ingravescenti fino al coma, in rapporto all'entità della carica fungina.

Nel 10-20% circa dei casi la criptococcosi si presenta come forma encefalitica. Da un punto di vista anatomo-patologico, si osserva un'invasione meningea e parenchimale diffusa da parte del *C.n*., la cui infiltrazione encefalica risulta disseminata nel 90% dei casi e solo nel 10% dei casi limitata a raccolte granulomatose documentabili dalle neuroimmagini.

Diagnostica liquorale – Dimostra un'ipertensione liquorale più o meno rilevante (in un terzo dei soggetti > 35cm H_2O, e nella metà > 25cm H_2O), con glicorrachia normale o solo modestamente ridotta, proteinorrachia aumentata e modesta pleiocitosi con prevalenza di mononucleati.

L'esame microscopico diretto del sedimento liquorale è diagnostico, perché permette di dimostrare in campo oscuro la brillante capsula rifrangente dei criptococchi in presenza di inchiostro di China, e di colorarla in rosso al Gram (safranina) o meglio ancora al mucicarmine, che ne permettendo una facile distinzione dai leucociti.

La diagnosi si completa con la ricerca dell'antigene criptococcico sul liquor e sangue e l'isolamento in emocoltura del fungo (molto più frequente nei soggetti immunosoppressi da HIV rispetto agli altri).

Terapia – Si basa sulla somministrazione di Amfotericina B 0,7-1mg/kg/i.v./die associata a Flucitosina 100mg/kg/die nelle prime 2 settimane, seguita da Fluconazolo 400 mg p.o./die per 8 settimane, quindi su una profilassi secondaria con 200 mg p.o./die fino ad avvenuta ricostituzione immune mediante somministrazione di ART.

In caso di tossicità da amfotericina B desossicolato, si può utilizzare (se disponibile) amfotericina B liposomiale 3mg/kg/i.v./die. L'elevato costo di quest'ultima o la mancanza di presidi per monitorare la somministrazione di amfotericina B desossicolato possono renderne l'uso difficoltoso o impossibile.

In tal caso si può ricorrere a fluconazolo 800mg/p.o. die, eventualmente associato a flucitosina.

Nei soggetti con ipertensione intracranica è consigliata una rachicentesi periodica a scopo detensivo.

La combinazione di una terapia ART con quella antifungina può complicare la meningite da criptococco con una sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (v. oltre IRIS).

Prognosi – Malgrado le attuali terapie antiretrovirali, l'insorgenza di una meningite criptococcica in un soggetto infetto da HIV-1 (soggetti AIDS-*presenters*, ignari dell'infezione HIV negli anni precedenti) comporta una mortalità ancora elevata (10-25% a 10 settimane), senza accenno ad un'ulteriore diminuzione negli ultimi anni (Lortholary et al., 2006).

Meningite tubercolare

Dipende quasi sempre da una riattivazione del *M. tuberculosis hominis* (Mth) che si manifesta in forma

disseminata con frequenza superiore (10%) nei soggetti tubercolari HIV-positivi rispetto a quelli con tubercolosi attiva ma HIV-negativi (Berenguer et al., 1992).

Una grave disseminazione si può manifestare in qualunque stadio di progressione di malattia, sia in fase precoce (linfociti $CD4^+$ >200/µl), sia in fasi più avanzate. Sono soprattutto a rischio coloro che hanno avuto una precedente infezione tubercolare rimasta latente o non trattata con farmaci efficaci.

Pertanto il test di intradermoreazione alla PPD (*purified protein derivative*), che misura l'infiltrato papulare dermico da afflusso di linfociti Mth-specifici come risposta immune nelle 48-72 ore successive, va sempre effettuato non appena si accerti una sieropositività all'HIV, sia per identificare precocemente i candidati alla profilassi con isoniazide, sia perché nell'AIDS conclamata il test PPD può diventare negativo, anche in presenza di grave infezione micobatterica.

In quest'ultimo caso, il dato anamnestico di un'antecedente e sicura PPD-positività può orientare correttamente la diagnosi. Esiste oggi un test più sensibile di avvenuto contatto con Mth, il *Quantiferon*, che con rilevamento ELISpot o ELISA misura la produzione di IFN-γ da parte di linfociti di sangue periferico stimolati specificamente con antigeni di Mth (ESAT6, CFP-10).

Il test ha il vantaggio di una maggiore sensibilità potenziale nei soggetti immunocompromessi ed al contrario dell'intradermoreazione PPD, è indipendente dal BCG usato per vaccinazione in molti Paesi, che vanifica il test con PPD in quanto BCG e Mth condividono antigeni di PPD (Lalvani e Pareek, 2010).

Almeno il 30-40% dei soggetti con HIV non sviluppa l'ipoglicorrachia che contraddistingue la meningite tubercolare dei soggetti HIV-negativi. Sintomatologia, diagnostica di laboratorio, terapia e prognosi non cambiano rispetto ai soggetti non immunodepressi.

Sindromi Cognitivo-Motorie

La compromissione cognitiva che frequentemente insorge in corso di infezione da HIV può assumere gravità diversa da caso a caso configurando uno spettro di condizioni globalmente definite "Disordine Cognitivo-Motorio HIV-correlato", che si estendono da uno stato spesso subclinico di compromissione di alcune funzioni cognitive, denominato "Disordine Cognitivo-Motorio Minore HIV-correlato o MCMD" fino ad una vera e propria demenza, denominata "Encefalopatia o AIDS-Demenza Complex (ADC)".

La separazione di queste due entità effettuata nel 1991 dall'*American Academy of Neurology* era giustificata dal fatto che MCMD è una forma di deterioramento cognitivo non grave e risponde all'ART precocemente iniziata, e dall'osservazione che l'Encefalopatia o AIDS-Demenza è irreversibile e può anche non essere preceduta da MCMD (1991).

In realtà queste sindromi neurologiche raccolgono una gamma di manifestazioni cliniche accomunate dalla stessa patogenesi, le cui differenti caratteristiche anatomopatologiche sono determinate esclusivamente dall'evoluzione nel tempo.

Stadi precoci di encefalopatia HIV (disturbi minimi) e disturbi cognitivi o motori minori possono precedere lo sviluppo di un'ADC vera e propria, ma spesso passano inosservati, non essendo stati riferiti o adeguatamente riconosciuti. L'ART, inoltre, può anche modificarne le caratteristiche di presentazione, o dall'altro può rivelarsi inefficace nell'eliminare completamente le alterazioni cognitivo-motorie associate all'encefalopatia (Antinori et al., 2007; Tozzi et al., 2007; Robinson-Papp et al., 2008).

Un ampio pannello di esperti NIMH-NINDS[1] (USA) ha di recente elaborato una ridefinizione delle malattie neurocognitive HIV-associate, complessivamente incluse nell'acronimo HAND (*HIV-associated Neurocognitive Disorders*) proponendo tre possibili diagnosi:

- alterazioni neurocognitive asintomatiche o ANI *(Asymptomatic Neurocognitive Impairment)*, categoria nuova rilevabile solo mediante test neurocognitivi ad hoc;
- disturbo neurocognitivo di entità lieve o MND *(Mild Neurocognitive Disorder)*, ex-MCMD;
- demenza HIV-associata o HAD *(HIV-associated dementia)*, ex-ADC.

Mancando ancora un diffuso consenso su questa proposta, la trattazione si atterrà alla descrizione delle forme convenzionali MCMD ed ADC.

Disordine Cognitivo-Motorio Minore HIV-correlato (MCMD)

Molto frequente nelle fasi intermedio-avanzate dell'infezione, comporta disturbi cognitivi non gravi, soprattutto mnesici, associati a disturbi affettivi, specie depressione, ed alterazioni della personalità che tendono ad isolare socialmente il soggetto.

MCMD rappresenta una condizione non gravemente invalidante e non necessariamente progressiva, ma comunque correlata ad una significativa riduzione dell'attesa di vita.

---

[1] NIMH-NINDS: *National Institute of Mental Health; National Institute of Neurological Diseases and Stroke.*

Encefalopatia o AIDS-Demenza COMPLEX (ADC)

È la sindrome neurocognitiva più frequente in corso di infezione da HIV, poiché colpisce il 15% circa dei soggetti con AIDS. Benché l'incidenza della condizione stia nettamente declinando dopo l'introduzione della HAART, la maggiore sopravvivenza così ottenuta fa sì che la prevalenza dell'ADC rimanga ancora molto alta, e l'ADC sia attualmente la più comune causa di decadimento cognitivo nella popolazione al di sotto dei 60 anni. In passato, questa affezione era stata anche definita come leucoencefalite o encefalite da HIV, sebbene fosse priva di reperti istopatologici tipicamente encefalitici, trattandosi di una demenza sottocorticale, comportante una variabile associazione di disturbi cognitivi, comportamentali e motori.

Prima dell'introduzione della terapia antiretrovirale (1979-1996), l'ADC si manifestava con gravità proporzionale al deficit immune, circa 7 casi per 100 anni/uomo nei soggetti con $CD4^+$/µl <100, 3 casi con $CD4^+$/µl fra 100-200, 1,3 casi con $CD4^+$/µl fra 201-350, 1,75 casi con $CD4^+$/µl fra 351-500, e 0,46 casi con $CD4^+$/µl > 500 (Bacellar et al., 1994).

La gravità della sintomatologia di ADC può essere graduata sulla base di una stadiazione clinica (Tab. 7), o può essere suddivisa in "forme minori" (stadi <2, anche identificabili con MCMD) e "forme maggiori" (stadi >2).

L'immunodepressione esercita un effetto facilitante o "permissivo" sulla comparsa dell'ADC, come si vede dalla frequenza di presentazione, ma non è l'unico elemento necessario poiché molti malati con basso livello di CD4+ non la sviluppino. In ogni caso, gli stadi 3-4 comportano una sopravvivenza limitata (69% mortalità a 6 mesi).

In termini comparativi si tratta di livelli di mortalità di 3 volte superiori a quelli della polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, e dello stesso ordine di grandezza di altre sindromi maggiori neurologiche in HIV, quali la leucoencefalopatia multifocale progressiva (85%) ed il linfoma cerebrale primitivo non-Hodgkin (circa il 70%).

Patogenesi **–** Non appare tanto legata all'azione citolesiva diretta connessa alla replicazione dell'HIV, quanto all'azione neurotossica esercitata dalla gp-120, all'attivazione di cellule reattive ed alla produzione di citochine infiammatorie (come già in precedenza illustrato), che si traducono in un danno diffuso della sostanza bianca sottocorticale ed in una rarefazione neuronale neocorticale, neostriatale e ponto-cerebellare, documentati da un'atrofia cerebrale diffusa a carattere ingravescente.

Sintomatologia – È caratterizzata da una demenza ad esordio precoce e subdolo, che diventa conclamata quasi sempre nelle fasi più avanzate dell'infezione.

L'esordio è caratterizzato da turbe della memoria, rallentamento ed impoverimento ideativo, riduzione delle capacità critiche, disturbi visuo-spaziali e visuo-motori (ad es. nel copiare disegni, comporre *puzzle*, ecc.), comportamento apatico-abulico con tendenza all'isolamento e manifestazioni confusionali acute (delirium). In assenza di un trattamento efficace, il quadro peggiora rapidamente ed è aggravato dalla comparsa

Tabella 7. Stadiazione clinica delle alterazioni cognitivo-motorie nell'encefalopatia HIV-correlata.

Stadio ADC	Caratteristiche
0: normale	• Funzioni cognitivo-motorie normali
0.5: equivoco/subclinico	• Disfunzioni cognitive o motorie minime, o sintomi equivoci di ADC, o presenza di riflessi arcaici frontali (ad es. del muso) e rallentamento motorio. • Nessuna compromissione delle normali attività lavorative quotidiane (ADL). • Forza e marcia normali.
1: lieve	• Inequivocabili evidenze sintomatologiche e neuropsicologiche (test) di una compromissione cognitiva o motoria suggestiva per ADC • Attività lavorative quotidiane possibili , tranne quelle più gravose. • Marcia possibile senza aiuto
2: moderato	• Attività lavorative quotidiane ridotte, impossibili quelle più gravose • Attività basiche di cura di sé stessi conservate • Marcia possibile, ma spesso con singolo appoggio
3: grave	• Deficit cognitivo rilevante, con impossibilità a valutare gli eventi personali o esterni, a sostenere conversazioni complesse e rallentamento mentale globale • Disabilità motoria grave, rallentamento ed impaccio motorio agli arti e marcia impossibile senza aiuto esterno
4: finale	• Condizione quasi-vegetativa, con minime possibilità di comunicazione intellettuale e sociale (mutismo grave o assoluto) • Paraparesi-plegia con doppia incontinenza sfinterica

di segni vestibolo-cerebellari (atassia statica, segmentale e dello sguardo, tremore cinetico), corticospinali (para o tetraparesi, doppia incontinenza sfinterica), mioclonie, e non infrequentemente di una mielopatia da HIV.

Effetti della ART. La disponibilità di farmaci anti-HIV-1 efficaci negli ultimi 10-12 anni ha abbassato del 50% l'incidenza delle varie forme cognitivo-motorie e del 10% gli altri disturbi del SNC (d'Arminio Monforte et al., 2004).

Quadri conclamati si possono occasionalmente osservare ancor oggi in soggetti che in fase avanzata di malattia presentano $CD4^+$ <<200/µl, per rifiuto continuo dell'ART e dell'assistenza specialistica.

L'introduzione di ART efficaci ha drasticamente ridotto molte infezioni e alcuni tumori opportunistici, ma non ha eliminato il rischio d'insorgenza di ADC, le cui manifestazioni hanno progressivamente assunto forme molto più sfumate e clinicamente poco evidenti rispetto all'ADC.

Si è quindi profilata la necessità di diagnosi differenziali fra l'ADC e le possibili concomitanti patologie neurodegenerative che colpiscono la popolazione HIV negativa di pari età.

La comparsa all'interno dello SNC di mutazioni HIV che conferiscono resistenza all'ART può rendere insufficiente la concentrazione locale raggiunta dai farmaci usati. Ciò spiega la possibilità di una ripresa della replicazione virale con peggioramento dell'encefalopatia cognitivo-motoria. Adeguate batterie di test neurocognitivi e funzionali hanno permesso di rilevare che alterazioni lievi o moderate si riscontrano nel 26% dei soggetti sottoposti ad ART da almeno 1-2 anni.

Poiché solo il precedente nadir dei linfociti $CD4^+$ circolanti (ma non la viremia plasmatica o il livello assoluto di $CD4^+$) si associa a comparsa di alterazioni cognitivo-motorie, e queste ultime compaiono *ex-novo* nel 21% in soggetti senza precedenti alterazioni dopo 1 anno di terapia, è possibile dedurre che in questi casi la ART è risultata insufficiente a bloccare la replicazione HIV oltre la barriera emato-encefalica (cioè nel SNC), e deve quindi essere modificata scegliendo i farmaci anti-HIV maggiormente dotati di penetrazione encefalica (Robertson et al., 2007). I rapporti fra stadi dell'infezione da HIV, stato cognitivo ed efficacia dell'ART sono illustrati nella Fig. 5.

Diagnosi – Nelle procedure che conducono a diagnosi di ADC, una prima difficoltà è rappresentata dalla natura esclusivamente clinica della diagnosi, che deve escludere ogni altre patologia confondente e non è modificata dalla più recente proposta di classificazione che prevede un unico test. Una seconda difficoltà è connessa alla valutazione delle caratteristiche evolutive a breve-medio termine dell'ADC, il cui quadro può

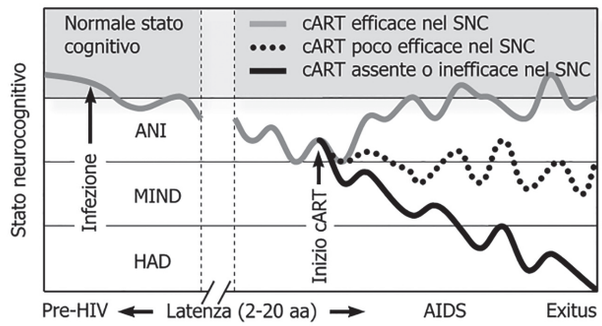


Fig. 5. Correlazioni fra stadi dell'infezione da HIV, stato cognitivo ed efficacia del trattamento antiretrovirale combinato (cART).

non essere distinguibile da un esito stabilizzato di un precedente processo patologico senza successivi controlli seriati nel tempo.

Neuroimmagini. Le neuroimmagini (TC ed RM encefaliche) documentano un quadro di atrofia cerebrale diffusa, con grave compromissione della sostanza bianca, assottigliamento delle circonvoluzioni e ventricolomegalia fino alla formazione di un idrocefalo *ex vacuo,* in assenza di lesioni focali a carattere espansivo.

La RM pesata in T2 mostra inoltre un diffuso aumento di segnale dei centri semiovali. L'importanza della diagnostica per immagini è indiscutibile per escludere al momento dell'osservazione clinica altri tipi di patologia del SNC.

Esame liquorale. Usualmente dimostra un quadro liquorale aspecifico, caratterizzato da pleiocitosi mononucleata, modesta iperproteinorrachia, e frequente presenza di bande IgG oligoclonali a specificità anticorpale in gran parte ignota, talora identificabili anche nel siero. L'esame peraltro permette di escludere altre possibili cause di deterioramento cognitivo in corso di AIDS, in particolare la meningoencefalite criptococcica (microscopia diretta in campo oscuro, ricerca dell'antigene), l'encefalite da citomegalovirus e la leucoencefalopatia multifocale progressiva mediante identificazione dei rispettivi virus (CMV e JC virus) mediante PCR.

La ricerca nel liquor dell'HIV-RNA mediante RT-PCR (*Reverse Transcriptase*-PCR) consente di quantificare approssimativamente l'entità della carica virale locale, nell'AIDS correlata con la compromissione cognitiva. In tal modo diventa possibile verificare quanto il trattamento HAART sia efficace nel ridurre la carica di RNA virale liquorale, obiettivo prioritario soprattutto di fronte ad un deterioramento cognitivo di modesta entità (MCMD).

Diagnosi differenziale. Dipende dalla modalità di presentazione, ed è molto varia, comprendendo l'esclusione di una leucoencefalopatia multifocale pro-

gressiva (PML da JC virus) e di lesioni occupanti spazio (toxoplasmosi o (toxoplasmosi o NHL cerebrale).

In particolare, va ricordato che quest'ultima si sovrappone a un'encefalopatia da HIV unel 25-30% dei casi, rendendo difficile distinguere le due patologie.

Pertanto, questa eventualità va sempre prospettata qualora compaiano disturbi deficitari o irritativi riferibili a danno focale singolo o multiplo del SNC, segni di ipertensione intracranica suggestivi per la presenza di masse occupanti spazio o disturbi dello stato di coscienza ingravescenti fino al coma.

Sul piano istopatologico, l'encefalite da CMV è caratterizzata da un prevalente danno corticale con inclusioni eosinofile nucleari intraneuronali (formate da CMV) e formazione di noduli microgliali neuronofagici, dimostrati dalla RM in T2 come aree iperintense localizzate nella corteccia cerebrale e nella sostanza bianca periventricolare.

Frequentemente coesiste una retinite emorragico-essudativa grave mista (da lesione virale ed ipertensione intracranica). La terapia si basa sulla tempestiva somministrazione di ganciclovir (5 mg/kg/die i.v.).

Terapia e prognosi – In tutti i malati con disturbi neurocognitivi HIV-associati (HAND), siano essi MND oppure HAD (o ADC), la terapia moderna si basa su combinazione di farmaci a differente bersaglio enzimatico (cART), che hanno permesso di superare la perdita di efficacia della monoterapia con Zidovudina (AZT) dopo settimane-mesi, probabilmente per l'emergere di ceppi mutanti resistenti al farmaco. La cART, infatti, produce un miglioramento nel 41% circa dei soggetti con MND (o MCMD) o HAD di entità lieve dopo 48 settimane dall'inizio della terapia, riducendo le percentuali di peggioramento di HAND ad un 5% di casi (Cysique et al., 2009).

Tabella 8. Passaggio e relativa efficacia nel SNC dei farmaci antiretrovirali.

Penetrazione scarsa	Penetrazione intermedia	Penetrazione elevata
Tenofovir (PMPA)	Stavudina (d4T)	Zidovudina (AZT)
Didanosina (ddI)	Lamivudina (3TC)	Abacavir
Zalcitabina (ddC)	Emtricitabina (FTC)	Delavirdina
Nelfinavir	Efavirenz	Nevirapina
Ritonavir	Amprenavir	
Saquinavir	Fosamprenavir	
Enfuvirtide	Atazanavir	
	Indinavir	

N.B. I vari farmaci sono disposti secondo il loro crescente ordine di penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica, determinato in base alle rispettive caratteristiche fisico-chimiche, alle concentrazioni liquorali raggiunte ed ai dati di efficacia (modificato da Letendre et al, 2008).

I rapporti fra penetrazione dei farmaci antiretrovirali nel SNC attraverso la barriera ematoencefalica e la loro relativa efficacia sono illustrati nella Tab. 8.

In caso di ADC (HAD) in fase avanzata le possibilità di miglioramento rimangono tuttavia assai limitate, anche usando le combinazioni più efficaci. Incompletamente studiate sono la risposta alla terapia e l'evoluzione dell'ANI in corso di ART, e la possibilità di regressione dei sintomi clinici nell'ACD (HAD) di livello intermedio.

Lesioni occupanti spazio del SNC

Toxoplasmosi cerebrale

È una delle più frequenti e gravi malattie opportunistiche in corso di infezione HIV. Si manifesta nel 10-30% dei casi con AIDS come conseguenza di un'infezione preesistente che si è riattivata. Il 25-50% dei soggetti sieropositivi per *Toxoplasma gondii*, una volta infettati da HIV, sviluppano neurotoxoplasmosi.

Sintomatologia – Come è già stato precedentemente descritto, può corrispondere a quello di un'encefalite acuta, o più spesso di una meningoencefalite con segni meningei, turbe della coscienza e crisi epilettiche generalizzate, o esprimersi con una serie di segni focali deficitari.

Diagnosi – Si basa su esami bioumorali e sulle neuroimmagini.

Ricerca di anticorpi anti-toxoplasma. È inaffidabile, sia per la sieronegativita da marcata immunosoppressione osservata in casi autoptici di neurotoxoplasmosi, sia perché una sieropositività è molto comune e non consente di escludere che le lesioni cerebrali siano di altra natura.

La sierodiagnosi va quindi effettuata precocemente in tutti i soggetti con infezione HIV, in modo da disporre in anticipo di un dato prezioso utilizzabile sia immediatamente, poiché i soggetti HIV+ con numero di linfociti $CD4^+$<100-200/µl e toxoplasmosi, sintomatici o meno che siano, vanno sottoposti a profilassi antitoxoplasmica primaria con cotrimossazolo, sia successivamente per un'eventuale diagnosi.

Esame liquorale. Generalmente dimostra una pleiocitosi con iperproteinorrachia simili a quelle di un'encefalopatia da HIV. Più raro è il riscontro di un'ipercitosi marcata suggestiva di meningite, attribuibile di solito ad una terza infezione.

Neuroimmagini. La TC ed ancor più la RM dimostrano la presenza di lesioni spesso multiple, a morfologia spesso irregolare e producenti un effetto massa, circondate dopo contrasto da un anello iperintenso attribuibile a marcato edema perilesionale (Fig. 6).

Le lesioni sono localizzate in sede corticale e sottocorticale (nucleare, cerebellare e troncoencefalica).

Eventuali lesioni singole non sono distinguibili da un linfoma solitario, costringendo a ricorrere nei casi dubbi alla biopsia cerebrale.

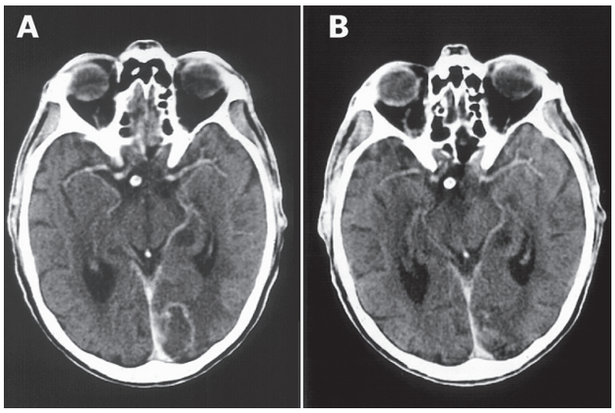


Fig. 6. Toxoplasmosi cerebrale. La TC dimostra una lesione ovalare occipitale destra a margini iperintensi (A) che risulta regredita dopo trattamento anti-toxoplasmico (B).

Terapia – Di fronte al sospetto di una neurotoxoplasmosi si deve iniziare al più presto un trattamento anti-toxoplasmico con *pirimetamina* (prima settimana 100-200 mg/die, e poi per 6 settimane 50-100 mg/die) associata a *sulfadiazina* (4-8-gr/die per 6 settimane), anche in mancanza di una diagnosi confermata.

In caso di effetti avversi, si può utilizzare la *clindamicina* (600 mg × 4 per 6 settimane). Il trattamento determina una cospicua regressione delle lesioni dimostrabile alle neuroimmagini (Fig. 6, B).

La terapia di mantenimento va proseguita indefinitamente usando gli stessi farmaci a dosi dimezzate, fino ad immunoricostituzione avvenuta.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Questa grave leucoencefalite subacuta causata dal virus JC (JCV), già descritta nella sezione "Encefaliti" di questo Capitolo rappresenta una temibile manifestazione dell'infezione da HIV.

Assai rara in era pre-AIDS, l'incidenza della PML è consistentemente aumentata in rapporto alla diffusione dell'AIDS, risultando in epoca pre-ART la prima manifestazione clinica di AIDS nel 30% circa dei casi e causa di decesso nel 18%. Da allora, la disponibilità di ART efficaci è riuscita a ridurre l'incidenza della PML all'attuale tasso del 4%, senza tuttavia azzerarla. La PML, infatti, può insorgere non solo per valori $CD4^+$<50/µl, ma talora (più raramente) anche per valori $CD4^+$>200/µl anche in corso di ART entro 6 mesi dal suo inizio.

Neuropatologicamente, le lesioni sono caratterizzate da accumuli linfocitari, prevalentemente $CD8^+$, con pochi $CD4^+$ (in linea con la frequente $CD4^+$-linfopenia).

La ricchezza di linfociti $CD8^+$ nelle lesioni fa sì che questi possano essere reclutati in un'ulteriore azione citolesiva se la PML compare all'inizio di una ART, configurando una sindrome da immunoricostituzione (IRIS, vedi oltre) (Cinque et al., 2009). La PML, peraltro, può insorgere anche in soggetti occultamente o scarsamente immunodepressi (Gheuens et al., 2010).

Sintomatologia – La PML esordisce in assenza di febbre o cefalea con sintomi focali deficitari isolati (deficit sensitivo-motori, emianopsia, disturbi delle funzioni simboliche, atassia cerebellare), dapprima in modo sfumato per poi evolvere rapidamente in modo clamoroso arricchendosi di nuovi deficit e di crisi epilettiche generalizzate (20% dei casi), per la confluenza delle lesioni e la progressione multifocale della malattia.

Tale evolutività può simulare una neoplasia cerebrale altamente invasiva (glioblastoma multiforme), e giustificano la presente inclusione della PML nell'ambito delle lesioni occupanti spazio, anche se mancano evidenti segni di ipertensione intracranica e di effetto massa.

La presenza di disturbi cognitivi in un terzo dei casi non risulta quasi mai isolata. In questi casi il quadro clinico è più simile a quello di un'encefalopatia da HIV anziché a quello della classica encefalopatia da JCV.

La prevalente compromissione focale del SNC (distintiva rispetto a ADC) giustifica l'inclusione di PML nel gruppo di encefalopatie in corso di infezione HIV che si manifestano prevalentemente con deficit focali (da toxoplasma, linfoma primitivo non-Hodgkin), e che rientrano reciprocamente nella diagnosi differenziale.

L'evoluzione spontanea tende ad essere invariabilmente peggiorativa e senza terapia prevede l'exitus generalmente nel giro di 8-12 mesi.

Diagnosi – Presuppone un sospetto clinico, neuroimmagini (TC o RM) indicative e forti evidenze bioumorali di infezione da JVC.

La TC dimostra aree di tenue ipodensità della sostanza bianca non modificate da contrasto, la RM aree ipointense in T1 ed iperintense in T2, tenui, mal delimitate e spesso multiple, sparse nella sostanza bianca degli emisferi, in assenza di edema, di effetto massa o di accentuazione dopo contrasto.

La conferma diagnostica si basa su test ELISA a due stadi degli anticorpi ed DNA del virus JC (siero, urine e liquor), dotato di alta sensibilità e specificità, che in caso negativo va ripetuto, poiché in corso di ART la positività del test può ridursi al 60%.

Se la negatività persiste, si può rendere necessaria una biopsia cerebrale, che mostra la presenza di una diffusa demielinizzazione della sostanza bianca con

astrocitosi e soprattutto caratteristiche inclusioni eosinofile intra-oligodendrocitarie costituite da virus JC, confermato mediante tecniche di ibridazione in situ.

Terapia e prognosi – Gli schemi più recenti di ART, capaci di ridurre la carica di HIV-RNA al di sotto dei limiti di rivelazione (<20-50 copie/ml), riescono ad allungare la sopravvivenza dei malati con PML, inducendo remissione o non progressione almeno nel 50% dei soggetti. Da un punto di vista terapeutico è utile orientare il programma clinico facendo il punto sulla condizione di trattamento in cui si trova il soggetto colpito da PML: 1) nessun trattamento, 2) ART iniziata recentemente (<6 mesi); 3) ART >6 mesi con HIV-RNA soppresso; 4) ART>6 mesi con HIV-RNA non soppresso e 5) eventuale presenza di segni e sintomi di flogosi (IRIS).

Le decisioni cliniche devono quindi adattarsi alla situazione, ad esempio iniziando una ART, oppure intensificandola o ottimizzandola in maniera genotipo-guidata o infine associando corticosteroidi in presenza di IRIS.

Esistono dimostrazioni in vitro di attività anti-JCV o anti-SV40 di citosina arabinoside, cidofovir, topotecan (analogo della camptotecina), inibitori del recettore 5-HT2C, interferon-α. Tuttavia nessuno di questi farmaci ha superato trials clinici di efficacia.

Poiché gli antivirali disponibili non hanno finora prodotto risultati convincenti, la PML risulta tuttora priva di una terapia diretta realmente efficace, e limitatamente all'infezione HIV, la sua prognosi rimane sfavorevole se la risposta alla ART è scarsa o assente.

Linfoma primitivo

È un raro tipo di linfoma isolato non-Hodgkin (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) del SNC che compare prevalentemente nei soggetti immunodepressi, ove è 10 volte più frequente nei soggetti HIV-positivi ed insorge nel 2% circa dei casi con AIDS.

Il linfoma primitivo, definito anche linfoma solitario poiché è assai spesso unico, si sviluppa come una massa irregolare o più frequentemente multicentrica perivascolare nella sostanza bianca encefalica, cerebellare o troncoencefalica e solo raramente infiltra le meningi, a differenza del linfoma sistemico non-Hodgkin a cellule B, anch'esso non raro nell'AIDS, che tuttavia solo in terzo dei casi causa meningite linfomatosa o infiltra le meningi spinali causando blocchi midollari.

Esistono ormai molte evidenze che il linfoma primitivo è causato da un'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), capace di infettare selettivamente i linfociti B, la cui replicazione/riattivazione permessa dall'immunodeficienza da HIV stimolerebbe la trasformazione neoplastica B-cellulare. In particolare, sequenze EBV sono state identificate nel >98% dei linfomi cerebrali primitivi.

Sintomatologia – È caratterizzata dalla comparsa di deficit focali spesso mascherati da un grave quadro di ipertensione intracranica per l'effetto massa esercitato dal tumore, associata a turbe della coscienza ingravescenti fino al coma.

Diagnosi – TC e RM dimostrano una lesione solitamente singola e spesso irregolare, che assume contrasto con aspetti di ipercaptazione diffusa o ad anello (espressione di edema perilesionale), con rilevante effetto massa, la cui diagnosi differenziale rispetto alle lesioni da toxoplasma è spesso non agevole o impossibile.

Qualora i reperti biomorali per toxoplasma e JCV siano negativi e la diagnosi ex-juvantibus con farmaci antitoxoplasma non sia confermata da un netto miglioramento clinico e neuroradiologico, può essere indicata una conferma istopatologica su biopsia cerebrale.

Terapia e prognosi – Trattandosi di una neoplasia non aggredibile chirurgicamente, il trattamento corticosteroideo dell'edema cerebrale determina solo un transitorio beneficio, e lo stesso può dirsi per la radioterapia, non essendo il tumore particolarmente radiosensibile.

Complessivamente la prognosi del linfoma cerebrale primitivo in corso di AIDS è sfavorevole, con tempo di sopravvivenza media dalla diagnosi di circa 2 mesi.

Mielopatie

Comprendono un quadro tipico più frequente in assoluto, la mielopatia vacuolare, ed altri quadri meno frequenti, rappresentati da un'amiotrofia spinale progressiva e da mielopatie compressive.

Mielopatia vacuolare – Insorge nel 20-30% dei soggetti con AIDS in fase intermedio-avanzata, comportando un danno selettivo dei cordoni postero-laterali del tratto toracico inferiore del midollo spinale. In queste sedi si osserva una vacuolizzazione gliale diffusa, associata a demielinizzazione e danno assonale.

La mielopatia si sviluppa non di rado in concomitanza di altre lesioni encefaliche da HIV (AIDS-Demenza), configurando un quadro istopatologico e clinico di sclerosi combinata.

Sintomatologia. È caratterizzata da una paraparesi atasso-spastica con grave deficit sensitivo profondo agli arti inferiori e disturbi sfinterici vescicali più precoci e gravi rispetto alle forme da avitaminosi B12. La patogenesi è oscura, poiché la presenza di HIV nel midollo è documentabile solo nel 2,3% dei casi.

Le ipotesi finora proposte riguardano un possibile difetto di metilazione negli oligodendrociti nonostante i livelli plasmatici di Vit. B12 siano normali, ed un effetto mielinotossico esercitato da citochine infiammatorie.

Diagnosi. L'RM permette di accertare la presenza di lesioni T2-iperintense dei cordoni posteriori, più mar-

cate nel fascicolo gracile, associate a lesione dei cordoni laterali, con atrofia del midollo toracico. L'esame liquorale serve esclusivamente per escludere infezioni microbiche. Anche quando sia stato possibile escludere la genesi carenziale (dosaggio vit. B12), la diagnosi rimane *ex-juvantibus*, basata sul miglioramento e la regressione del quadro clinico sotto terapia HAART.

Amiotrofia spinale da HIV – Si manifesta con un quadro amiotrofico ingravescente simile a quello della sclerosi laterale amiotrofica (variante periferica), o all'atrofia muscolare spinale, oppure strettamente limitato agli arti superiori, configurando un quadro specifico definito "diplegia brachiale amiotrofica".

Mielopatie compressive – Causate da ascessi epidurali, tubercolomi e linfomi del canale vertebrale, si manifestano con una varietà di quadri radicolo-midollari ingravescenti in rapporto alla sede ed al livello rostro-caudale della lesione.

Neuropatie periferiche

Costituiscono un altro importante aspetto delle complicanze neurologiche che nell'insieme colpiscono oltre il 25% dei soggetti con infezione da HIV (Kolson et al, 2001; Verma, 2001; Simpson, 2002).

Segni di sofferenza del SNP possono comparire in ogni stadio dell'infezione, anche se in genere le neuropatie infiammatorie autoimmuni demielinizzanti compaiono più precocemente, mentre quelle assonali sono più tardive ed appannaggio dello stadio conclamato dell'AIDS. Sebbene una compromissione neuroperiferica asintomatica sia piuttosto frequente, la comparsa di una neuropatia periferica conclamata riguarda una parte soltanto dei soggetti HIV-positivi e circa il 10-25% dei soggetti non trattati. Da un punto di vista eziopatogenetico, il virus HIV, o in alternativa il CMV, sono gli agenti infettanti che agiscono direttamente o indirettamente per via immuno-mediata.

Sono descritti in ordine di frequenza cinque distinti tipi di neuropatia periferica.

Neuropatia Sensitiva Distale Simmetrica – È la forma più frequente in corso di infezione da HIV, poiché colpisce circa il 30% dei soggetti, quasi sempre in fase di AIDS conclamata, ed ha un'incidenza annua del 2-3%, manifestandosi come polineuropatia cronica prevalentemente sensitiva.

Sintomatologia. È caratterizzata da parestesie con ipoestesia superficiale tattile-dolorifica e dolore neuropatico spontaneo, prevalenti alle estremità distali gli arti, specie quelli inferiori. La componente motoria, per lo più modesta, spesso si limita ad un'ipostenia dei muscoli antero-esterni della gamba con *steppage* nella marcia.

Diagnosi. Si basa sull'elettroneurografia e la biopsia nervosa, che dimostrano una neuropatia *small fiber* con prevalente compromissione disto-prossimale degli assoni di piccolo diametro (*dying back*) ed a probabile patogenesi tossico-infiammatoria (cito e chemochine rilasciate dai macrofagi). L'esame liquorale non offre elementi utili per la diagnosi, a parte la dosabilità, peraltro aspecifica, dell'RNA virale.

Una diagnosi differenziale è necessaria per escludere l'ipotesi tossica da agenti antiretrovirali (didanosina, zalcitabina, stavudina), dimostrata dal miglioramento o regressione dopo sospensione dei farmaci.

Terapia e prognosi. La terapia si limita al trattamento farmacologico del dolore neuropatico, essendo i corticosteroidi, la plasmaferesi e l'AZT inefficaci. Data l'evoluzione peggiorativa a carattere invalidante, la prognosi rimane sfavorevole.

Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP) – Si manifesta quasi sempre in fase precoce, talvolta già al momento della sieroconversione.

Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (AIDP) – Si manifesta quasi sempre in fase precoce, talvolta già al momento della sieroconversione.

Clinicamente è indistinguibile dalla GBS dei soggetti HIV-sieronegativi: paralisi ascendente ad evoluzione subacuta, eventuale interessamento della muscolatura respiratoria con necessità di respirazione assistita, decorso generalmente benigno con recupero entro alcune settimane. Il riscontro di un'ipercitosi liquorale (30-100 mononucleati/mmc) deve fare sospettare la patogenesi da HIV, essendo eccezionalmente raro nei soggetti HIV-sieronegativi.

Può manifestarsi anche nella fase precoce dell'infezione da HIV assumendo un decorso subacuto con possibili remissioni. La sintomatologia è prevalentemente motoria (ipostenia e modesta atrofia), estesa anche ai settori prossimali degli arti. Il liquor dimostra iperproteinorrachia e ipercitosi. Lo studio neurofisiologico e la biopsia di nervo dimostrano una neuropatia infiammatoria prevalentemente demielinizzante, con presenza di infiltrati linfo-monocitari dai quali è possibile isolare l'HIV. Si ritiene tuttavia che la patogenesi del danno mielinico non sia direttamente infettiva ma immunomediata, come dimostra l'efficacia terapeutica della plasmaferesi (2-3 scambi alla settimana per almeno 3 settimane) e degli steroidi.

Poliradicoloneuropatia progressiva della cauda equina – Definisce un quadro di gravissima infiammazione e necrosi delle radici lombo-sacrali causato da infezione da citomegalovirus (CMV), costituendo la neuropatia più caratteristica e grave dell'AIDS in fase tardiva.

Insorge ed evolve in maniera subacuta nel giro di 5-30 giorni e se non tempestivamente trattata comporta un esito regolarmente infausto. Benché sia alquanto rara, e la sua incidenza si sia ulteriormente ridotta dopo l'avvento della HAART, rappresenta una condizione catastrofica che va riconosciuta e trattata immediatamente per ottenere una stabilizzazione e miglioramento nel 50% dei casi (Kim e Hollander, 1993).

Sintomatologia. È caratterizzata da una paraplegia flaccida con anestesia nel territorio delle radici sacrali-ultime lombari associata a disturbi sfinterici e sessuali, che le indagini elettrofisiologiche confermano essere di natura periferica. L'esame liquorale dimostra la presenza di un'iperproteinorrachia con ipercitosi polinucleata ed ipoglicorrachia; dal liquor, inoltre, è possibile isolare e coltivare il citomegalovirus (CMV), ed in quasi tutti i casi dimostrare il CMV-DNA mediante PCR.

Terapia. Si basa sull'impiego del ganciclovir, che va iniziato precocemente prima che si verifichino le lesioni radicolari necrotiche, e prolungata indefinitamente. In caso di resistenza al ganciclovir vengono utilizzati farmaci antivirali alternativi quali foscarnet o cidofivir.

Multineuropatie – Discretamente frequenti nelle fasi tardive, sono causate da microinfarti dei tronchi nervosi causati da vasculite dei *vasa nervorum* e coinvolgono in modo asincrono e asimmetrico più tronchi nervosi periferici o anche i nervi cranici in tempi successivi .

Meningoradicolite da Citomegalovirus (CMV) – Il CMV è un herpesvirus molto diffuso nella popolazione (90% di sieropositività). Nell'AIDS la riattivazione del virus è piuttosto frequente, forse perché il CMV condivide molte delle caratteristiche biologiche dell'HIV ed è riscontrabile assieme ad esso in monociti, macrofagi ed anche in elementi cellulari giganti multinucleati coinfettati, suggerendo un reciproco potenziamento dei due virus nell'inattivare le difese immunitarie dell'ospite. Come tutti i membri delle *Herpesviridae*, CMV ha un ciclo di latenza che si instaura dopo l'infezione primaria e garantisce la persistenza virale nei monociti e nell'endotelio/fibroflasti periferici, da cui il virus si riattiva con la comparsa di immunodeficienza.

Nel SNC il CMV può produrre lesioni meningee, ed essere causa di una meningo-radicolopatia lombosacrale con sintomatologia deficitaria sensitivo-motora a distribuzione poliradicoloneuropatica, oppure lesioni parenchimali. La terapia si basa sulla somministrazione tempestiva di ganciclovir (5 mg/kg/die i.v.).

Miopatie

La sofferenza del tessuto muscolo-scheletrico è un'evenienza abbastanza comune ma ancora epidemiologicamente poco definita, poiché nei soggetti molto compromessi l'astenia, la faticabilità, le mialgie e l'ipotrofia muscolare sono spesso riferite alle scadenti condizioni generali senza essere ulteriormente indagate.

Polimiosite – È il quadro di miopatia autoimmune più comune, istopatologicamente caratterizzata da infiltrati infiammatori linfo-monocitari da cui si può isolare l'HIV e dall'abbondante presenza di *corpi nemalinici*, anomalia aspecifica delle miocellule dovuta a distruzione delle strie Z dei sarcomeri.

La sintomatologia è costituita da astenia, atrofia, dolore e dolorabilità muscolari con normoreflessia profonda. Al reperto EMG di segni di sofferenza miogena si associa un aumento in genere moderato della CK plasmatica. Il trattamento steroideo risulta efficace.

Miopatia da zidovudina – A patogenesi probabilmente tossica, si manifesta con astenia prossimale degli arti, gravi mialgie e cospicuo aumento della CK plasmatica. L'aspetto istopatologico è quello di una miopatia mitocondriale con mitocondri ingranditi e deformi e *ragged red fibers*.

La sospensione dall'AZT migliora il quadro clinico. Con la riduzione dell'impiego di zidovudina nei regimi ART, la frequenza si è ridotta negli ultimi anni.

Manifestazioni neurologiche dell'AIDS in età pediatrica

Saranno descritte solo sinteticamente, rinviando il lettore ad un testo di neurologia pediatica per la loro trattazione completa.

Il 95% delle infezioni materno-fetali da HIV-1 sono trasmesse per via trasnplacentare, con predominanza del fenotipo R5, durante il parto per contatto/ingestione di fluidi infetti o durante l'allattamento al seno (Newell et al., 1992; Liu et al., 2017; Cavarelli e Scarlatti, 2018).

Più raro è il contagio tramite infusione di sangue o emoderivati, o contatti con sangue infetto. In epoca pre-ART, il 15- 30% dei nati da madri HIV+ non sottoposte ad ART era infettato.

I maggiore fattori di rischio per la trasmissione diretta materno-fetale sono una bassa conta dei linfociti $CD4^+$ materni, un'alta viremia e la prematurità (Newell et al., 1992). Tale rischio si riduce drammaticamente del 68% (dal 26 all'8% dei neonati) trattando intensivamente con Zidovudina la madre in gravidanza e nel parto, e successivamente il neonato durante le prime 6 settimane di vita (Ferrazin et al., 1993; Connor et al., 1994).

In assenza di ART, l'infezione evolve in AIDS con exitus del 10% dei casi entro il 1° primo anno di vita.

Encefalopatia progressiva

Inizia generalmente in modo graduale con arresto e successiva regressione delle acquisizioni psicomotorie, ed in mancanza di terapia evolve fino alla completa demenza con tetraplegia spastica, rigidità diffusa ed epilessia ed exitus entro un anno dall'esordio. L'esame neuropatologico dimostra una demielinizzazione della sostanza bianca emisferica, con cellule giganti multinucle-

ate (70-80% dei casi) ed una caratteristica mineralizzazione dei piccoli vasi della sostanza bianca frontale e dei nuclei della base (80-90% dei casi). L'associazione con la mielopatia vacuolare è rara. La TC dimostra un'atrofia cerebrale diffusa con calcificazioni nella sostanza bianca e nei nuclei della base che nei successivi controlli aumentano di estensione. L'esame liquorale può essere normale, ma frequentemente dimostra alti livelli di RNA retrovirale.

Infezioni opportunistiche

Sono rare nell'AIDS pediatrico a parte quella da Citomegalovirus (20% dei casi). Ciò si spiega col fatto che le le manifestazioni cliniche di infezioni opportunistiche sono in realtà riattivazioni endogene nell'adulto, e non hanno il tempo di manifestarsi nel bambino, particolarmente in assenza di una infezione primaria.

Linfoma primitivo – È più frequente rispetto all'adulto, e colpisce il 3% dei bambini affetti da AIDS.

Diagnosi

La sierologia per infezione da HIV nei bambini fornisce risultati incerti, non validi per una diagnosi. Infatti, i figli di donne sieropositive sono comunque HIV-sieropositivi alla nascita a causa del passaggio transplacentare di IgG materne, la cui totale rimozione dal circolo neonatale richiede tempo.

Solo dopo 18 mesi il persistere di una sieropositività infantile può essere considerato un indice sicuro di infezione.

Lo standard diagnostico attuale consiste nella ricerca di HIV-DNA (provirus integrato od episomico) nei linfomonociti di sangue periferico dopo 48h, 6 settimane e 3 mesi dopo il parto.

Analogamente, la presenza di HCV-RNA plasmatico nel neonato in campioni successivi indica una replicazione virale e quindi un'infezione in atto.

La dimostrazione nei fluidi biologici di materiale genetico dell'HIV mediante PCR consente la diagnosi certa ed il monitoraggio evolutivo dell'infezione.

Terapia

Si basa sulla HAART adattata all'età e al peso. Il tempestivo trattamento durante la gravidanza e il parto on schemi validati di ART, il parto cesareo (per ridurre il contatto con il virus nel passaggio attraverso il canale da parto) e la profilassi neonatale hanno ridotto quasi a zero il rischio di infezione del neonato (trasmissione 0.1%) (Thorne et al., 2005).

Sindrome da immunoricostituzione (IRIS)

L'IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) rappresenta un'entità clinica in via di definizione caratterizzata da un deterioramento acuto delle condizioni cliniche causato da una terapia antiretrovirale aggressiva.

Il peggioramento è causato dall'incremento del numero di linfociti $CD4^+$ che contraddistingue la ripresa della competenza immune antigene-specifica.

In particolare, il sistema immunitario del soggetto ritorna capace di sviluppare un'attiva – ma catastrofica – risposta infiammatoria verso gli agenti patogeni con cui era venuto asintomaticamente in contatto durante la fase di immunosoppressione prima dell'inizio dell'ART.

Ripristinata la competenza immune, questi patogeni possono gradualmente essere identificati dai linfociti $CD4^+$ e $CD8^+$ antigene-specifici che aumentano di numero e causano una marcata risposta infiammatoria tissutale che si esprime con una sintomatologia clinicamente evidente.

IRIS perciò rappresenta una paradossale rivelazione di infezioni opportunistiche precedentemente asintomatiche grazie al recupero di una risposta infiammatoria immune.

La comparsa in malati sottoposti ad ART che stanno migliorando di una sintomatologia d'organo che mima una nuova infezione opportunistica deve sempre far sospettare una IRIS.

Le infezioni più frequenti sono quelle da *M. tuberculosis hominis o avium,* CMV e criptococco, e nel SNC da JCV (con innesco di PML), da *M. tuberculosis hominis o avium* intracellulare e toxoplasma.

I quadri clinici che ne conseguono sono vari: linfoadeniti, polmoniti, uveiti, encefaliti, sindromi tubercolari. Si ritiene che IRIS sia tanto più probabile quanto più precocemente insorge dopo l'inizio di una HAART.

Fattori di rischio per IRIS sono un crollo recente dei CD4+ (grave immunodepressione), l'assenza di pregresse ART, un'alta carica virale all'avvio della HAART e una rapida caduta dei livelli di HIV-RNA dopo il suo inizio (Shelburne et al, 2005).

L'incidenza dell'IRIS è controversa, ma non trascurabile (fino al 10-25% dei casi). Poiché la sindrome si manifesta solitamente entro 2-3 mesi dall'avvio della ART e comporta elevata mortalità, è consigliabile continuare a trattare l'infezione di base associando eventualmente un breve trattamento corticosteroideo per limitare il danno o l'edema di tessuti cruciali come quello nervoso o polmonare, senza interrompere la terapia antiretrovirale (Newsome e Nath, 2009; Johnson e Nath, 2010).

Effetti collaterali neurologici di farmaci antiretrovirali

L'avvento della ART (specie cART) ha notevolmente migliorato la prognosi neurologica dei soggetti con infezione HIV, permettendo di bloccare la loro progressiva

immunodepressione e favorirne l'immunoricostituzione grazie all'aumento dei linfociti $CD4^+$. È stato in tal modo possibile assistitere ad una drastica riduzione della patologia neurologica HIV-correlata grazie ai farmaci antiretrovirali, che peraltro possono causare effetti collaterali o reazioni avverse che coinvolgono il SNC o SNP, e causano patologie a sé che vanno distinte da quelle HIV correlate, come illustrato sinteticamente nella Tab. 9.

Tabella 9. Principali effetti collaterali e reazioni avverse dei farmaci anti-HIV.

Inibitori Nucleosidici della Transcriptasi Inversa (NRTI)		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Abacavir	Cefalea	Ipersensibilità ad Abacavir (nausea, vomito, diarrea, rash e sintomatologia multiorgano)
Didanosina	Neuropatia periferica, rischio ($^+$) in associazione a Stavudina	Pancreatite, acidosi lattica e statosi epatica (aggravate da alcoolici)
Emtricitabina	Cefalea, insonnia	Iperpigmentazione palmare e plantare
Lamivudina		
Stavudina	Neuropatia periferica	Lipodistrofia, tossicità mitocondriale, pancreatite, dislipidemia
Tenofovir	–	
Zidovudina	Astenia, cefalea, miopatia	Anemia, neutropenia, nusea, mialgia, miopatia
Inibitori non-nucleosidici della Transcriptasi Inversa (NNRTI) Possono causare rash cutaneo e s. di Stevens-Johnson e s. di Lyell (epidermolisi tossica), ed interagiscono con altri farmaci, richiedendo aggiustamenti di dosaggio		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Delavirdina	–	Astenia, epatite, alterazione indici di epatonecrosi e colestasi, nausea, diarrea
Efavirenz	Sonnolenza, confusione, vertigine, incubi notturni, frequenti, reversibili entro 1-2 mesi	Iperlipidemia, enzimi epatici ↑
Etravirina		Enzimi epatici ↑
Nevirapina	–	Rash cutaneo, enzimi epatici ↑ , insufficienza epatica acuta, $CD4^+$ elevati (250-400/µl)
Inibitori della Proteasi (PI) Comportano frequenti alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico (dispipidemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia, resistenza periferica all'insulina, lipodistrofia) ed interazioni significative con altri farmaci metabolizzati a livello epatico. Gli effetti collaterali neurologici sono infrequenti.		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Amprenavir	–	Rash in soggetti allergici a sulfamidici, enzimi epatici ↑ , colestasi, diarrea, nausea, vomito. Non associare con metronidazolo (effetto simil-disulfiram).
Atazanavir	–	Iperblirubinemia, Ittero, enzimi epatici ↑ , > intervallo PR. Assorbimento bloccato da omeprazolo, ranitidina, antacidi
Darunavir	–	Rash, aumento enzimi epatici
Fosamprenovir	–	Profarmaco con lo stesso profilo di amprenavir
Indinavir	Insonnia, disgeusia	Nefrolitiasi, iperbilirubinemia, enzimi epatici ↑, dolori addominali, alopecia, xerostomia,
Lopinavir/ ritonavir	Disgeusia	Diarrea, nausea, vomito, dislipidemia, enzimi epatici ↑
Nelfinavir	Astenia	Diarrea (molto comune) nausea, vomito, enzimi epatici ↑
Ritonavir	Ipo-parestesie circumorali o periferiche, disgeusia	Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, enzimi epatici ↑, astenia, iperuricemia
Saquinavir	Cefalea	Nausea vomito, diarrea, dolori addominali, enzimi epatici ↑ , ulcerazioni orali
Tipranavir	Emorragia intracranica	Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, enzimi epatici ↑, dislipidemia, rash cutaneo
Inibitori della fusione		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Enfuvirtide	–	Neutropenia, aumentato rischio per polmoniti, eritema, noduli nel sito di iniezione

Segue

Continua

Inibitori del recettore chemochinico		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Maraviroc	Cefalea, astenia, mialgie, vertigine	Diarrea, nausea, vomito, enzimi epatici ↑ , tosse, infezioni vie aeree superiori, artralgie
Inibitori dell'Integrasi		
Farmaco	*Effetti nervosi e muscolari*	*Effetti sistemici*
Raltegravir	Cefalea, vertigine, mialgie, incubi	Nausea, diarrea, flatulenza, prurito, rash, astenia

Riferimenti bibliografici

AAN (American Academy of Neurology). (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology, 41(6), 778-785.

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., et al. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology, 69(18), 1789-1799.

Bacellar, H., Munoz, A., Miller, E. N., et al. (1994). Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. Neurology, 44(10), 1892-1900.

Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F., et al. (1992). Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med, 326(10), 668-672.

Busse, O. (1894). Über parasitäre Zelleinschlüsse und ihre züchtung. Zentralbl Bakteriol, 16, 175-180.

Castro, R., Prieto, E. S., & da Luz Martins Pereira, F. (2008). Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. J Clin Lab Anal, 22(4), 257-261.

Cinque, P., Koralnik, I. J., Gerevini, S., et al. (2009). Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis, 9(10), 625-636.

Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., et al. (1994). Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, 331(18), 1173-1180.

Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., et al. (2009). Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. Neurology, 73(5), 342-348.

d'Arminio Monforte, A., Cinque, P., Mocroft, A., et al. (2004). Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. Ann Neurol, 55(3), 320-328.

De Maria, A., Solaro, C., Abbruzzese, M., et al. (1997). Minocycline for symptomatic neurosyphilis in patients allergic to penicillin. N Engl J Med, 337(18), 1322-1323.

Ferrazin, A., De Maria, A., Gotta, C., et al. (1993). Zidovudine therapy of HIV-1 infection during pregnancy: assessment of the effect on the newborns. J Acquir Immune Defic Syndr, 6(4), 376-379.

Gheuens, S., Pierone, G., Peeters, P., et al. (2010). Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81(3), 247-254.

Ho, D. D., Neumann, A. U., Perelson, A. S., et al. (1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature, 373(6510), 123-126.

Johnson, T., & Nath, A. (2010). Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. Ann N Y Acad Sci, 1184, 106-120.

Kim, Y. S., & Hollander, H. (1993). Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. Clin Infect Dis, 17(1), 32-37.

Kolson, D. L., & Gonzalez-Scarano, F. (2001). HIV-associated neuropathies: role of HIV-1, CMV, and other viruses. J Peripher Nerv Syst, 6(1), 2-7.

Lalvani, A., & Pareek, M. (2010). Interferon gamma release assays: principles and practice. Enferm Infecc Microbiol Clin, 28(4), 245-252.

Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., et al. (2008). Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol, 65(1), 65-70.

Liu, J. F., Liu, G., & Li, Z. G. (2017). Factors responsible for mother to child transmission (MTCT) of HIV-1 - a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 21(4 Suppl), 74-78.

Lortholary, O., Poizat, G., Zeller, V., et al. (2006). Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. Aids, 20(17), 2183-2191.

Marra, C. M., Maxwell, C. L., Tantalo, L. C., et al. (2008). Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis, 47(7), 893-899.

Newell, M. L., Dunn, D., Peckham, C. S., et al. (1992). Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. European Collaborative Study. Lancet, 339(8800), 1007-1012.

Newsome, S. D., & Nath, A. (2009). Varicella-zoster virus vasculopathy and central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome with human immunodeficiency virus infection treated with steroids. J Neurovirol, 15(3), 288-291.

Pantaleo, G., Graziosi, C., Demarest, J. F., et al. (1993). HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature, 362(6418), 355-358.

Robertson, K. R., Smurzynski, M., Parsons, T. D., et al. (2007). The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. Aids, 21(14), 1915-1921.

Robinson-Papp, J., Byrd, D., Mindt, M. R., et al. (2008). Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. Arch Neurol, 65(8), 1096-1101.

Sanfelice, F. (1894). Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti. Ann Igien, 4, 463-495.

Shelburne, S. A., Visnegarwala, F., Darcourt, J., et al. (2005). Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. Aids, 19(4), 399-406.

Simpson, D. M. (2002). Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. J Neurovirol, 8 Suppl 2, 33-41.

Thorne, C., Patel, D., Fiore, S., et al. (2005). Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. European Collaborative Study. Clin Infect Dis, 40(3), 458-465.

Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., et al. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr, 45(2), 174-182.

Verma, A. (2001). Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. J Peripher Nerv Syst, 6(1), 8-13.

Zetola, N. M., Engelman, J., Jensen, T. P., et al. (2007). Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. Mayo Clin Proc, 82(9), 1091-1102.

Testi di riferimento

Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (Eds.). (2015). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (8° ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2 Vol., xxvii, 4882 p.

Brew, B. J. (Ed.). (2018). The Neurology of HIV infection (Vol. 152). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, xiv, 297 p.

Cavarelli, M., & Scarlatti, G. (2018). Mother-to-Child Transmission of HIV-1: Role of Receptor Usage and Target Cells. In T. J. Hope, D. D. Richman & M. Stevenson (Eds.), Encyclopedia of AIDS (Eds: pp. 1368-1376). New York: Springer.

Gendelman, H. E., Gelbard, H. A., Grant, I., et al. (Eds.). (2012). The neurology of AIDS (3rd ed.). Oxford; New York: Oxford University Press, xl, 1115 p.

Hope, T. J., Richman, D. D., & Stevenson, M. (Eds.). (2018). Encyclopedia of AIDS. Springer, lx, 2192 pp.

Paul, R. H., Sacktor, N. C., Valcour, V., et al. (Eds.). (2009). HIV and the brain: new challenges in the modern era. In D. Tarsy (Ed.), Current Clinical Neurology. New York, NY: Humana, xiv, 400 p.

Portegies, P., & Berger, J. R. (Eds.). (2007). HIV/AIDS and the nervous system (3 ed. Vol. 85). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, xii, 371 pp.

Reiss, C. S. (2008). Neurotropic viral infections. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press, xvi, 455 p.

Yarchoan, R. (Ed.). (2014). Cancers in people with HIV and AIDS: progress and challenges. In T. J. Hope, D. D. Richman & M. Stevenson (Eds.), Encyclopedia of AIDS: Opportunistic Malignancies, xvi, 389 pages.

MALATTIE DA PRIONI

M. Colucci

Le malattie da prioni sono proteo- o proteinopatie trasmissibili dell'uomo e dell'animale a lunga incubazione caratterizzate da una demenza ad evoluzione subacuta con esito invariabilmente fatale. La lunga storia delle acquisizioni scientifiche su queste malattie è tanto intricata nelle sue varie tappe quanto affascinante nel suo intrinseco significato biologico e medico, al punto di meritare una breve sintesi.

Aspetti storici ed eziopatogenetici

Le malattie attualmente definite "da prioni", inizialmente descritte come "encefalopatie spongiformi subacute" da causa sconosciuta, ebbero successivamente ridenominazione come "encefalopatie spongiformi trasmissibili" (TSE, *transmissible spongiform encephalopathies*) in seguito alla scoperta che due di esse, rispettivamente il Kuru e la malattia di Creutzfeldt-Jakob, erano trasmissibili dall'uomo all'animale e da un animale all'altro mediante iniezione intracerebrale di estratti ultrafiltrati di tessuto nervoso malato (Gajduseck, 1976).

Essendo gli ultrafiltrati privi di virus, fu avanzata l'ipotesi che entrambe le malattie potessero essere causate da un virus "lento" o "non convenzionale"[1] particolarmente difficile da isolare, finché non prese gradualmente corpo l'idea che si trattasse in realtà di una proteina patogena (*protein only hypothesis*).

Tuttavia, quest'ipotesi alquanto "eretica" era destinata a sollevare lunghe critiche, sia perché identificazione dell'agente patogeno in una proteina alterata dotata di proprietà "infettive" contraddiceva i classici postulati di Koch sull'infettività, senza peraltro intaccarne il principio base, cioè la *trasmissibilità di malattia*, sia perché sfidava il "Dogma Centrale" di Crick (1958) sulla replicazione degli agenti infettivi, basato sulla presenza di un codice genetico e dei relativi meccanismi di replicazione fondamentali per ogni forma di vita (Keyes, 1999; Unter, 1999).

Mancavano inoltre prove assolute che la PrP^{Sc} estratta da cervelli infetti non fosse rimasta contaminata da microframmenti di RNA o DNA virali, nonostante la sua "infettività" persistesse dopo denaturazioni fisiche capaci di inattivare qualunque tipo di virus (radiazioni ionizzanti, UVB, ossidanti, plasma).

[1] sotto forma di viroide o plasmide (virus privo di involucro proteico) o virino (frammento nucleico adeso a proteine).

Circa vent'anni dopo, comunque, la sfuggente natura dell'agente causale delle TSE fu definitivamente identificata in una proteina altamente infettante dotata di capacità replicative definita "prione" o proteina prionica PrP^{Sc} (*Proteinaceosus infectious Particle that lacks nucleic acid Scrapie*[2]), risultata essere una variante conformazionale patogena della proteina prionica cellulare PrP^{C} *(Prion Protein cellular)* normalmente espressa dal SNC (Prusine e De Armond, 1994; Prusiner, 1997, 1998, 1999; Prusiner e McCarty, 2006; Prusiner, 2013, 2014, 2017).

La documentata "trasmissibilità" delle malattie da prioni, peraltro variabile da forma a forma, non implica che esse necessariamente debbano insorgere per "contagio". La PrP^{C}, infatti, come ogni altra proteina può subire modificazioni mutazionali tali da risultare patogena al pari della sua isoforma PrP^{Sc}, oltre ad essere già di per sé suscettibile di assumerne la stessa conformazione patologica non appena ne viene in contatto.

Ciò spiega l'apparente paradosso della coesistenza di *forme sporadiche* tardive insorgenti in soggetti geneticamente predisposti (ove l'ipotesi di contagio è puramente speculativa, essendo estremamente remota), accanto a *forme acquisite* per contagio iatrogeno o alimentare, ed anche perché questo principio abbia ispirato il Decreto del 21 dicembre 2001 del Ministro della Salute sulla Sorveglianza obbligatoria della malattia di Creutzfeldt-Jakob, che impone il dovere di notifica di ogni caso di malattia, ancorché sospetto.

L'inclusione delle TSE nell'ambito delle Malattie Infettive del SNC è oggi motivata dalla possibilità di adottare il criterio eziopatogenetico anziché quello sindromico usato in passato, quando queste malattie erano classificate fra le Demenze per il solo fatto di manifestarsi con una demenza subacuta di natura non meglio definita.

Ultimamente, i meccanismi biofisici e molecolari che portano alla formazione e trasporto intercellulare della PrP^{Sc} costituiscono il principale modello per indagare altre proteopatie del SNC non prioniche responsabili di demenze neurodegenerative non trasmissibili, caratterizzate dalla precipitazione di proteina A-beta amiloide, proteina tau iperfosforilata, proteina α-sinucleina ed altre proteine ad alto contenuto di catene laterali poliglutaminiche (Brundin et. al, 2010).

PrP^{C} – È una sialo-glicoproteina codificata dal gene della proteina prionica (*PRNP*, braccio corto del cromosoma 20), altamente conservata nelle specie e particolarmente espressa dai neuroni, ove si ancora alla

[2] *Scrapie:* TSE ovina nota fin dalla metà del 1700, caratterizzata da grattamento cronico, atassia, perdita del controllo motorio e progressiva degenerazione del SNC delle pecore e capre affette.

superficie di membrana attraverso un segmento glicolipidico sito all'estremità C-terminale per svolgere funzioni ancora poco conosciute, probabilmente connesse alla trasmissione sinaptica. Formata da 254 aminoacidi costituenti 3 domini alfa-elica capaci di conferire piena solubilità e degradabilità da parte delle proteasi e un solo breve tratto beta, la PrP^{C} lega Cu^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+} ed altri componenti tissutali, in particolare glucosaminoglicani ed acidi nucleici (DNA, RNA).

PrP^{Sc} – Rappresenta l'isoforma conformazionale anomala della PrP^{C}, di cui la PrP^{Sc} condivide la stessa sequenza aminoacidica e struttura primaria. Ciò che diversifica la PrP^{Sc} dalla PrP^{C} è la sua struttura secondaria, caratterizzata dalla trasformazione dei domini alfa-elica in altrettanti foglietti beta idrofobici che ne alterano la conformazione terziaria, rendendola insolubile e non degradabile dal sistema ubiquitina/proteasoma, specie se in fase di avanzata oligomerizzazione.

Questo fenomeno comporta la precipitazione nel citoplasma di protofibrille e quindi aggregati multifibrillari che attivano sia la digestione autofagico-lisosomiale vacuolare degli aggregati insolubili (Fornai et al., 2006), sia una loro esportazione esovescicolare con successiva captazione da parte dei neuroni ed astrociti circostanti, processo che si estende a macchia d'olio nel tessuto culminando in morte cellulare essenzialmente per apoptosi.

La coesistente reazione microgliale-macrofagica rimane un fenomeno puramente secondario ed a carattere non infiammatorio, mentre la co-precipitazione negli aggregati proteici di metalli redox (Cu^{2+}/Zn^{2+}/Fe^{2+}) favorisce la produzione di radicali liberi (singletti, superossidi, idroperossidi) che causano un danno lipoperossidativo delle membrane cellulari, ulteriormente peggiorato dall'attivazione del complemento e dalla formazione del complesso di attacco C5b-9. A ciò si aggiunge l'azione tossica esercitata direttamente dalla PrP^{Sc} sull'apparato nucleare o sugli organelli intracellulari (specie il reticolo endoplasmatico di Golgi).

Induzione del misfolding nella PrP^{C} – La naturale conformazione in alfa elica della PrP^{C} solubile ha una particolare propensità ad assumere una conformazione a foglietti beta insolubili analoga a quella della PrP^{Sc} con cui viene in contatto, fenomeno che ne causa la precipitazione sotto forma di protofibrille che progressivamente si organizzano in micro e macroaggregati fibrillari (*prion rods* e placche di amiloide prionica con proteoglicani).

Il meccanismo biofisico del processo dipende dall'occorrenza di interazioni idrofobiche via ponti idrogeno fra proteina alterata PrP^{Sc} e porzioni della proteina normale PrP^{Sc} che inducono quest'ultima ad assumere una conformazione *beta-sheet (prion-only hypothesis)* e a depositarsi secondo due meccanismi simili:

- *"seeding"* o nucleazione;
- *"permissive templating"* (riproduzione a stampo).

La trasformazione è facilitata da fattori favorenti (in passato definiti fattore X), fra i quali:

- variazioni aminoacidiche in punti cruciali della catena PrP^{C};
- fattori adiuvanti o permittenti, ad es. il legame fra PrP^{C} e glucosaminoglicani (eparina/eparan solfato) o catene acidiche di DNA o RNA (Fig. 1);
- ioni metallici di transizione (Fe^{3+}, Cu^{2+}, etc.).

Le molecole PrP^{Sc} neoformate, pertanto, agiscono come nuovi "stampi" per altre molecole PrPC normali e così via ("effetto domino"); e non essendo facilmente degradabili, si aggregano e precipitano sotto forma di depositi amiloidi.

La velocità di propagazione del processo dipenderebbe non solo dalla quantità iniziale della PrPSc presente nel SNC, ma anche dalla sua costituzione aminoacidica e conformazionale terziaria *(strain)* ed eventualmente anche da un ulteriore apporto esogeno, che spiegano la variabilità d'incubazione (anche pluridecennale) e di evoluzione e tipo dei quadri clinici che ne derivano.

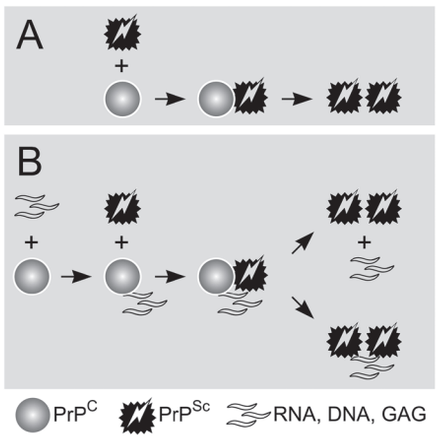


Fig. 1. Alterazioni conformazionali della PrP^{C} indotte dalla PrP^{Sc} direttamente (A) o in presenza di fattori adiuvanti o permittenti (B), con formazione di nuove molecole di PrP^{Sc} (modificata da Silva et al. 2010).

Penetrazione della PrP^{Sc} nell'organismo – Può avvenire per via alimentare (con accumulo di PrP^{Sc} nelle placche di Peyer intestinali e successiva migrazione da linfonodi e tonsille nel SNC), ematogena (trasfusioni), per contatto (in caso di trapianti eterologhi da donatore infetto) e per via aerosolica con penetrazione diretta nell'encefalo.

Questa via, già ipotizzata nella trasmissione delle TSE animali e confermata sperimentalmente (Haybaeck et al., 2011), motiva la necessità di opportune misure nell'ambito delle norme preventive.

Meno chiaro è il meccanismo che nelle forme sporadiche di TSE causa la conversione spontanea in PrP^{Sc} della PrP^{C} codificata da mutazioni puntiformi che causano minime modificazioni della sua sequenza aminoacidica.

In questo caso, comunque, non si tratterebbe di una penetrazione, ma di una trasformazione spontanea di una proteina già presente nel SNC.

Caratterizzazione elettroforetica della PrP^{Sc} – Dopo trattamento con Proteasi K (PK), la PrP^{Sc} non viene completamente scissa come la PrP^{C}, ma viene tagliata alla sua estremità amino-terminale e migra sotto forma di tre bande a diverso peso molecolare, di cui la più alta è diglicosilata, l'intermedia è monoglicosilata e l'ultima priva di zuccheri.

In base alla mobilità elettroforetica dell'ultima banda, si distinguono diversi tipi di PrP^{Sc} (Fig. 4, vedi oltre): Tipo 1 (l'ultima banda migra a 21 kDa) e Tipo 2 (l'ultima banda migra a 19 kDa). La presenza della PrP^{Sc} è esclusiva delle TSE, e solo il suo riscontro nel tessuto cerebrale permette una diagnosi di certezza.

Trasmissione delle malattie da prioni – Può avvenire sia all'interno della stessa specie (trasmissione intraspecifica) sia da una specie all'altra (interspecifica), sebbene il passaggio della barriera di specie sia tanto più facile quanto più alta è l'omologia della struttura primaria tra le proteine prioniche cellulari della specie infettante e quelle dell'ospite contagiato (Tab. 1).

I portatori di certi polimorfismi genici, specie in corrispondenza del codone 129 del gene PRNP codificante per PrP^{C}, sarebbero particolarmente suscettibili a sviluppare una malattia da prioni. Nella popolazione generale questo codone è polimorfico e produce due varianti alleliche, che codificano per gli aminoacidi metionina e valina (M-V) nella posizione 129 della PrP.

I soggetti affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica risultano omozigoti per la metionina molto più frequentemente di quanto non accada nella popolazione generale, mentre tutti i casi di variante di CJD sono omozigoti per la metionina.

Molti casi di CJD iatrogeno invece sono omozigoti per la Valina. I polimorfismi MM e VV sembrerebbero pertanto aumentare la suscettibilità alla malattia.

Negli animali colpiti da TSE la trasmissione avviene per via alimentare. Negli ovini (*scrapie*) si tratta probabilmente di vegetali contaminati da urine di animali infetti; nei bovini (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*) per integrazione alimentare con farine prodotte dagli scarti contaminati delle carni di ovini malati e nei cervidi come cervo ed alce (CWD, *Chronic Wasting Disease*) per ingestione di erba mista a terra contaminata da carcasse di animali affetti deceduti, senza escludere in ogni caso una trasmissione per aerosol.

In California (USA), la sensibile incidenza di CWD si è addirittura tradotta nel divieto di caccia per questi animali. Nel visone (TME, *transmissible monk encephalopathy*), nei felini (FSE, *feline spongiform encephalopathy*) e negli ungulati esotici come l'antilope, il nyala, il kudu etc. i meccanismi di trasmissione intraspecie sono molto probabilmente analoghi.

Classificazione

Nell'uomo, le malattie da prioni o encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) possono essere suddivise in a) forme *sporadiche o idiopatiche*, b) forme *genetiche o familiari* e c) forme *acquisite* per via infettiva, a trasmissibilità più o meno elevata (Tab. 1).

Tabella 1. Classificazione delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE).

TSE umane	**Sporadiche**	**Genetiche**	**Acquisite**
M. di Creutzfeldt-Jakob (CJD)	sCJD	fCJD	Kuru (estinto) iCJD (iatrogena) vCJD (alimentare, ematica)
Insonnia fatale (FI)	sFI	fFI	
M. di Gerstmann-Sträussler-Scheinker		GSS	
*Variably Protesase-Sensitive Prionopathy**	VPSP*		
TSE animali spontanee			
Scrapie (pecora, capra)	Dati non disponibili (possibili entrambe)		alimentare, urina
BSE (bovini)			alimentare, farine ovine
TME (visone)			alimentare, urina
CWD (cervo, alce)			alimentare, terra
FSE (felini)			come sopra
EUE (antilopi esotiche, nyala, orice, kudu)			come sopra

* Inserita per ultima, in attesa di una classificazione ufficiale.
BSE: *Bovine Spongiform Encephalopathy;* TME: *Transmissible Mink Encephalopathy;* CWD: *Chronic Wasting Disease;* FSE: *Feline Spongiform Encephalopathy;* EUE: *Exotic Ungulate Encephalopathy*

TSE sporadiche – Sono le forme di gran lunga più frequenti (85-95%) e con distribuzione epidemiologica casuale. Si ipotizza che siano conseguenti ad una mutazione somatica o alla conversione spontanea della PrP^{C} nell'isoforma patogena PrP^{Sc}.

Le TSE sporadiche, pur non essendo familiari e non causate da infezione prionica, possono comunque essere trasmesse a terzi per infezione iatrogena.

Tale gruppo include la malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD), la rara insonnia fatale sporadica (sFI), entrambe più frequenti delle rispettive forme familiari (fCID, fFI), e la VPSP (*Variably Protease-Sensitive Prionopathy,* Gambetti et al., 2008; Zou et al., 2010), nuova forma abbastanza frequente e ancora in attesa di una classificazione definitiva (Tab. 1).

TSE familiari – Rappresentano il 5-15% circa dei casi e sono legate a mutazioni a carico del *PRNP*, il gene codificante la PrP^{C} sito sul braccio corto del cromosoma 20. Sono note ormai più di 55 mutazioni in grado di causare una malattia da prioni geneticamente determinata. Si tratta per lo più di mutazioni puntiformi o inserzioni, che vengono ereditate secondo un meccanismo di trasmissione autosomica dominante.

Si osserva almeno 1 caso affetto in ogni generazione con probabilità di malattia per ogni singolo membro della progenie pari al 50%. Le mutazioni più frequenti sono D178N ed E200K. Le forme familiari comprendono la variante familiare della *malattia di Creutzfeldt-Jakob* (fCJD), l'*insonnia fatale familiare* (fFI) e la *malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker* (GSS).

Va ricordato che anche i soggetti affetti da malattie da prioni geneticamente determinate possono diventare fonte di contagio di altre persone per via iatrogena.

TSE acquisite – Sono causate da contagio dell'ospite. Il materiale infetto può provenire da un soggetto affetto da malattia da prioni sporadica, familiare o acquisita, causando la malattia di Creutzfeldt-Jakob iatrogena. Nel caso della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD) l'infezione viene acquisita attraverso il consumo di carni bovine infette (BSE), ed eccezionalmente per trasfusione di sangue da donatore affetto da vCJD in fase asintomatica. Tra le forme acquisite o infettive rientrano il *Kuru*, la *malattia di Creutzfeldt-Jakob iatrogena* (iCJD) e la *variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob* (vCJD, o malattia della mucca pazza) (v. Tab. 1).

Neuropatologia – Lo studio del SNC dei soggetti colpiti da malattie da prioni, fondamentale per accertare la diagnosi di malattia rimane necessariamente limitato ad ambienti e laboratori specializzati, poiché richiede speciali precauzioni difensive e dispositivi di assoluta sicurezza per procedere alle varie tappe della manipolazione del tessuto nervoso prelevato, sia che si tratti di materiale autoptico che di biopsie nervose o di altri tessuti, fino alle sezioni ultrafini per microscopia elettronica ed alla conservazione e smaltimento del materiale contaminato.

I reperti macroscopici encefalici risultano alquanto aspecifici, dimostrando quadri di atrofia cerebrale con dilatazione degli spazi liquorali intra ed extraventricolari variabile in rapporto al tipo ed alla durata delle varie forme di malattia, e non aggiungono informazioni rispetto alle neuroimmagini ottenute *in vivo.*

L'istopatologia richiede, oltre che le colorazioni standard (H&E, Rosso Congo e Tioflavina S per l'amiloide), la marcatura immunoistichimica della PrP (previa esposizione gli epitopi mediante *etching*[1]), della GFAP (glioproteina fibrillare acida) ed eventualmente di altri bersagli (micro ed oligodendroglia, frammenti di DNA, etc.).

Le caratteristiche distintive comuni a tutte le prionopatie sono costitutite da: 1) degenerazione vacuolare o spongiosi del neuropilo[2]; 2) presenza di placche PrP^{Sc} amiloidi, resistenti o sensibile alla proteinasi K (PK); 3) gliosi reattiva; 4) depauperamento neuronale; 5) infiltrazione microgliale. Si possono distinguere tre grossolane categorie di danno, sintetizzate nella Tab. 2.

Tabella 2. Principali caratteristiche istopatologiche e neurochimiche distintive delle malattie da prioni.

Malattia	**Spongiosi**	**Placche PrP^{Sc} amiloidi**	**Sensibilità della PrP^{Sc} alla PK**	
sCJD, fCJD, iCJD, sFI, fFI, Kuru, Scrapie	Diffusa	Scarse	PK - - -	
GSS		Abbondanti		PK + + +
VPSP		Variabili	Variabile in rapporto al fenotipo	
vCJD			PK - - -	
PrP^{Sc}: proteina prionica *scrapie;* PK: proteinasi K				(modificata da Prusiner, 1999, 2004)

[1] Tecnica chimico-fisica per ridurre i *cross-links* da fissazione aldeidica ed esporre adeguatamente gli epitopi antigenici nativi.
[2] Il neuropilo indica l'insieme delle strutture extracellulari che avvolgono il soma e l'arborizzazione dendritica neuronale.

La spongiosi, evidente soprattutto nelle forme panencefalitiche di sCJD, dipende dalla presenza di vacuoli rotondeggianti di piccole dimensioni, raramente confluenti e circondati da residui di membrana, diffusi nella sostanza grigia corticale e sottocorticale e nello strato molecolare del cervelletto, associata a gliosi reattiva (Fig. 2).

La spongiosi, comunque, non è per sé esclusiva della patologica prionica, potendo caratterizzare altre malattie neurodegenerative (m. di Alzheimer, demenza con corpi di Lewy) e una vasta gamma di encefalopatie dismetaboliche, anossiche, tossiche e virali1.

Le placche amiloidi e i depositi di PrP^{Sc} pericellulari o a distribuzione punteggiata di tipo sinaptico sono invece un marker immunoistochimico specifico delle prionopatie, i cui singoli dettagli sono riportati nelle relative descrizioni.

Kuru

Questa malattia può considerarsi un prototipo delle malattie prioniche umane, essendo comparsa agli inizi del '900 e poi diffusa in modo epidemico fra i Papua di lingua Fore del sud-est della Nuova Guinea, dediti a rituali di cannibalismo endogeno.

La ricerca intensiva delle cause del Kuru (in linguaggio Fore = tremore, tremore che ride) portò dapprima la scoperta della sua trasmissibilità dall'uomo allo scimpanzé tramite iniezione intracerebrale di ultrafiltrati di tessuto cerebrale umano infetto, e successivamente anche di un'analoga trasmissibilità della malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica, per molti versi simile al Kuru.

L'ipotesi di un contagio per via alimentare, nata dall'osservazione che il Kuru colpiva soprattutto donne e bambini, ai quali nei rituali cannibalici (riguardanti il corpo di un famigliare defunto posto su braci ardenti) erano destinati solo cervello e visceri relativamente crudi (i muscoli erano riservati ai maschi) fu pienamente confermata dalla pressoché completa scomparsa del Kuru a partire dagli anni '50 in seguito all'abolizione della pratica rituale per decreto governativo.

Da allora, sono stati segnalati solo casi sporadici attribuiti sia al lungo periodo di incubazione della malattia, variabile fra i 5 e i 20 anni, sia all'incompleto rispetto delle disposizioni di legge.

Se il Kuru ha rappresentato il primo modello "spontaneo" di trasmissione interumana per via alimentare, il secondo modello è costituito dalla variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD) causata dall'ingestione di carni ad alta carica di PrP^{Sc} provenienti da bovini affetti da encefalopatia spongiforme bovina (BSE), nota come "malattia della mucca pazza" (*mad cow disease*), con l'unica differenza di un passaggio di specie nella vCJD. La possibilità di una trasmissione interspecie, peraltro, era stata già dimostrata negli anni '60-'70 trasferendo il Kuru dall'uomo allo scimpanzé e ad altri primati, che sviluppavano un quadro Kuru simile dopo un'incubazione di 18-36 mesi dal contagio, e successivamente da un animale all'altro, inoculando ultrafiltrati di tessuto nervoso ed anche non nervoso di animali affetti. Circa le cause iniziali del Kuru, è assai probabile che l'epidemia sia partita dall'ingestione del cervello di un soggetto affetto da CJD sporadica.

Neuropatologia – Le alterazioni tipiche erano costituite da un'atrofia dell'intero encefalo con grave depauperamento neuronale, spongiosi ed astrogliosi diffusa nettamente più marcati nella corteccia cerebellare, sede in cui si associava un reperto istopatologico patognomonico, costituito da placche amiloidi PAS-positive[2] disseminate di varie dimensioni (*kuru plaques*). Il fattore genetico predisponente è risultato dipendere da un'omozigosi per la valina (VV) al codone 129 del gene della PrP.

Quadro clinico – Il Kuru esordiva con un'atassia cerebellare progressiva, discinesie facciali, mioclonie e crisi di riso spastico, evolvendo nel giro di pochi mesi in un quadro di paralisi amiotrofica associato a demenza ingravescente fino all'*exitus* (in media dopo 3-6 mesi dall'esordio, in alcuni casi 1 anno).

Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Inizialmente confusa come una variante della m. di Wilson ("pseudosclerosi spastica") nel primo caso descritto nel 1920 da Creutzfeldt (peraltro dubbio e successivamente non confermato) ed anche nei successivi descritti nel 1921 da Jakob (di cui 2 successivamente confermati), la CJD è una malattia molto rara che si può manifestare in tre forme: *sporadica* (85%), *geneticamente determinata* (14%) ed *acquisita per via iatrogena* (1%), considerando l'alta trasmissibilità intra ed interspecie della malattia.

[1] Per tale motivo è stato proposto di ridenominare le TSE come TDE *(Transmissible Degenerative Encephalopathies)*, ma senza grande successo.

[2] PAS: colorazione istochimica per costituenti tissutali ricchi di carboidrati (collagene, glicogeno, etc.) basata sulla loro ossidazione ad aldeidi con ac. periodico e successiva reazione con fucsina acida in presenza di ac. solforoso (reagente di Schiff).

Neuropatologia – Nelle sezioni standard si evidenzia una tipica spongiosi diffusa del neuropilo nella sostanza grigia (corticale e sottocorticale) e nello strato molecolare del cervelletto, associata a depauperamento neuronale ad astrogliosi (Fig. 2).

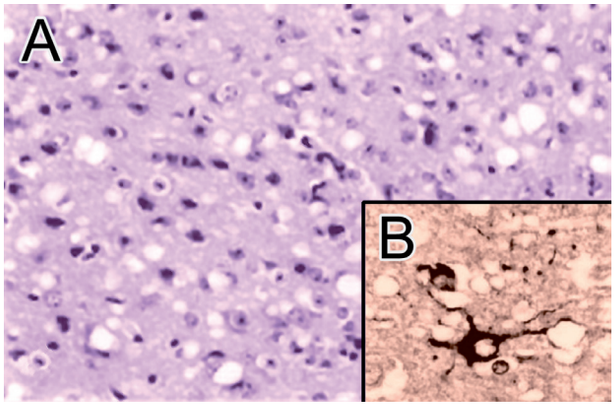


Fig. 2. sCJD, corteccia cerebrale. A, spongiosi del neuropilo e rarefazione neuronale (H&E). B. Ipertrofia astrocitaria (GFAP-immunoistochimica).

La rarefazione neuronale è di entità variabile e più marcata nei casi a lungo decorso clinico, così come l'astrogliosi con ipertrofia dei prolungamenti gliali nella corteccia cerebrale ed in molte strutture sottocorticali, specie nel talamo e nel cervelletto, dimostrata dalla presenza di fibre di Rosenthal immunopositive per la glioproteina fibrillare acida (GFAP, Fig. 3), mentre la deposizione di PrP^{Sc} è eminentemente perineuronale di tipo sinaptico finemente punteggiato, ed in un terzo dei casi, anche perivacuolare.

Nella CJD a più lento decorso (10%) si possono visualizzare anche placche amiloidi di PrP^{Sc} analoghe a quelle del Kuru con centro pallido e margine stellato, contenenti materiale PAS positivo formato da glusaminoglicani, oppure piccole deposizioni amiloidee irregolari ad aspetto bastoncelliforme (*prion rods*), specie nella corteccia cerebellare.

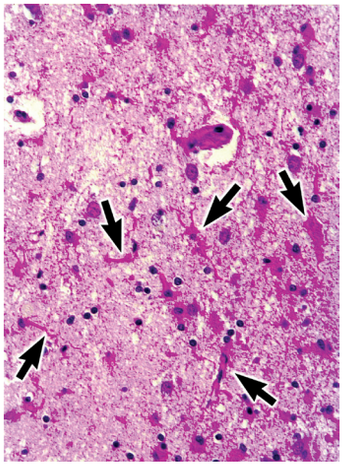


Fig. 3. Astrocitosi sottocorticale diffusa nella sCJD. Dimostrazione GFAP-immunoistochimica di fibre astrogliali ipertrofiche (fibre di Rosenthal, frecce).

Nella variante di Heidenhain esiste invece un preminente coinvolgimento della corteccia occipitale ove si osserva un pattern perineurale di tipo sinaptico senza placche amiloidi analogo a quello della forma classica.

Quadro clinico generale – La malattia esordisce quasi sempre dopo i 50 anni (42-91) senza alcun avviso, come una demenza a decorso subacuto e tumultuoso, talvolta preceduta da sintomi aspecifici quali cefalea, astenia, dimagrimento e sintomi ansioso-depressivi associati a disturbi del sonno.

Disturbi cognitivi. Comprendono una grave compromissione della memoria a breve termine, delle funzioni simboliche e del comportamento, che peggiora rapidamente nel giro di settimane o pochi mesi e s'associa ad allucinazioni ed episodi di delirium. In questa fase, spesso si apprezza una *facies* particolare, con un atteggiamento mimico improntato ad incomprensibile paura, analogo a quello che si può osservare nelle fasi conclamate della paralisi sopranucleare progressiva (PSP).

Disturbi motori. Solitamente compaiono in momenti successivi, e comprendono: 1) atassia cerebellare ingravescente segmentale ed assiale, con grossolano tremore diffuso e disartria; 2) mioclonie diffuse al volto ed al corpo; 3) iperrekplessia (sussulti massivi spontanei o provocati da rumori o stimoli sensitivi anche banali; 4) progressivo deterioramento motorio a carattere misto piramido-extrapiramidale, che assieme ad una perdita del controllo sfinterico e dell'autonomia oro-alimentare costringono il malato all'allettamento ed all'alimentazione assistita.

Disturbi della coscienza. Inizialmente costituiti da episodi di delirium, evolvono in un coma ingravescente che evolve in stato vegetativo. In qualunque momento della malattia possono manifestarsi crisi epilettiche.

Varietà sindromiche

Sindrome di Heidenhain – Rappresenta una forma "occipitale" di CJD, manifestandosi con disturbi visivi ingravescenti, quali distorsione dell'allineamento o della forma degli oggetti e riduzione dell'acuità visiva fino alla cecità corticale, che possono rimanere l'unico sintomo di malattia anche per diverse settimane, per poi sfociare nel quadro di una sCJD classica.

Sindrome di Brownell-Oppenheimer – Analogamente alla precedente, può considerarsi una forma "cerebellare" di CJD contraddistinta all'esordio da un'incoordinazione cerebellare assiale e segmentale "pura" ingravescente che evolve nel giro di anche molte settimane in una sCJD classica.

Varietà cliniche

Forma sporadica (sCJD) – Il progetto di sorveglianza epidemiologica internazionale della sCJD, che ha raccolto finora oltre 4.400 casi, ha confermato che questa è la forma più frequente di CJD (84% circa), con un'incidenza media di 1.39:1.000.000, corrispondente in Italia a circa 83 casi all'anno. Si pensa che sia determinata da una mutazione somatica della PrP^{C} o che sia causata da una sua conversione spontanea - per cause non meglio definite - nella forma patologica PrP^{Sc}.

Forme familiari (fCJD) – Assai meno frequenti della sCJD (14%), sono clinicamente sovrapponibili a quest'ultima ma esordiscono più precocemente ed hanno un decorso più lungo.

Dipendono da mutazioni di *PRNP* (20p13), in particolare la D178N (omozigosi per Valina al codone 129), la E200K e la 210, con esordio di malattia fra 25-56 anni e decorso di 9-51 mesi.

Circa la mutazione D178N, il polimorfismo genico al codone 129 che aumenta la suscettibilità alla malattia condiziona anche il fenotipo clinico.

Infatti, individui portatori della mutazione D178N sviluppano un fenotipo CJD se sono portatori della Valina al codone 129 dell'allele mutato; al contrario, presentano un fenotipo fFI *(Fatal Familial Insomnia)* se sono portatori della Metionina al codone 129 (Goldfarb et al. 1992).

La mutazione E200K è tuttavia più frequente e non sembra condizionata dal polimorfismo al codone 129. L'età di esordio è compresa fra 35 e 66 anni e la durata della malattia varia da 2 a 41 mesi. Clinicamente è simile alla sCJD, sebbene in alcuni casi si siano osservati quadri atipici con paralisi sopranucleare e neuropatia periferica.

A differenza delle forme sCJD, in una discreta percentuale di mutazioni E200K (19.35%) è presente come sintomo d'esordio o di accompagnamento un *prurito* localizzato o diffuso, simile a quello che spinge gli ovini affetti da *scrapie* a strofinarsi fra loro o contro ostacoli.

In questi casi, la RM in diffusione (DWI) ha permesso di documentare un danno bilaterale del grigio periacqueduttale (Cohen et al., 2011).

Forme iatrogene (fCJD) – Eccezionalmente rare (1%), comprendono circa 200 descrizioni in tutto il mondo e rappresentano un tipico esempio di trasmissione interumana riguardante soprattutto l'epoca in cui si ignoravano le speciali proprietà infettanti della PrP^{Sc}. A seconda delle modalità di trasmissione, possono avere un'incubazione anche molto lunga, fino a 30 anni e sembrano condizionati dal polimorfismo al codone 129 con *omozigosi VV* (Valina-Valina), come dimostra la maggior parte dei casi iatrogeni. In particolare, nella iCJD il secondo frammento monoglisosilato di PrP^{Sc} prevale sugli altri come nella sCJD, mentre la terza banda migra oltre la PrP^{Sc} tipo 2, configurando un tipo 3 ben distinto.

In complesso, le forme iatrogene di CJD hanno inequivocabilmente confermato che le malattie da prioni hanno un'incubazione molto lunga prima di manifestarsi clinicamente, e che in questa fase i tessuti dei soggetti destinati a svilupparla sono infettanti.

Contaminazione diretta del SNC. È documentata per uso di strumenti neurochirurgici o elettrodi EEG profondi precedentemente usati su soggetti portatori asintomatici di CJD, o per impianti di dura madre prelevata dal cadavere di una persona infetta ma ancora asintomatica. In questi casi, dopo un'incubazione variabile da 1 anno a vari anni, è insorto un quadro clinico del tutto sovrapponibile a quello della CJD sporadica classica.

Contaminazione periferica. Descritta quale conseguenza di impianti di cornea, somministrazione i.m. di ormone della crescita (GH) estrattivo o trasfusioni da donatori infetti asintomatici, causa un quadro clinico ad esordio prevalentemente cerebellare, a cui solo in un secondo momento si associa il disturbo cognitivo.

Il tempo di incubazione è più lungo di quello per inoculazione diretta, fino a raggiungere un massimo di 30 anni nei soggetti con nanismo ipofisario curati con GH estrattivo. Le normative riguardanti la donazione di tessuti, la prevenzione e la sterilizzazione del materiale sanitario sono riportate alla fine del Capitolo.

Decorso e terapia – La malattia ha un decorso tipicamente subacuto irreversibile, per la mancanza di una terapia specifica atta ad arrestare, ostacolare o far regredire il danno causato dal progressivo accumulo di precipitati di PrP^{Sc}. Le fasi avanzate della malattia comportano l'allettamento, la necessità di nutrizione assistita ed un alto rischio di complicazioni infettive sistemiche con sepsi che portano all'exitus entro 1-18 mesi dall'esordio (in media dopo 4 mesi), in particolare entro 8 mesi nel 65% dei casi, entro un 1 anno nel 14% ed entro 2 anni nel 5%.

Fenotipi della sCJD e relativi pattern molecolari – Le caratteristiche molecolari della PrP^{Sc} dettate dal polimorfismo al codone 129 per Metionina (M) e Valina (V) si traducono in una varietà di differenti fenotipi di sCJD. Uno studio comparativo cruciale condotto su 300 casi di sCJD accertata e su un campione di controllo di 544 soggetti non affetti ha permesso di appurare che nei soggetti malati il 71% è omozigote MM contro il 37% dei normali, il 17% omozigote VV contro il 12% dei normali e solo il 12% eterozigote MV contro il 51% dei normali (Parchi et al., 1999, 2009).

La caratterizzazione elettroforetica della PrP^{Sc} dopo digestione con proteinasi K (PK) dimostra inoltre la presenza di tre bande, l'ultima delle quali distinguibile come un frammento di 21 kDa (Tipo 1), presente nel

95% dei casi di sCJD omozigoti MM, ed un frammento di 19 kDa (Tipo 2), presente nel 55% dei casi omozigoti VV (Fig. 4).

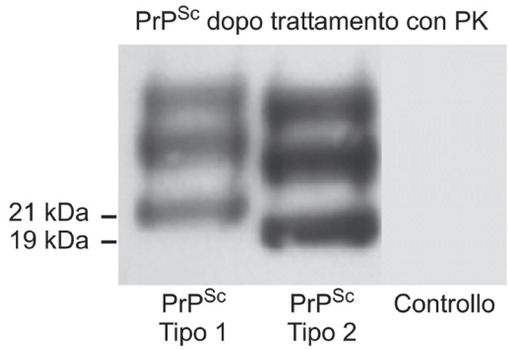


Fig. 4. sCJD. Pattern elettroforetico della PrP^{Sc} dopo digestione con proteinasi K (PK). Il Tipo 1, caratteristico di quasi la totalità dei casi di sCJD omozigoti MM, dimostra una prevalente banda intermedia monoglicosilata ed una terza banda non glicosilata di 21 kDa. Il Tipo 2 si riscontra in oltre la metà dei casi di sCJD omozigoti VV e presenta una banda non glicosilata di 19 kDa.

Nell'insieme, questi dati evidenziano differenti *pattern* molecolari utili per classificare varie forme di sCJD in base al polimorfismo al codone 129 ed alla struttura della PrP^{Sc} (Tab. 3).

In conclusione, nella maggior parte dei soggetti colpiti da sCJD il quadro clinico esprime una sofferenza diffusa del SNC encefalica e spinale rapidamente ingravescente, anche se sono stati descritti casi ad esordio focale o asimmetrico. Fra questi ultimi si riconoscono due diverse varianti sindromiche, in relazione alle speciali peculiarità dell'esordio clinico, occipitale (s. di Heidenhain) o cerebellare (s. di Brownell-Oppenheimer).

Malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Descritta da Gerstmann nel 1928 e poi definitivamente caratterizzata da Gerstmann, Sträussler e Scheinker (1936), è nota solo come forma familiare autosomica dominante 10 volte più rara della malattia di Creutzfeldt-Jakob (1:10.000.000), da cui differisce anche per una trasmissibilità intra ed interspecie molto inferiore o addirittura discutibile.

Sono note almeno 10 mutazioni puntiformi a carico del gene *(PRNP)* in grado di determinare un fenotipo GSS (a carico dei codoni P102L, P105L, A117V, G131V, H187R, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232R) e almeno due mutazioni con inserzioni nella ripetizione octapeptidica (fra i codoni 51 e 91) che aggiungono 192 e 216 paia di basi al PRNP. La mutazione più frequente è la P102L.

Neuropatologia – La GSS è caratterizzata dalla presenza di placche amiloidi multicentriche di PrP nella

Tabella 3. Caratteristiche molecolari e fenotipiche della sCJD.

Cod. 129	Fenotipo	%	Mesi	Quadro clinico	EEG	Neuropatologia
MM1 MV1	Mioclonico classico; variante occipitale di Heidenhain	70	4	Demenza rapidamente progressiva, mioclono precoce marcato, nel 40% dei casi esordio con deficit visivi o segni unilaterali	tipico	Distribuzione lesionale "classica", spesso con prevalente coinvolgimento occipitale; quadro PrP^{Sc} "sinaptico"; nel 33% dei casi vacuoli confluenti con depositi perivacuolari di PrP^{Sc}
VV2	Variante atassica	16	6	Esordio con atassia, demenza tardiva	atipico	Prevalenti lesioni sottocorticali, nn. troncoencefalici inclusi; spongiosi corticale spesso limitata agli strati profondi; depositi di PrP^{Sc} a placca, focali e perineuronali
MV2	Variante "Kuru plaques"	9	17 (24)	Atassia con demenza progressiva	atipico	Come sopra (VV2), ma con "Kuru plaques" cerebellari e depositi focali di PrP^{Sc} a tipo placca
MM2-talamica	Variante talamica	2	16	Insonnia, iperattività, atassia e deterioramento cognitivo	atipico	Marcata atrofia del talamo ed oliva inferiore, con modeste lesioni in altre aree; spongiosi assente o focale; depositi di PrP^{Sc} scarsi rispetto alle altre varianti
MM2-corticale	-	2	16	Demenza progressiva	atipico	Grandi vacuoli confluenti con depositi perivacuolari di PrP^{Sc} in tutti gli strati corticali; cervelletto relativamente risparmiato
VV1	-	1	15	Demenza progressiva	atipico	Grave patologia della corteccia cerebrale e dello striato, con risparmio troncoencefalico e cerebellare; assenza di grandi vacuoli confluenti e debole deposizione "sinaptica" di PrP^{Sc}

(modificata da Parchi et al., 1999)

corteccia cerebrale (Fig. 5) e cerebellare (Fig. 6), nei gangli della base e da degenerazione dei fasci corticorticospinali.

A seconda della variante, si possono anche osservare degenerazione neurofibrillare, corpi di Lewy e talora anche degenerazione spongiforme.

Nella GSS da mutazione H187R è stato descritto un particolare quadro di deposizione corticale di PrP^{Sc} definito *"curly",* cioè riccioluto (Colucci et al., 2006).

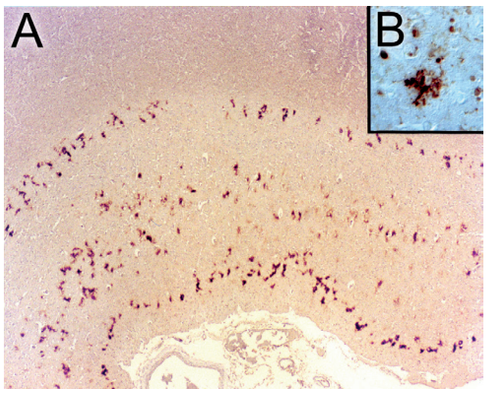


Fig. 5. Placche amiloidi nella corteccia occipitale nella m. di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, mutazione H187R). A-B, visualizzazione immunoistochimica dei depositi di PrP^{Sc}.

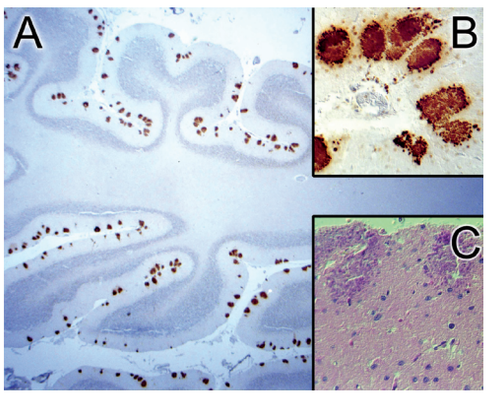


Fig. 6. Placche amiloidi nel cervelletto nella m. di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, mutazione H187R). A-B, visualizzazione immunoistochimica dei depositi di PrPSc nello strato molecolare. C, placche amiloidi multicentriche (H&E).

Quadro clinico – La malattia esordisce fra 30-70 anni con una sindrome cerebello-piramidale ingravescente dominata da atassia a cui successivamente s'associa un deterioramento cognitivo ingravescente. L'*exitus* si verifica in media dopo 5 anni (2-10 anni), assai più tardi rispetto alla sCJD (4 mesi). Più raramente, il deterioramento rappresenta il sintomo iniziale dominante ed impronta l'intero decorso della malattia, durante il quale possono anche manifestarsi deficit piramidali (paraparesi spastica) ed extrapiramidali di tipo parkinsoniano.

L'importante eterogeneità fenotipica determinata da polimorfismi al codone 129 spiega perché i malati con identica mutazione genica possano presentare quadri clinici assai differenti.

Insonnia fatale familiare (fFI)

Descritta da Lugaresi et al. (1996) e Lugaresi e Provini (1997), la fFI (*Fatal Familial Insomnia*) è una malattia molto rara autosomica dominante, causata da mutazione D178N del *PRNP* associata alla metionina al codone 129 nell'allele mutato. All'immunoelettroforesi dopo trattamento con PK la PrP^{Sc} risulta di Tipo 2 (banda a 19 kDa, v. Fig. 4).

L'insonnia fatale può presentarsi anche in forma sporadica, e condivide con la più comune forma familiare il quadro clinico e neuropatologico. L'età media d'esordio è 50 anni. La durata della malattia varia fra 6-33 mesi ed è modulata dal polimorfismo al codone 129. Infatti, i soggetti eterozigoti MV presentano una durata di malattia maggiore (spesso > 1 anno) rispetto agli omozigoti MM (spesso < 1 anno).

Neuropatologia – La fFI è caratterizzata da depauperamento neuronale e astrogliosi. Queste alterazioni neuropatologiche presentano una distribuzione topografica particolare con prevalente interessamento dei nuclei ventrale anteriore e dorsomediale del talamo. Si può associare degenerazione spongiforme, prevalentemente corticale nei casi a decorso prolungato, mentre non si osservano placche amiloidi.

Quadro clinico – È caratterizzato da:

- alterazioni progressive e subacute del ciclo sonno-veglia, con grave insonnia farmacoresistente per perdita della fase NREM;
- frequenti episodi di attività onirica a tipo *dream enactment* o "sogno recitato";
- episodi di delirium con marcata attivazione autonomica simpatica (iperidrosi, ipertensione, tachicardia, tachipnea, turbe sfinteriche);
- disturbi comportamentali e mioclonie, configuranti nell'insieme una sindrome definita "agripnia excitata"
- segni cerebello-piramidali e demenza, a comparsa più tardiva.

La fFI è causata da un progressivo sbilanciamento fra le strutture attivanti e deattivanti del sistema limbico provocata da degenerazione del nucleo antero-ventrale e medio-dorsale del talamo, ed ha esito infausto nel giro di qualche anno.

Variably Protease-sensitive Prionopathy (VPSPr)

È l'ultima definizione proposta per una serie di forme sporadiche di TSE non ancora adeguatamente classificate, per certi aspetti assimilabili alla sCJD (demenza, atassia, mioclono e parkinsonismo), e per altri (familiarità, scarsa o dubbia trasmissibilità, lunga incubazione) a sottoforme della GSS (Zou et al., 2010), caratterizzate da PrP^{Sc} con variabile sensibilità alla digestione da parte della Proeinasi-K. Si tratta di tre forme genotipiche al codone 129 esprimentisi nei fenotipi MM, con dominante parkinsonismo-mioclono (100%) ed atassia-afasia (50%) senza disturbi psichici, ed MV e VV, con dominanti disturbi psichici e demenza di tipo frontale associati a variabile atassia, afasia, parkinsonismo e mioclono.

Variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

È una forma emergente di malattia prionica umana causata dall'ingestione dell'agente infettante dell'encefalopatia spongiforme bovina (Priola et al., 1996; Will, 1996), in cui, a differenza di tutte le altre forme di malattia prionica umana, la PrP^{Sc} infettante nella fase di incubazione si distribuisce a tutti i tessuti del corpo, specie al tessuto linfatico gastroenterico (placche di Peyer), linfonodale, splenico e tonsillare (Hilton et al., 2004).

Il soggetto infettato può rimanere asintomatico anche per molti anni, ma la diffusione della PrP^{Sc} ai linfociti circolanti può rendere il suo sangue infettante, analogamente a quello della pecora infettata da BSE.

La storia della vCJD inizia nel 1985 con il programma di controllo dell'epidemia di BSE iniziata in UK, che raggiunse un picco fra il 1992-1993 con oltre 180.000 casi documentati di bovini infetti e con un numero di bovini asintomatici potenzialmente infetti (ed entrati nella catena alimentare umana) molto probabilmente superiore ai 3 milioni di capi.

Nel forte sospetto che la BSE fosse trasmessa per via alimentare tramite farine proteiche derivanti dagli scarti di pecore infette da scrapie, il loro uso alimentare fu vietato dapprima in UK (1988) quindi anche in Italia (15 settembre 1994), ove dal 1991 era stato istituito solo l'obbligo di denuncia di BSE.

Contemporaneamente, il programma avviato nel 1990 dalla *National CJD Surveillance Unit* (UK)[1] per la ricerca di possibili ripercussioni della BSE sulla salute pubblica qualche anno dopo permise di accertare in 10 soggetti l'insorgenza di una nuova forma di malattia prionica differente da quelle fino ad allora conosciute, la "variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob" o vCJD (Will et al., 1996) diventata rapidamente nota come "malattia della mucca pazza" (*mad cow disease*).

Oltre ai provvedimenti volti a limitare l'epidemia fra i bovini, l'Unione Europea impose una sorveglianza attiva per identificare e quindi escludere dalla catena alimentare gli animali affetti da malattia da prioni.

In Italia la sorveglianza attiva è iniziata il 1° gennaio 2001, con divieto al consumo di carni potenzialmente infettanti provenienti da animali illegalmente importati e non sottoposti ad un test rapido molto specifico e sensibile (Prionics). Tra i tessuti a rischio rientrano l'encefalo, gli occhi, le tonsille, la milza, l'intestino, il mesentere e il midollo spinale.

Epidemiologia – Il Regno Unito è stata finora la Nazione di gran lunga più colpita (175 casi), seguito da Francia (25 casi) e da altri 11 paesi del mondo ove si sono verificati soltanto casi sporadici, come illustrato in Fig. 7.

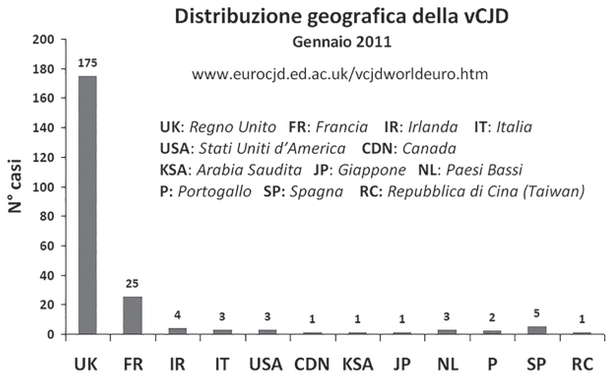


Fig. 7. Distribuzione geografica dei 224 casi di vCJD osservati fino al gennaio 2011[1], di cui 3 (UK) trasmessi per via ematogena, e 5 ancora viventi (4 in UK ed 1 in Italia).

Nonostante la malattia sia declinata dopo il 2000 ed il numero dei soggetti infetti ed asintomatici rimanga indeterminato, la possibilità di una contaminazione degli organi linfoidi come tonsille ed appendice ha permesso di prevedere nel Regno Unito una teorica prevalenza dell'infezione pari ad 1:10.000, considerando la possibilità di portatori destinati a rimanere molto a lungo o anche per sempre asintomatici (Ironside, 2010).

Trasmissione – Esistono due possibili vie di trasmissione: 1) *per via alimentare*, mediante ingestione di tessuti a rischio provenienti da bovini affetti da BSE e 2) *per via ematica*, tramite trasfusione di sangue proveniente da portatori di vCJD asintomatica (4 casi finora descritti da *UK Health Protection Agency*, 2007). Nella

[1] http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdworld.htm

sessione dedicata all'igiene pubblica verranno specificate le normative attualmente vigenti che mirano a ridurre sensibilmente la possibilità che si verifichino nuovi casi di vCJD.

Incubazione e suscettibilità genetica – Circa la *fase d'incubazione*, il periodo medio è di circa 10 anni (minimo 5), con possibilità di latenze assai più lunghe correlate sia alla resistenza intrinseca all'infezione per il passaggio della barriera di specie, sia alla modalità di trasmissione per via alimentare, sicuramente meno efficiente dell'inoculazione diretta nel SNC (come nel caso di trapianti di cornea o dura madre di portatori asintomatici di malattia). Il periodo d'incubazione della vCJD potrebbe essere assimilato a quello dei casi iatrogeni da inoculazione intramuscolare di ormone della crescita derivato da ipofisi di cadaveri affetti da CJD sporadica (10-15 anni).

Circa la *suscettibilità genetica*, tutti i casi di variante di CJD finora descritti risultano omozigoti per la Metionina al codone 129. Ciò ha portato ad ipotizzare che tale polimorfismo si associ ad un'omologia interspecifica della PrP che rende i portatori più esposti al rischio di sviluppare la malattia. Tutti i casi di vCJD confermati, infatti, appartengono al sottogruppo genetico con omozigosi MM (metionina) al codone 129 del gene *PRNP* (129MM), eccettuato un possibile caso di eterozigosi MV nello stesso *locus* (Kaski et al., 2009). La trasmissibilità della vCJD (uomo → topi *inbred* e transgenici) è sperimentalmente risultata sovrapponibile a quella della BSE, confermando l'evidenza epidemiologica di: 1) un rapporto causale fra BSE e vCJD e 2) che quest'ultima rappresenta l'unico esempio di malattia prionica umana acquisita da un'altra specie, verosimilmente attraverso il consumo di carni bovine infette.

Al contrario, la condizione genetica di eterozigosi M/V o di omozigosi per Valina potrebbe essere protettiva, rendendo più improbabile il contagio o procrastinando significativamente la comparsa dei sintomi.

I portatori di polimorfismi MV e VV potrebbero essere più resistenti, ma non immuni dal contagio. Una risposta a questa ipotesi verrà fornita solo dall'osservazione epidemiologica, qualora in futuro si evidenzino nuovi casi di vCJD con polimorfismo genico non MM.

Neuropatologia – Dimostra una spongiosi diffusa del SNC con grave perdita neuronale e placche amiloidi simil-Kuru *(daisy plaques)* disseminate nella corteccia cerebellare e cerebrale, talamo e gangli della base, costituite da PrP^{Sc} tipo 2 (specie banda diglicosilata di 19 kDa.

Nelle forme di lunga durata (32 mesi), la rarefazione neuronale non s'associa a spongiosi, ma solo a placche, e la PrP^{Sc} PK-resistente si riscontra anche in dura madre, fegato, pancreas, reni, utero, ovaie e cute (Notari et al., 2010).

Quadro clinico – La vCJD esordisce assai più precocemente della sCJD, in media all'età di 28 anni (12 - 74 anni), più frequentemente (63% dei casi) con una sintomatologia psichica costituita da depressione, ansia, allucinazioni ed agitazione, associata nel 22% dei casi ad una sintomatologia neurologica parestesico-disestesica ed algica agli arti inferiori che nel 15% dei casi può precedere quella psichica.

Dopo circa sei mesi il quadro neurologico si arricchisce di altri sintomi, quali un'atassia cerebellare, movimenti coreici e distonie, più raramente di disturbi cognitivi e mioclonie, fenomeno tipico della sCJD. Complessivamente, la vCJD si presenta con un quadro analogo a quello del Kuru, condividendone anche la stessa modalità di trasmissione per via alimentare. Il decorso è lentamente ingravescente fino all'*exitus*, con una durata media di 14 mesi (6-40) assai più lunga rispetto a quella della forma classica di sCJD.

DIAGNOSI DELLE MALATTIE DA PRIONI

Il sospetto diagnostico di una malattia da prioni nasce essenzialmente dalle caratteristiche del quadro clinico e si rafforza se la diagnosi differenziale riesce ad escludere l'eventualità di patologie clinicamente simli, come certe forme subacute della malattia di Alzheimer, la paralisi sopranucleare progressiva e alcune encefaliti paraneoplastiche (limbica, cerebellare) o tossico-metaboliche (specie da litio).

Il successivo orientamento verso la forma di TSE più probabile (sCJD, fCDJ, GSS, fFI, sFI, VPSP, vCJD) è guidato dall'eventuale presenza di familiarità, dall'età d'esordio, dalla sintomatologia iniziale, dalla peculiare evoluzione nel tempo e dai reperti delle indagini paracliniche. Essendo le TSE malattie molto rare, le forme che in pratica hanno maggiori probabilità di essere osservate sono la sCJD e la VPSP, entità nosografiche completamente diverse rispetto alla vCJD, ma che con essa possono essere confuse.

L'unico criterio assoluto per la diagnosi è quello istopatologico (autoptico o su biopsia cerebrale). La storia clinica, le caratteristiche dell'EEG e delle neuroimmagini, la positività di alcuni specifici marcatori liquorali e l'identificazione di minime tracce di PrP^{Sc} nei campioni biologici sono mezzi di supporto molto importanti ma non cruciali per una diagnosi di certezza.

EEG

L'esame standard è utile soprattutto nei casi di sCJD, dimostrando abbastanza precocemente l'occorrenza di un'attività "periodica" tipica, costituita da complessi di onde rapide trifasiche generalizzate ricorrenti a 1-2 Hz sensibili alle benzodiazepine i.v. (Fig. 8), spesso associate a mioclonie (Fig. 3 B, EMG). Tale reperto ha una sensibilità del 66% ed una specificità del 74% (Zerr et al., 2000), ma va sistematicamente controllato nel tempo, potendosi apprezzare solo nelle fasi tardive, specie nella vCJD.

Sequenze di complessi EEG trifasici rapidi periodici a 1-1,5 Hz possono peraltro caratterizzare anche altre patologie neurologiche, quali la m. di Alzheimer, alcune encefalopatie metaboliche (specie iperammoniemiche) o farmaco-tossiche (litio associato ad aloperidolo, mianserina, baclofen, beta-lattamici ad altissime dosi, etc.), l'AIDS-Dementia, l'encefalopatia anossica, la m. di Biswanger, la leucoencefalopatia multifocale progressiva e la demenza a corpi di Lewy.

Ne consegue che un quadro EEG con onde rapide trifasiche periodiche non è di per sé patognomonico di CJD, e viceversa, che alterazioni EEG atipiche persistenti non ne escludono l'esistenza.

Tuttavia, la frequente presenza di onde EEG trifasiche periodiche nell'EEG dei soggetti con sCJD ha motivato l'inclusione di tale reperto fra i criteri diagnostici di probabilità della malattia.

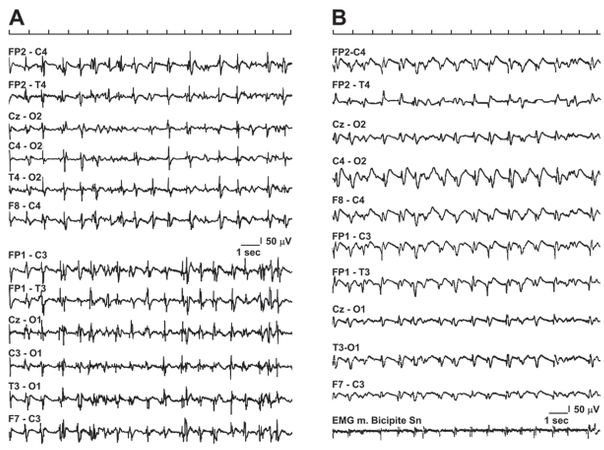


Fig. 8. Malattia di Creutzfeldt-Jacob sporadica in due differenti soggetti. L'EEG dimostra la presenza di complessi trifasici periodici diffusi frammisti ad onde lente, più rapidi in A rispetto a B in rapporto allo stadio della malattia. Notare in B la presenza di mioclonie sincrone con i complessi EEG.

Identificazione della PrP^{Sc} su tessuto cerebrale

È l'unico parametro su cui si fonda la diagnosi di certezza delle TSE (Aguzzi e Heikenwalder, 2006). Richiede la dimostrazione immunoistochimica o immunoelettroforetica della PrP^{Sc} dopo trattamento con proteinasi K (PK) su campioni di tessuto cerebrale, di epitelio olfattivo (Tabaton et al., 2004) e nel sospetto di vCJD su tessuto linforeticolare (Hill et al., 1997).

Nonostante il valore diagnostico assoluto di questo tipo di esame, sia le normative di sicurezza obbligatorie e la necessità di laboratori adeguatamente protetti, sia le intrinseche limitazioni del campionamento bioptico ne riducono notevolmente l'applicabilità.

Identificazione della PrP^{Sc} su liquidi biologici

Differenti test dotati di alta sensibilità e specificità sono stati proposti a questo scopo, la cui applicazione ai liquidi (sangue, liquor) dell'opite infetto è però risultata infruttuosa o rimasta in attesa di validazione (Properzi e Pocchiari, 2913).

Fra essi, I più interessanti sono la PMCA *(Protein Misfolding Cyclic Amplification),* la RT-QuIC *(Real Time Quacking Conversion)* e il dosaggio immunochimico della PrP^{Sc} previo adsorbimento/arricchimento.

PMCA – È un test analogo alla PCR per il DNA, basato sull'amplificazione in vitro dell'aggregazione di quantità standard di PrP^{C} indotta da tracce di PrP^{Sc} eventualmente presenti nel campione (sangue e anche tessuto cerebrale, Castilla et al., 2005), alternando cicli di sonicazione-aggregazione (Saborio et al., 2001; Soto et al., 2005), seguiti da visualizzazione della PrP^{Sc} prodotta mediante Western blot.

La PMCA riesce a dimostrare la presenza di PrP^{Sc} assai prima delle indagini immunoelettroforetiche ed immunoistochimiche, e per tale motivo è stata proposta come esame alternativo per la diagnosi dei portatori infetti asintomatici.

Una variazione del metodo ha permesso di accrescerne grandemente l'efficienza e la costanza (Chen et al., 2011; Gonzalez-Montalban et al., 2011).

QuIC e RT-QuIC – Derivata dalla PMCA, la QuIC ha sostituito ai complessi cicli di sonicazione l'agitazione automatica delle provette (Atarashi et al., 2008). Sostanziale miglioramento è stato apportato dalla visualizzazione in tempo reale degli aggregati di PrP^{Sc} mediante fluorocromi (Tioflavina T).

Dosaggio immunochimico della PrP^{Sc} su sangue previo adsorbimento su fase solida – Si basa sulla positività di due prove parallele di adsorbimento delle molecole di PrP^{Sc} misfolded su microparticelle inox Ni/Mo senza necessità di pretrattamento con proteinasi K, seguito da rivelazione in immunochemiluminescenza (Luhr et al. 2009; Edgeworth et al., 2011).

Il test è positivo con specificità del 100% solo nei 2/3 dei casi di vCJD, mentre risulta negativo nei casi di sCJD e nei soggetti normali.

Analisi genetica e determinazione del polimorfismo al codone 129 del prnp

Nel sospetto una malattia prionica è necessario accertare preliminarmente l'eventuale occorrenza di una trasmissione autosomica dominante (fCJD, GSS o fFI) in almeno un membro della famiglia per ogni generazione. Un albero genealogico incompleto, ad es. per prematura scomparsa di un genitore in età giovanile per cause anche non neurologiche, non esclude di per sé l'eventualità di una trasmissione autosomica dominante, ed ogni chiara evidenza riguardanti i consanguinei invita a ricercare la presenza ed il tipo di eventuali mutazioni del gene *PRNP*.

In questo caso, se mancano elementi suggestivi per una forma di CJD geneticamente determinata si dovrebbe comunque analizzare il polimorfismo al codone 129 del gene *PRNP*, che dimostra un'omozigosi per la metionina nella maggior parte dei casi di sCJD ed in tutti i casi finora descritti di vCJD. L'esame può essere eseguito in vivo su sangue periferico in EDTA, o *post-mortem*, estraendo il DNA dal tessuto cerebrale.

Marcatori liquorali

L'esame standard del liquor non riveste un ruolo diagnostico determinante, ed al massimo può solo contribuire ad escludere altre cause di deterioramento cognitivo subacuto (essenzialmente su base infettiva).

Nel 45% dei casi, tuttavia, può dimostrare una iperproteinorrachia discreta (0,4-1 g/l), più raramente marcata (5 g/l), associata a bande IgG oligoclonali.

I marcatori liquorali più utli per la diagnosi di TSE sono costituiti dalle proteine 14-3-3, tau, transferrina e H-FABP *(Heart-type Fatty Acid Binding Protein)*.

Proteina 14-3-3 – La ricerca di questa proteina nel liquor permette una diagnosi di CJD con una sensibilità del 94% ed una specificità del 84% (Zerr et al., 2000; Otto et al., 2002).

La 14-3-3 è una proteina citoplasmatica ubiquitaria, altamente conservata nell'evoluzione delle specie e particolarmente espressa nella corteccia cerebrale dei mammiferi, di cui esistono 7 diverse isoforme (α - η), di cui la terza (γ) è recentemente risultata quella più idonea a scopo diagnostico (Satoh, 2010).

Nonostante la 14-3-3 sia un marker piuttosto attendibile nella diagnosi delle TSE, il suo rilascio nel liquor può avvenire anche in seguito a numerose altre patologie "non prioniche", quali ictus cerebrovascolari, traumi, meningo-encefaliti, meningite carcinomatosa, glioblastoma, malattia di Alzheimer, sindrome paraneoplastiche, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla (Colucci et al., 2004; Fig. 9).

Pertanto, il riscontro di una forte positività della 14-3-3 orienta verso una diagnosi di prionopatia, senza peraltro necessariamente implicarla, così come una sua negatività non costituisce un criterio di esclusione.

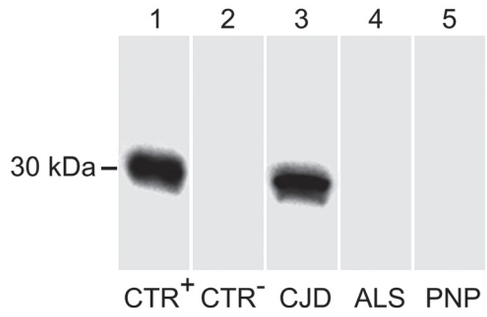


Fig. 9. Ricerca immunoelettroforetica della proteina 14-3-3 su liquor. 1-2: controllo positivo (CTR+) e negativo (CTR-). 3: presenza di 14-3-3 (banda a 30 kDa) in un soggetto affetto da sCJD. 4-5: assenza di 14-3-3 in un soggetto con sclerosi laterale amiotrofica (ALS, 4) e con polineuropatia indeterminata (PNP, 5).

In particolare, tassi elevati di 14-3-3 contraddistinguono soprattutto la sCJD, mentre positività assai più modeste si osservano solo nel 50% nei casi di vCJD ed in percentuale minore nelle forme familiari e iatrogene, in cui il test perde il suo significato diagnostico.

In base agli attuali criteri, la diagnosi di sCJD è probabile in presenza di una positività liquorale per la 14-3-3 (o in alternativa di alterazioni EEG tipiche) in soggetti che presentino un quadro clinico di demenza rapidamente progressiva con decorso inferiore a due anni, associata almeno a due dei seguenti reperti clinici: 1) mioclono; 2) disturbi visivi; 3) segni cerebellari; 4) segni piramidali; 5) segni extrapiramidali; 6) mutismo acinetico.

I fattori che limitano maggiormente il significato del test 14-3-3, dotato al massimo di valore semi-quantitativo, sono costituiti, oltre che dall'occorrenza di false positività, anche dalla variabilità dei risultati, osservata non solo fra differenti patologie, ma anche all'interno e fra differenti casistiche.

Ciò ha spinto ad impiegare più marcatori in combinazione per ottenere sensibilità e specificità superiori a quelle dei test singoli, in particolare il dosaggio della proteina tau e della transferrina liquorali.

Proteina Tau – È una piccola proteina codificata da un singolo gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q21), contenente 16 esoni, principalmente segregata nel compartimento assonale ed appartenente alla famiglia delle proteine associate ai microtubuli (MAP) (Delacourte e Bouée, 2000). La tau si esprime in 6 diverse isoforme (352-441 aminoacidi, MW 45-65 kDa) alcune delle quali particolarmente espresse dal SNC (MAP-2), che dopo opportuna fosforilazione (in due 2-3 siti al massimo) permettono ai monomeri di tubulina di assemblarsi formando i microtubuli citoscheletrici. Il ruolo della tau è quindi determinante per il mantenimento della morfologia neuronale

e del traffico intracellulare fra soma e periferia (assoni, dendriti). L'iperfosforilazione patologica della tau comporta non solo un mancato assemblaggio dei microtubuli con blocco del trasporto orto-antidromico, progressivo collasso dei prolungamenti e precipitazione intracellulare della proteina sotto forma di grovigli neurofibrillari argirofili insolubili, eventi che contraddistinguono la malattia di Alzheimer (*tangles*) e altre patologie neurodegenerative croniche quali la degenerazione lobare fronto-temporale, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione corticobasale, oggi complessivamente denominate "taupatie" (Buée et al., 2000).

Il dosaggio liquorale ELISA della tau, con cutoff di 1.300 pg/mL fornisce risultati non inferiori a quelli della proteina 14-3-3, essendo dotato di una sensibilità del 94%, una specificità del 90% ed un valore predittivo del 92%, e va quindi sempre effettuato assieme a quello della proteina 14-3-3, risultando utile non solo per ulteriore conferma, ma soprattutto quando i risultati forniti da quest'ultima sono incerti (Otto et al., 2002).

Transferrina – Il dosaggio liquorale della transferrina totale (T-Tf) o delle sue due isoforme (Tf-1 e Tf-2), combinato con quello della tau totale (T-tau), appare fornire una sensibilità ed una specificità superiore sia a quella delle due singole proteine considerate singolarmente, sia rispetto alla combinazione fra 14-3-3 e tau (Singh et al., 2011), e si presta pertanto a sostituire i criteri attualmente usati (14-3-3 combinata a tau).

H-FABP *(Heart-type Fatty Acid Binding Protein)* – Risulta un marker liquorale con sensibilità del 90.3% e specificità del 92.9% per la malattia di Creutzfeldt-Jakob, paragonabili a quelle fornite dalla combinazione 14-3-3/ tau, ma rispetto ad altri metodi presenta il considerevole vantaggio di essere dosabile in tempi molto brevi mediante un kit ELISA commercialmente disponibile (*Rapidcheck H-FABP test panel*) (Matsui, 2010).

Neuroimmagini

La TC encefalica risulta spesso negativa, oppure mostra unicamente un'atrofia cerebrale specie nei casi a decorso prolungato. Il suo valore diagnostico si limita all'esclusione di possibili cause di demenza secondaria subacuta non prionica accompagnate da alterazioni strutturali encefaliche specifiche.

RM encefalica – Ha un ruolo determinante nella diagnosi di vCJD, poiché il 90% circa dei casi le sequenze FLAIR dimostrano iperintensità bilaterali e simmetriche del pulvinar, nucleo talamico posteriore coinvolto nella visione.

Il "segno del pulvinar" è considerato un parametro ad alta sensibilità e specificità che permette di trasformare la diagnosi di vCJD da possibile a probabile, costituendo perciò un criterio diagnostico fondamentale analogo all'EEG ed al dosaggio della proteina 14-3-3 utilizzati per la sCJD (Macfarlane et al., 2007).

Al contrario, nella sCJD la RM può risultare negativa o evidenziare solamente la presenza di un'atrofia cerebrale, anche se le sequenze FLAIR in alcuni casi rivelano iperintensità bilaterali localizzate nei gangli neostriatali anteriori (putamen e caudato) e nella corteccia cerebrale.

PET – Dimostra solitamente un aspecifico ipometabolismo glucidico corticale privo di valore diagnostico. Tuttavia, in alcuni casi, tale reperto può essere asimmetrico o molto più marcato in regione occipitale nella variante di Heidenhain (Henkel et al., 2002; Tsuji et al. 2004).

Infine, nei portatori della mutazione D178N della fFI in stadio presintomatico la PET ha dimostrato un ipometabolismo talamico 13 mesi prima dell'esordio della malattia (Cortelli et al., 2006).

NORMATIVE MINISTERIALI E MISURE DI SANITÀ PUBBLICA

Sorveglianza obbligatoria delle TSE

Il 24 settembre 1998 il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno istituito una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili.

Il 12 febbraio 2001 è stata emessa un'ordinanza per la sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob in cui le TSE sono state assimilate alle malattie infettive e diffusive che impongono l'adozione di misure di sanità pubblica.

Il 21 dicembre del 2001 il Ministro della Salute ha emesso un decreto che rende obbligatoria la sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob.

Le TSE vengono incluse fra le malattie di classe I, soggette a notifica immediata al solo sospetto diagnostico (perché sottoposte a regolamento sanitario internazionale o a speciale sorveglianza da parte dell'OMS, o considerate di interesse particolare per i possibili risvolti sulla salute pubblica). Il decreto è finalizzato a monitorare l'incidenza della CJD e delle TSE in genere.

In base al decreto, non solo la vCJD, ma anche la sCJD, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker e l'insonnia fatale familiare sono sottoposte a sorveglianza obbligatoria e devono essere segnalate, ancorché si tratti unicamente di un sospetto diagnostico non ancora verificato con diagnosi di certezza

Viene così stabilito un flusso informativo di segnalazione dei casi, che risultano archiviati presso il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità.

Il sospetto clinico di una TSE dev'essere notificato al Dipartimento della Prevenzione del Ministero della Salute, all'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio di Virologia, reparto di Malattie Degenerative del Sistema Nervoso ad Eziologia Virale), all'Azienda Sanitaria locale in cui è stato avanzato il sospetto diagnostico ed all'Assessorato alla Sanità della Regione o Provincia autonoma.

È stabilito che gli enti a cui viene fatta la segnalazione debbano collaborare con il medico segnalatore e con l'Azienda dell'Unità Sanitaria Locale per il completamento dell'iter diagnostico quando e necessario e per l'eventuale indagine epidemiologica.

In particolare, Il "Centro di Sorveglianza per le Malattie da Prioni" dell'ISS è dotato di un sito Internet (www.iss.it) che fornisce notizie cliniche sulle malattie da prioni e rende noti i dati epidemiologici disponibili sull'incidenza delle TSE in Italia relativi agli anni di sorveglianza attiva. L'ISS, inoltre, rende disponibili i moduli da compilare in caso di sospetto di TSE ove sono indicate le autorità competenti cui notificare il caso.

In base al decreto, oltre all'obbligo di notifica dei casi sospetti e accertati, viene reso obbligatorio il riscontro autoptico di tutti i casi con sospetto clinico di vCJD; dopo l'accertamento diagnostico, le autorità competenti devono essere informate anche in caso di negatività.

Nel 2006, in seguito all'epidemia inglese di BSE ed i relativi casi di variante CJD umana (vCJD), la segnalazione di casi di vCJD trasmessi attraverso emotrasfusioni (Wroe et al., 2006) ha fatto adottare pressoché ovunque severe misure restrittive che da allora vietano perennemente la donazione ai residenti per più di 6 mesi in UK dal 1980 al 1996, o a chi vi aveva subito trasfusioni allogeniche, ai famigliari consanguinei (nonni, genitori, fratelli, figli) di un soggetto affetto da una TSE, o ai trapiantati di cornea[1].

Controllo dell'infezione da prioni in ambiente medico-ospedaliero

Il rischio di infezioni iatrogene da PrP^{Sc} è particolarmente elevato soprattutto negli ambienti chirurgici, ove la possibile contaminazione dello strumentario metallico, causata dalla speciale adesività della PrP^{Sc} sull'acciao inox a cui in precedenza si è accennato, richiede particolari procedure di pulizia e sterilizzazione. A questo proposito, gli agenti fisici e chimici in grado di denaturare gli acidi nucleici (UVB, radiazioni ionizzanti, ossidanti e potenti *cross-linkers* come l'ozono, l'ossido di etilene, la formaldeide etc.) sono inattivi sulla PrP^{Sc}, che rimane altamente infettante anche dopo prolungata esposizione al calore secco fino a 600°C.

Precise disposizioni emanate dal Ministero della Salute dal 1996 al 2002 in accordo alle direttive CE riguardanti le numerose tappe da rispettare nel lungo percorso assistenziale definiscono le complesse procedure di sterilizzazione da adottare:

1. immergere gli strumenti, subito dopo l'uso, in una soluzione di idrossido di sodio 1 M per 1 ora a temperatura ambiente, separatamente dagli altri strumenti, in un contenitore ad uso esclusivo;
2. lavare accuratamente gli strumenti in tutte le parti, utilizzando preferibilmente processi di lavaggio automatici (lavastrumenti); asciugare, senza utilizzare aria compressa, e confezionare;
3. effettuare un ciclo "speciale" di 18 minuti a 134°C in autoclave a vapore con vuoto frazionato per carichi porosi, senza introdurre altri strumenti nello stesso ciclo, oppure 6 cicli a 134°C per 3-5 minuti ripetuti consecutivamente;
4. effettuare un processo completo di sterilizzazione, immettendo gli strumenti nel normale circuito, come comuni "strumenti sporchi", e sottoponendoli nuovamente a lavaggio, confezionamento e sterilizzazione secondo le procedure di routine.

Le stesse raccomandazioni valgono anche in ambiente odontoiatrico, ma non essendo applicabili all'intero strumentario metallico (ad es. manipoli motorizzati o frese), richiedono l'uso di materiale monouso di rivestimento, da raccogliere assieme ai liquidi di lavaggio in appositi contenitori destinati all'incenerimento ad alta temperatura.

[1] "Malattia di Creutzfeldt-Jakob in Italia: norme per l'assistenza dei pazienti e per il controllo dell'infezione in ambiente ospedaliero" (supp.ordinario n. 14 G.U. n. 19 del 23/01/2002)

Riferimenti bibliografici

Aguzzi, A., & Heikenwalder, M. (2006). Pathogenesis of prion diseases: current status and future outlook. Nat Rev Microbiol, 4(10), 765-775.

Atarashi, R., Wilham, J. M., Christensen, L., et al. (2008). Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. Nat Methods, 5(3), 211-212.

Brundin, P., Melki, R., & Kopito, R. (2010). Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nat Rev Mol Cell Biol, 11(4), 301-307.

Buée, L., Bussiere, T., Buee-Scherrer, V., et al. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Brain Res Rev, 33(1), 95-130.

Castilla, J., Saa, P., & Soto, C. (2005). Detection of prions in blood. Nat Med, 11(9), 982-985.

Chen, B., Morales, R., Barria, M. A., et al. (2010). Estimating prion concentration in fluids and tissues by quantitative PMCA. Nat Methods, 7(7), 519-520.

Cohen, O. S., Chapman, J., Lee, H., et al. (2011). Pruritus in familial Creutzfeldt-Jakob disease: a common symptom associated with central nervous system pathology. J Neurol, 258(1), 89-95.

Colucci, M., Moleres, F. J., Xie, Z. L., et al. (2006). Gerstmann-Sträussler-Scheinker: a new phenotype with 'curly' PrP deposits. J Neuropathol Exp Neurol, 65(7), 642-651.

Colucci, M., Roccatagliata, L., Capello, E., et al. (2004). The 14-3-3 protein in multiple sclerosis: a marker of disease severity. Mult Scler, 10(5), 477-481.

Cortelli, P., Perani, D., Montagna, P., et al. (2006). Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies. Brain, 129(Pt 3), 668-675.

Creutzfeldt, H. G. (1920). Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Vorläufige Mitteilung. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 57, 1-18.

Crick, F. H. (1958). On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol, 12, 138-163.

Delacourte, A., & Buee, L. (2000). Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. Curr Opin Neurol, 13(4), 371-376.

Edgeworth, J. A., Farmer, M., Sicilia, A., et al. (2011). Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. Lancet, 377(9764), 487-493.

Fornai, F., Ferrucci, M., Gesi, M., et al. (2006). A hypothesis on prion disorders: are infectious, inherited, and sporadic causes so distinct? Brain Res Bull, 69(2), 95-100.

Gajduseck, D. C. (1976). Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. Nobel Lecture.

Gambetti, P., Dong, Z., Yuan, J., et al. (2008). A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol, 63(6), 697-708.

Gerstmann, J. (1928). Über ein noch nicht beschriebenes Reflexphanomen bei einer Erkrankung des zerebellaren Systems. Wiener Med Wochenschr, 78, 906-908.

Gerstmann, J., Sträussler, E., & Scheinker, I. (1936). Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 154, 736-762.

Goldfarb, L. G., Petersen, R. B., Tabaton, M., et al. (1992). Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. Science, 258(5083), 806-808.

Gonzalez-Montalban, N., Makarava, N., Ostapchenko, V. G., et al. (2011). Highly efficient protein misfolding cyclic amplification. PLoS Pathog, 7(2), e1001277.

Haybaeck, J., Heikenwalder, M., Klevenz, B., et al. (2011). Aerosols transmit prions to immunocompetent and immunodeficient mice. PLoS Pathog, 7(1), e1001257.

Henkel, K., Zerr, I., Hertel, A., et al. (2002). Positron emission tomography with [(18)F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). J Neurol, 249(6), 699-705.

Hill, A. F., Zeidler, M., Ironside, J., et al. (1997). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. Lancet, 349(9045), 99-100.

Hilton, D. A., Ghani, A. C., Conyers, L., et al. (2004). Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. J Pathol, 203(3), 733-739.

Hunter, N. (1999). Prion diseases and the central dogma of molecular biology. Trends Microbiol, 7(7), 265-266.

Ironside, J. W. (2010). Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Haemophilia, 16 Suppl 5, 175-180.

Jakob, A. V. M. (1921). Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden), Vorläufige Mitteilung. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 70, 132-146.

Kaski, D., Mead, S., Hyare, H., et al. (2009). Variant CJD in an individual heterozygous for PRNP codon 129. Lancet, 374(9707), 2128.

Keyes, M. E. (1999). The Prion Challenge to the 'Central Dogma' of Molecular Biology, 1965-1991. Part C: The Problem with Prions. Stud Hist Phil Biol Biomed Sci, 30(2), 181-218.

Lugaresi, E., Medori, R., Montagna, P., et al. (1986). Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med, 315(16), 997-1003.

Lugaresi, E., & Provini, F. (2007). Fatal familial insomnia and agrypnia excitata. Rev Neurol Dis, 4(3), 145-152.

Luhr, K. M., Low, P., Taraboulos, A., et al. (2009). Prion adsorption to stainless steel is promoted by nickel and molybdenum. J Gen Virol, 90(Pt 11), 2821-2828.

Macfarlane, R. G., Wroe, S. J., Collinge, J., et al. (2007). Neuroimaging findings in human prion disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78(7), 664-670.

Matsui, Y., Satoh, K., Mutsukura, K., et al. (2010). Development of an ultra-rapid diagnostic method based on heart-type fatty acid binding protein levels in the CSF of CJD patients. Cell Mol Neurobiol, 30(7), 991-999.

Notari, S., Moleres, F. J., Hunter, S. B., et al. (2010). Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. PLoS One, 5(1), e8765.

Otto, M., Wiltfang, J., Cepek, L., et al. (2002). Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 58(2), 192-197.

Parchi, P., Giese, A., Capellari, S., et al. (1999). Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol, 46(2), 224-233.

Parchi, P., Notari, S., Weber, P., et al. (2009). Inter-laboratory assessment of PrPSc typing in creutzfeldt-jakob disease: a Western blot study within the NeuroPrion Consortium. Brain Pathol, 19(3), 384-391.

Priola, S. A. (1996). Similar protein signatures for BSE and vCJD. Nat Med, 2(12), 1303-1304.

Properzi, F., & Pocchiari, M. (2013). Identification of misfolded proteins in body fluids for the diagnosis of prion diseases. Int J Cell Biol, 2013, 839329.

Prusiner, S. B. (1997). Prions. Nobel Lecture, 74-129.

Prusiner, S. B. (1998). Prions. Proc Natl Acad Sci U S A, 95(23 Nobel Lecture), 13363-13383.

Prusiner, S. B. (2013). Widening Spectrum of Prions Causing Neurodegenerative Diseases. In M. Jucker & Y. Christen (Eds.), Proteopathic Seeds and Neurodegenerative Diseases (Eds: Research and Perspectives in Alzheimer's Disease, pp. 1-17). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Prusiner, S. B., & DeArmond, S. J. (1994). Prion diseases and neurodegeneration. Annu Rev Neurosci, 17, 311-339.

Prusiner, S. B., & McCarty, M. (2006). Discovering DNA encodes heredity and prions are infectious proteins. Annu Rev Genet, 40, 25-45.

Saborio, G. P., Permanne, B., & Soto, C. (2001). Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. Nature, 411(6839), 810-813.

Satoh, K., Tobiume, M., Matsui, Y., et al. (2010). Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. Lab Invest, 90(11), 1637-1644.

Silva, J. L., Gomes, M. P., Vieira, T. C., et al. (2010). PrP interactions with nucleic acids and glycosaminoglycans in function and disease. Front Biosci (Landmark Ed), 15, 132-150.

Singh, A., Beveridge, A. J., & Singh, N. (2011). Decreased CSF transferrin in sCJD: a potential pre-mortem diagnostic test for prion disorders. PLoS One, 6(3), e16804.

Soto, C., Anderes, L., Suardi, S., et al. (2005). Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. FEBS Lett, 579(3), 638-642.
Tabaton, M., Monaco, S., Cordone, M. P., et al. (2004). Prion deposition in olfactory biopsy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 55(2), 294-296.
Tsuji, Y., Kanamori, H., Murakami, G., et al. (2004). Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. J Neuroimaging, 14(1), 63-66.
UK Health Protection Agency. (2007). Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. Health Protection Rep Jan 19., from https://bit.ly/2NJZtmZ
Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., et al. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet, 347(9006), 921-925.
Wroe, S. J., Pal, S., Siddique, D., et al. (2006). Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. Lancet, 368(9552), 2061-2067.
Zerr, I., Pocchiari, M., Collins, S., et al. (2000). Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 55(6), 811-815.
Zou, W. Q., Puoti, G., Xiao, X., et al. (2010). Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. Ann Neurol, 68(2), 162-172.

Testi di riferimento

Liberski, P. P. (Ed.). (2017). Prion diseases (Vol. 129). In W. Walz (Ed.), Neuromethods. New York: Springer Science+Business Media, xv, 304 pages.
Pocchiari, M., & Manson, J. (Eds.). (2018). Human Prion Diseases (Vol. 153). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, xvii, 498 p.
Prusiner, S. B. (1999). Prion biology and diseases (Vol. Monograph 39). Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, xiii, 794 p.
Prusiner, S. B. (2014). Madness and Memory: The Discovery of Prions--A New Biological Principle of Disease (1st ed.): Yale University Press, xix, 344 p.
Prusiner, S. B. (Ed.). (2017). Prion biology. In R. Sever (Ed.), Cold Spring Harbor perspectives in biology. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, vii, 456 pages.
Zhang, J. (2018). Molecular Dynamics Analyses of Prion Protein Structures. The Resistance to prion Disease (Vol. 10). Singapore: Springer Nature, xix, 375.
Zou, W.-Q., & Gambetti, P. (Eds.). (2013). Prions and Diseases (Vol. 1, Physiology and Pathophysiology;). New York: Springer, x, 241 p.
Zou, W.-Q., & Gambetti, P. (Eds.). (2013). Prions and Diseases (Vol. 2, Animals, Humans and the Environment). New York: Springer, ix, 295 p.

Capitolo 33

Traumi del SNC

A. Seitun, R. Spaziante, E. Bruzzone, G. Zona

TRAUMI CRANIO-ENCEFALICI

I danni cerebrali traumatici (TBI, *Traumatic Brain Injury*) determinati da repentine sollecitazioni meccaniche del capo (urti, onde d'urto) sono responsabili di almeno la metà dei decessi causati da ogni tipo di trauma, ed oltre a causare morte, sono spesso responsabili di invalidità gravi e persistenti e rappresentano quindi, soprattutto nei paesi industrializzati, un enorme problema non solo sanitario ma anche socio-economico.

Il destino di traumatizzati cerebrolesi è drammaticamente influenzato dalla qualità dei trattamenti effettuati nelle prime ore dopo il trauma (concetto della *golden hour*). Oltre all'eventuale ritardo diagnostico, grande attenzione deve essere posta alla frequente concomitanza di fattori sistemici di aggravamento (soprattutto ipotensione-ipossia) responsabili del danno secondario che devono essere prevenuti o comunque immediatamente riconosciuti e adeguatamente trattati.

Dalle esperienze e dagli studi degli ultimi decenni è emerso chiaramente che il danno cerebrale non si esaurisce al momento dell'impatto (*danno primario*) ma evolve nelle ore e nei giorni successivi (*danno secondario*). Anche se l'eventuale intervento chirurgico (solitamente urgente) rappresenta in molti casi una priorità assoluta ed è insostituibile, la prevenzione ed il trattamento dei fattori extracerebrali alla base del danno secondario costituiscono il principale obiettivo del trattamento medico-rianimatorio.

Vista la frequenza dei traumi cranici ed in considerazione della necessità di rapidi ed adeguati trattamenti, tutti i medici dovrebbero sviluppare una buona conoscenza del problema, per poter avviare fino dai primi istanti una corretta gestione del traumatizzato cranio-encefalico allineata ad appositi protocolli, il più noto dei quali è l'ATLS (*Advanced Trauma Life Support Program*). Tale codificazione permette a tutti i soggetti che in vario modo partecipano al trattamento di avere una terminologia ed un approccio comune al problema.

Non sempre esiste un rapporto diretto fra l'entità e le conseguenze di un trauma cranio-encefalico. Traumi apparentemente banali o apparentemente esauriti possono complicarsi a distanza di ore o giorni.

Il danno cerebrale traumatico può manifestarsi sia con alterazioni neurologiche prettamente funzionali e transitorie, come le brevi perdite di coscienza da commozione cerebrale, sia con alterazioni strutturali del SNC che comportano stati di coma e successivamente, esiti neurologici di varia gravità.

Da ciò è derivata la necessità di valutare l'entità del danno traumatico del SNC tramite un'apposita scala di gravità del coma o GCS (*Glasgow Coma Scale*, v. 1° Vol., Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza), validata negli anni dallo stretto rapporto riscontrato fra punteggio GCS e prognosi del TBI.

Il *grading* del coma mediante la GCS è molto utile ma non sufficiente per un completo inquadramento clinico, che si basa anche sulla la valutazione della motilità oculare intrinseca (stato e reflettività pupillare) ed estrinseca (paralisi oculomotorie), sulla presenza o meno di cefalea e di turbe mnesiche. e nei politraumatizzati, sulla possibile coesistenza di lesioni midollari, che non deve mai essere esclusa a priori fino a comprovata negatività clinica e per neuroimmagini.

Le ulteriori distinzioni fra trauma aperto e chiuso, a capo fisso-capo in movimento, diretto-indiretto, sono accessorie rispetto alla valutazione mediante la GCS in quanto non sempre esiste una correlazione diretta tra la gravità delle lesioni o la dinamica del trauma e le condizioni cliniche caratterizzate sempre da una estrema variabilità.

Nei traumi aperti causati da ferite penetranti o schiacciamenti con frattura cranica e comunicazione fra contenuto intracranico e l'esterno, il rischio infettivo è ovviamente molto più elevato.

La diagnostica d'urgenza è quasi esclusivamente basata sulla TC standard senza mezzo di contrasto, lasciando alla RM, indagine primaria nelle sospette lesio-

ni midollari, una posizione subalterna per approfondimenti particolari, solitamente differiti.

Epidemiologia

L'incidenza annua globale dei traumi cranio-encefalici varia fra 67-317 casi per 100.000, ed è proporzionalmente più alta nei Paesi industrializzati e motorizzati (in Europa circa 235 casi per 100.000) , costituendo in Italia la prima causa di morte fra i 15 ed i 44 anni, con netta prevalenza maschile (M:F = 3-4:1) (Tagliaferri et al., 2007). La prevalenza di esiti invalidanti da trauma cranico oscilla tra 30-40:100.000, mentre la mortalità riferibile ai traumi cranio-encefalici o alle loro conseguenze comprende il 5% circa di tutti i decessi. I costi umani e socio-economici connessi alla patologia traumatica del SNC giustificano ampiamente lo studio di normative di sicurezza sempre più efficienti per ridurre frequenza e gravità degli incidenti stradali, occupazionali e sportivi.

L'etiologia prevalente è l'incidente stradale (48%) seguita dal trauma da caduta (22%); la maggior parte dei ricoveri (40%) hanno una durata di 2-4 giorni; il tasso di mortalità passa dall'1,6% della terza decade al 4% della settima decade fino al 9,7% della ottava decade; il costo medio di un ricovero si aggira sui 3.500€.

È comunque un dato di fatto che la maggioranza delle osservazioni neurotraumatologiche d'urgenza o di Pronto Soccorso riguarda traumi cranio-encefalici di entità modesta, in cui però dev'essere adottata la stessa prassi diagnostica dei traumi più importanti, data la mancanza di metodi realmente predittivi di rischio post-traumatico (Holm et al., 2005).

Patogenesi

Biomeccanica dei traumi cranici

La patologia traumatica dell'encefalo dipende in massima parte da forze meccaniche d'urto e da forze di dislocazione in accelerazione/decelerazione (lineari, angolari, miste) che coinvolgono il complesso cranio-cervicale ed agiscono sul parenchima ed i suoi annessi (meningi, vasi, nervi e radici) secondo vari meccanismi lesivi.

Secondo la meccanica newtoniana classica, i fenomeni fisici che accompagnano l'urto di due corpi, o comunque il trasferimento di energia cinetica dall'uno all'altro, sono grandemente complicati dal fatto che, in realtà, quasi sempre i corpi che entrano in collisione si deformano per la comparsa di forze elastiche e di forze d'attrito, e diventano sede di oscillazioni capaci di causare anche modificazioni della struttura molecolare.

Nei traumi cranici il trasferimento e la dissipazione di energia cinetica avvengono sempre in modo complesso, per l'occorrenza di innumerevoli fattori interagenti fra loro e qui di seguito brevemente illustrati.

Lesioni da colpo e da contraccolpo – L'encefalo, avvolto dal liquor subaracnoideo, è suscettibile di spostamenti rispetto al cranio in seguito ad urto e la teca cranica conserva nell'adulto un certo grado di elasticità. L'urto violento di un corpo contundente sul cranio causa una brusca inflessione della teca con spostamento di liquor ed impatto della corteccia cerebrale immediatamente sottostante sul tavolato interno, a cui fa seguito una repentina retrazione della teca con formazione di pressione negativa e cavitazione del liquor: tali fenomeni si traducono in un danno contusivo "da colpo", proporzionale all'energia cinetica del corpo contundente.

Lesioni contusive inerziali o "da contraccolpo" analoghe, ma solitamente assai più gravi, si producono come conseguenza di accelerazioni con brusche decelerazioni dell'encefalo, e si verificano lungo il vettore di forza nelle zone cortico-sottocorticali diametralmente opposte alla sede del trauma per urto del cervello contro le salienze della base cranica: le sedi di lesione più frequenti e gravi sono la corteccia orbito-frontale ed il polo e la superficie inferiore del lobo temporale.

La vulnerabilità meccanica dell'encefalo, infatti, varia notevolmente da regione a regione, in rapporto all'estensione ed alle caratteristiche della superficie intracranica d'impatto: quella liscia della convessità offre appoggio omogeneo capace di distribuire l'impatto su una vasta superficie, con riduzione globale dell'effetto lesivo, mentre quella della fossa cranica anteriore e media è ricca di asperità in corrispondenza dei numerosi promontori e salienze ossee, che agiscono anche fulcro di trazione per i nervi che vi decorrono a contatto, soprattutto il VI nervo, indipendentemente dalla direzione della forza d'urto applicata al capo.

Rotazione dell'encefalo – Il vettore e la direzione della forza d'urto non rimangono quasi mai lineari ma vengono trasformati con molta facilità in una serie di vettori misti che solitamente causano una dislocazione angolare-rotatoria del cervello rispetto al cranio, non omogenea e limitata alle porzioni encefaliche più dislocabili.

Si possono quindi verificare spostamenti di un emisfero rispetto ad un altro con trazione sul corpo calloso, o del cervelletto rispetto ai suoi peduncoli, o del tele-diencefalo rispetto al tronco encefalico: la forza traumatica, in questi casi, si esercita non solo sulle strutture di connessione dell'encefalo al cranio (meningi, vasi, nervi), ma anche e soprattutto sulle strutture di connessione interna (fasci assonali, vasi).

Effetti da onda d'urto – Nell'impatto del capo, si ipotizza che la sollecitazione meccanica dell'osso generi anche vibrazioni ad alta frequenza che si propagano all'encefalo attraverso liquor e tessuti di sostegno, raggiungendo la massima intensità nelle zone di baricen-

tro ("zona di vulnerabilità costante", identificata nelle zone di passaggio mesencefalo-diencefalico), cruciali per il mantenimento della vigilanza. La repentina perdita di coscienza che si manifesta nella commozione cerebrale è stata attribuita a questo effetto.

Gli stessi effetti acuti (istantanea perdita di coscienza, stordimento, disturbi cognitivi) sono causati dall'esposizione dell'intero corpo ad onde d'urto supersoniche trasmesse per via aerea o fluida causate da forti detonazioni (esplosivi dirompenti, fulmini).

In ogni caso, l'onda d'urto si propaga nei tessuti subendo nel suo percorso brusche e discontinue variazioni e dissipazioni di energia in base alla variazioni di densità, pressione e temperatura del medium fisico attraversato.

Le interfacce del SNC a differente densità che si prestano ad dissipare tale energia riportandone microalterazioni strutturali sono molteplici, sia a livello microscopico (neuroni, glia, vasi) che ultrastrutturale (densità postsinaptiche, giunzioni intercellulari, guaina mielinica, citoscheletro, mitocondri, organelli intracellulari, nucleo; Przekwas et al., 2016).

Altrettanto variabile è l'entità delle possibili conseguenze di un trauma meccanico, che possono limitarsi ad un'immediata transitoria e reversibile perdita di funzione (ad es. per l'insorgenza di fenomeni di cortical *spreading depression* riguardanti neuroni ed astrociti, Torrente et al., 2014) o comportare, nei traumi più intensi, danno citoscheletrico microtubulare con interruzione del trasporto assonale orto-antidromico (Tang-Schomer et al., 2012), liberazione massiva di Ca^{2+} da parte di assoni, neuroni ed astrociti tale da determinare alterazioni strutturali per attivazione di meccanismi infiammatori, lipo-perossidativi e degenerativi.

Risposta immediata al danno traumatico è dimostrata dalla comparsa istantanea di argirofilia III neuronale patologica (Gallyas et al., 1992), mentre l'identificazione degli stati commotivi con o senza danno microstrutturale ha valorizzato l'aumento sierico di 7 su 20 differenti marcatori sierici: 1) S100B, proteina astrogliale chelante il Ca^{2+}; NSE *(Neuron-Specific Enolase)*, UCH-L1 *(Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1)*, GFAP *(Glial Fibrillary Acidic Protein)*, α-II spectrina e proteina tau.

Fra questi, il dosaggio combinato di GFAP e UCH-L1 ha dimostrato alta sensitività (97,6%) e altissimo valore predittivo negativo (99,6%) nei soggetti studiati con TC cerebrale (Bazarian et al., 2018).

Di speciale rilevanza è anche l'innesco di una taupatia con iperfosforilazione di tau come nella degenerazione neurofibrillare di Alzheimer, capace di autopropagarsi nell'encefalo secondo meccanismi a stampo simil-prionici e sperimentalmente trasmissibili (Zanier et al., 2018), amplificata e peggiorata da traumi cranici ripetuti (Halstrom et al., 2017; Yates et al., 2017).

Tipi di danno traumatico

Le conseguenze neurologiche di un trauma cranico variano notevolemente a seconda della sua entità e possono riferirsi sia ad un *danno primario* immediato, funzionale o strutturale, causato direttamente dall'evento traumatizzante, sia ad un *danno secondario* ritardato che può peggiorare la situazione preesistente o manifestarsi dopo un periodo asintomatico (cosiddetto intervallo "libero o "lucido") con quadri clinici scarsamente prevedibili anche molto gravi. In questo secondo caso, il trauma rimane pur sempre la prima causa, ma i suoi effetti cumulativi richiedono un certo tempo per esprimersi clinicamente attraverso la formazione di nuove lesioni intracraniche o essere aggravati dall'insorgenza di alterazioni sistemiche (Tab. 1).

Danno primario immediato – Può rivelarsi di natura puramente funzionale e senza lesioni strutturali, come avviene nella commozione cerebrale, oppure coinvolgere la teca cranica ed i vasi che vi decorrono, il parenchima cerebrale ed i suoi vasi arteriosi e venosi, i fasci assonali lunghi della sostanza bianca sottocorticale ed alcuni nervi cranici particolarmente esposti al rischio di lesioni traumatiche.

Tale danno non necessariamente si esprime con una sintomatologia immediata, ma una volta innescato richiede un certo tempo per evolvere e diventare a sua volta cause di un danno secondario aggiuntivo, spesso più grave di quello iniziale.

Tabella 1. Principali tipi di danno traumatico cranio-cerebrale.

Danno primario (immediato)
Funzionale
• Commozione cerebrale - Commozione cerebrale convulsiva - Crisi epilettica generalizzata tonico-clonica - Sincope precoce e ritardata
Strutturale
• Contusione cerebrale • Danno assonale diffuso • Fratture craniche • Lesione di nervi cranici • Fistole liquorali e cavernose • Rottura di vasi intracranici
Danno secondario (ritardato)
Cause intracraniche
• Edema, ipertensione intracranica, erniazioni, ischemia cerebrale • Ematomi (epidurali, subdurali, intracerebrali) • Emorragia subaracnoidea e vasospasmo • Occlusioni arteriose • Idrocefalo
Cause extracraniche
• Ipotensione arteriosa (PA sistolica < 90 mmHg) • Ipossiemia ((PaO_2 < 60 mmHg) • Ipercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg) • Disturbi della coagulazione

Ciò si verifica tipicamente nelle lesioni vascolari traumatiche, che possono tradursi in emorragie puntiformi pressoché immediate che si creano all'interno di un focolaio contusivo con eventuale diffusione subaracnoidea localizzata, oppure comportare la progressiva formazione di raccolte ematiche circoscritte, occlusioni trombotiche ed emorragie subaracnoidee ingravescenti che clinicamente si manifestano a distanza di tempo dal trauma.

Danno secondario ritardato – Si manifesta nelle ore e giorni successivi al trauma aggravando lo stato iniziale. Può dipendere da cause intracraniche riguardanti il parenchima cerebrale o le strutture che lo contengono e da cause sistemiche connesse allo stato generale e neurologico del traumatizzato.

Di particolare importanza sono la comparsa di ipertensione intracranica ingravescente da edema cerebrale, con riduzione della pressione di perfusione e del flusso cerebrale, e l'effetto compressivo/dislocativo causato da raccolte ematiche in fase di espansione, con rischio di erniazioni cerebrali ed incuneamenti.

QUADRI CLINICI DA DANNO TRAUMATICO PRIMARIO

Il disturbo di coscienza costituisce il primo e più importante sintomo dei traumi cranici, ove può costituire un fenomeno disfunzionale reversibile di breve durata, oppure assumere l'aspetto di un coma di varia gravità, durata e prognosi, che si manifesta immediatamente quale conseguenza di un danno strutturale primario del SNC, o a distanza di tempo dall'evento traumatico in seguito allo sviluppo di un danno strutturale secondario.

La durata del coma portò in passato alla distinzione fra TBI "maggiori" (coma > 24 ore), di competenza neurochirurgica o anestesiologico-rianimativa e con esito spesso grave o infausto, e TBI "minori" (coma < 24 ore o assente), quindi a criteri più restrittivi, che contemplavano tre livelli di gravità: lieve (coma < 15 minuti), media (coma < 1 ora), severa (coma > 1 ora) (v. ad es. Berlit, 1994).

Tale approccio *a posteriori*, tuttavia, poteva essere valido per studi retrospettivi, non altrettanto per offrire in fase di prima osservazione a breve distanza dal trauma la possibilità di prognosi accurate, e quindi di attuare accertamenti ed interventi terapeutici tempestivi.

Ciò ha portato all'introduzione e diffusa adozione della scala di valutazione del coma nei traumatizzati cranici (GCS, *Glasgow Coma Scale*, Teasdale e Jennett, 1974, 1976; v. 1° Vol, Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza), volta a fornire una stima globale della gravità momentanea dei TBI in base a parametri comportamentali correlati al tipo ed all'entità del disturbo di coscienza anziché alla sua pura e semplice durata.

Attraverso un punteggio assegnato a vari parametri clinici (somma totale normale = 15), la GCS fornisce rapidamente una stima della gravità della situazione neurologica globale del traumatizzato cranico, permettendo anche, data la sua facilità di applicazione, di seguirne l'evoluzione nel corso della giornata.

Tuttavia, i punteggi globali della GCS sono validi soprattutto nelle situazioni di coma più gravi (3-8/15) mentre attorno alla normalità (13-15/15) diventano molto meno sensibili e comportano il rischio di sottovalutare situazioni al momento quasi o del tutto normali, ma che possono drammaticamente peggiorare nel giro di qualche ora o dopo un intervallo libero più lungo (fino a 15-20 giorni).

Per tale motivo, i punteggi più alti della GCS (13-15/15) sono stati integrati con altri criteri, quali la presenza o meno di fattori di rischio maggiori o minori, la comparsa di nuovi sintomi o aggravamenti, il tipo di dinamica e le circostanze del trauma, indispensabili per rendere obbligatoria l'effettuazione immediata di una TC cranio-encefalica per identificare precocemente lesioni asintomatiche a carattere evolutivo (ad es. ematomi epidurali o subdurali) e disporre di un albero decisionale operativo abbastanza semplice da applicare nell'immediato periodo post-traumatico (*European Federation of Neurological Societies*, Vos et al., 2002, 2011, 2012).

Il punteggio GCS costituisce comunque un parametro fondamentale, anche se il traumatizzato giunge all'osservazione dopo avere riacquisito uno stato di normalità, come avviene nella maggior parte dei casi.

Non meno importante è un'accurata indagine retrospettiva attraverso le informazioni raccolte dai testimoni del trauma, sia per conoscerne le circostanze e la dinamica, sia per appurare l'esistenza di fattori di rischio non direttamente desumibili dagli esami paraclinici, come ad esempio l'occorrenza di alterazioni della coscienza pre- o post-traumatiche, o la presenza di un deterioramento cognitivo preesistente.

Il resoconto altrui di un breve ottundimento o stordimento che il soggetto non riferisce (corrispondente al sembrare un pò storditi, "bevuti" o "suonati") acquista valore retrospettivo, e dovrebbe essere sempre evidenziato nella cartella clinica. Per questo motivo, la carenza di informazioni anamnestiche aumenta prudenzialmente la categoria di rischio.

Scala di gravità dei TBI

In sede di prima osservazione, il punteggio GCS permette di distinguere TBI lievi (suddivisi in tre categorie), moderati, gravi e critici (Tab. 2) ed in presenza di uno o più fattori di rischio (Tab. 3), di stabilire anche nei casi più lievi la necessità di un'immediata TC cranio-encefalica, o alternativamente avviare il soggetto alla dimissione senza stretta necessità dell'esame.

In caso di dimissione, soprattutto nei traumi cranici infantili, è indispensabile fornire adeguate istruzioni per il

Tabella 2. Gravità dei TBI, fattori di rischio* e TC dell'encefalo obbligatoria.

Grado	%	Caratteristiche	TC	Osservazione
Lieve	85	GCS all'ammissione: 13 – 15 Perdita di coscienza: ≤ 30 min		
Categoria 1		GCS: 15 Fattori minori di rischio: ≤ 1 Solo lesione del capo, non dell'encefalo	No	
Categoria 2		GCS: 15 Fattori maggiori di rischio: ≥ 1 Fattori minori di rischio: ≥ 2	Sì	almeno 24 ore
Categoria 3		GCS: 13 – 14	Sì	fino a normalità
Moderato	10	GCS: 9-12	Sì	fino a normalità
Grave	5	GCS: ≤ 8	Sì	fino a normalità
Critico		GCS: 3–4 + areflessia pupillare e reazioni motorie assenti o in decerebrazione	Sì	fino a normalità

* Fattori di rischio: vedi successiva Tabella 3.
(modificato da Vos et al., 2011, 2012)

controllo domiciliare del periodo successivo (specie nelle prime 24 ore), in modo da poter riprendere rapidamente in esame l'intera situazione qualora non si mantenesse normalizzata o di fronte all'insorgenza di nuovi disturbi (alterazioni della coscienza e del comportamento, cefalea, nausea e vomito, sincopi, deficit neurologici focali, etc.).

TBI lieve (GCS 15-13/15) – Costituisce l'evenienza in assoluto più frequente (85%). Contempla tre sottocategorie in base ai valori della GCS e all'esistenza o meno di fattori minori o maggiori di rischio, la cui presenza rende obbligatoria l'effettuazione immediata di una TC cranio-encefalica per evitare errori decisionali nei traumi apparentemente lievi o insignificanti (Tab. 3). Qualora la durata del disturbo di coscienza risulti < 30 min, la TC non è tassativa e il soggetto può essere dimesso.

L'EEG può mostrarsi normale, specie nella prima categoria a basso rischio, o rivelare alterazioni modeste diffuse, di solito a carattere transitorio.

Il riscontro di alterazioni EEG parossistiche di tipo intercritico solleva la possibilità di un trauma secondario a una crisi epilettica con alterazioni posturali o caduta.

Tale primo approccio costituisce il preludio alle decisioni successive, che in base o meno alla presenza lesioni encefaliche e di fattori di rischio portano al ricovero in ambiente neurotraumotologico/neurochirurgico, o all'osservazione in reparti neurologici per almeno 24 ore (Fig. 1).

TBI moderato (GCS 12-9/15) – Rappresenta circa il 10% del totale dei traumi cranici e richiede il ricovero, solitamente in Reparti di Neurochirurgia, anche perché una discreta percentuale di casi è destinata al peggioramento e richiede quindi tutte le precauzioni ed attenzioni destinate al trauma cranico grave.

L'eventuale trattamento chirurgico dipende dai risultati delle neuroimmagini.

Tabella 3. Fattori di rischio maggiori e minori (–) nei traumi cranici lievi.

Anamnesi	
- Età ≥ 60	- Stato vertiginoso
- Perdita di coscienza (–)	- Crisi epilettiche post-traumatiche
- Cefalea	- Crisi epilettiche pre-traumatiche (–)
- Nausea e vomito	- Terapia anticoagulante
Obbiettività clinica	
- GCS score < 15	- Deficit neurologici focali (–)
- Sospetta frattura cranica aperta o depressa	- Contusione cranica
- Segni clinici di frattura della base cranica	- Fratture facciali
- Segni clinici di frattura cranica	- Contusioni della faccia (–)
- Intossicazioni (sostanze d'abuso)	- Deterioramento del GCS
- Amnesia anterograda persistente (–)	- Amnesia post-traumatica prolungata
- Amnesia retrograda	- Coagulopatie
- Pregressi interventi neurochirurgici	- Politraumatismi
Meccanismi	
- Traumi stradali (–)	- Incerti
- Traumi ad alta energia	

(modificata e semplificata da Vos et al., 2011, 2012).

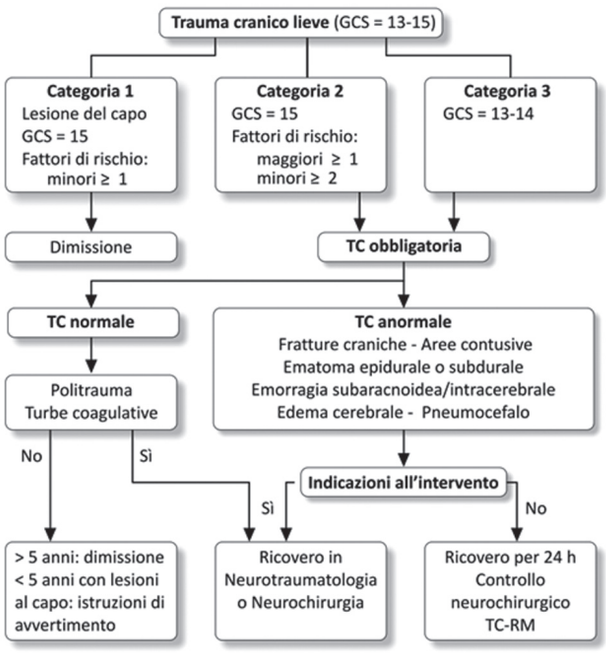


Fig. 1. Albero decisionale riguardante le indicazioni alla TC encefalica obbligatoria ed il trattamento dei traumi cranici lievi (adattata e modificata da Vos et al., 2012).

TBI grave (GCS 8-3/15) – Determina stati di coma clinicamente gravi che iniziano immediatamente dopo il trauma e quadri clinici dopo intervallo lucido.

TBI critico (GCS 4-3/15) – Il termine implica una sindrome da deterioramento rostrocaudale dell'encefalo con sofferenza diencefalo-mesencefalica in fase avanzata, che impone immediato trattamento antiedemigeno e/o decompressivo.

Evoluzione del coma traumatico

Varia dal coma immediato molto grave, al coma grave evolvente in morte cerebrali, al coma grave protratto evolvente stato vegetativo ed al coma medio-grave ad evoluzione migliorativa.

Coma immediato – Si associa spesso a gravi lesioni traumatiche del corpo e contempla mortalità molto alta: dal 40% nelle prime 12 ore, scende al 20% alla 24° ora, al 7-8% alla 48° ora, fino ad attestarsi sull'1-2% nei giorni successivi.

La gravità e l'evoluzione del coma è variabile, non solo in rapporto all'entità dei danni cerebrali, vertebro-midollari (20% dei casi) e somatici coesistenti, ma anche in relazione dall'immediatezza dei soccorsi ed al ricovero in adeguati reparti di terapia intensiva (rianimazione). Si possono individuare tre differenti modalità evolutive del coma.

Coma grave evolvente in morte cerebrale (GS ≤ 3) – Si osserva nei traumi cranio-cerebrali più violenti, che comportano fratture, lacerazioni corticali, contusioni corticali e sottocorticali gravi ed edema cerebrale massivo, spesso associati ad ematomi epi- subdurali ed emorragia subaracnoidea.

La mortalità entro le prime 24 ore è molto alta. Poiché nell'87% dei soggetti il punteggio alla GCS risulta così basso (≤ 3) da non permettere l'accurata definizione della situazione, è necessario ricorrere ad una periodica valutazione del livello di deterioramento rostro-caudale dell'encefalo con monitoraggio continuo della pressione intracranica. Entro alcuni giorni il coma evolve in morte cerebrale.

Coma grave evolvente in sttao vegetativo (GS ≤ 3) – È un coma è grave fin dall'inizio come il precedente ma le funzioni autonomiche rimangono conservate e la situazione rimane stazionaria per evolvere entro 2-3 mesi (lesioni cerebrovascolari) o anche 8-12 mesi (trauma cranico) in stato vegetativo.

Nelle rare occasioni in cui il coma migliora, si può assistere ad un parziale ripristino della vigilanza senza corrispondente ripresa delle capacità di contatto: in questo caso, lo stato vegetativo è dominato da emi- o tetraplegia e da posture da decorticazione o decerebrazione. La presenza di un grave danno encefalico multifocale condiziona sfavorevolmente la possibilità di sopravvivenza a lungo termine.

Coma medio-grave a evoluzione migliorativa (GS ≤ 8) – Lo stato di coma è meno profondo rispetto alle precedenti condizioni e configura una sindrome di deterioramento "diencefalica" che regredisce gradualmente, spesso con fluttuazioni o ricadute, permettendo in fine una ripresa di contatto con l'ambiente (punteggio alla GCS ≤ 10).

Nei giorni o nelle settimane successive, il malato è confuso e spesso agitato, e quando riacquista uno stato di coscienza normale, mostra costantemente un'amnesia lacunare retro-anterograda molto estesa.

Rara è la normalizzazione neurologica completa, poiché residuano esiti deficitari sensitivo-motori (emitetraparesi), sensoriali (anosmia, emianopsia), cognitivi, del linguaggio, e soprattutto deterioramento mentale con disturbi frontali di entità variabile.

Danno primario funzionale

Commozione cerebrale

Il termine indica una brusca succussione dell'encefalo all'interno del cranio (*concussion*) seguito da immediatia alterazione o perdita della coscienza e del tono posturale con caduta a terra per una durata di poche decine di secondi o minuti (>5'), ed in senso traslato, lo stesso disturbo di coscienza causato dal trauma.

Il carattere transitorio, la brevità e la rapida reversibilità del disturbo di coscienza e del tono muscolare

depongono per l'assenza di lesioni strutturali dell'encefalo e di per sé escludono la necessità di una conferma neurodiagnostica TC o RM, a meno che la ripresa non sia stata incompleta o si manifestino disturbi neurologici nell'immediato periodo post-traumatico .

Tuttavia, una breve commozione cerebrale priva di esiti ma seguita entro una settimana da una seconda aumenta di 10-30 volte il rischio di ematoma cerebrale.

Negli sport di contatto, quindi, diventa essenziale accertare l'occorrenza di un sia pur minimo e transitorio disturbo di coscienza conseguente al trauma, anche a posteriori e sulla sola scorta del resoconto anamnestica, ed imporre la sospensione di ogni attività agonistica un congruo periodo di tempo.

In rapporto alla sede ed all'entità del trauma causa di commozione cerebrale il disturbo di coscienza può assumere aspetti di crescente gravità::

- *traumi assai modesti* possono causare solo un lieve stordimento, senza incidere sul tono muscolare, sulla marcia e sull'eloquio. Il soggetto appare rallentato, attonito o anche confuso e può reagire con gesti automatici di difesa quando viene soccorso. I bambini, assai più frequentemente degli adulti, manifestano cefalea e vomito ed appaiono rallentati e torpidi, ma talora anche irrequieti ed agitati in modo abnorme;
- *traumi più intensi* causano anche alterazioni del tono posturale: il soggetto vacilla e poi scivola a terra per rialzarsi poco dopo ancora stordito (*knockdown*);
- *traumi di entità ancora maggiore* determinano immediata perdita della coscienza e del tono muscolare con caduta a terra, ove il soggetto giace immobile e non responsivo per 1-5 minuti (*knockout*). In questa fase egli non respira, o respira molto superficialmente, appare pallido, ipoteso e bradicardico, e non risponde agli stimoli nocicettivi. Le pupille sono midriatiche ma ancora responsive alla luce, i riflessi profondi non evocabili e la risposta riflessa cutaneo-plantare è assente o in estensione dorsale bilateralmente (segno di Babinski).

Recupero della coscienza e del tono muscolare – La ripresa di contatto con l'ambiente avviene in concomitanza di un graduale ripristino del tono, della postura e delle funzioni autonomiche (respiro, polso, pressione): il soggetto comincia a muoversi, apre gli occhi, si guarda attorno, cerca di sollevarsi da terra, inizia a parlare, ma per un periodo anche di qualche ora può rimanere rallentato e stordito.

In questa fase possono manifestarsi nausea, vomito, vertigini e cefalea diffusa più o meno intensa di durata variabile, in assenza di alterazioni neurologiche di sorta. A normalità raggiunta, rimane quale esito un'amnesia lacunare dell'accaduto o anche retrograda riguardante gli avvenimenti immediatamente precedenti.

Manifestazioni correlate alla commozione cerebrale

Commozione convulsiva – La commozione cerebrale con completa perdita di coscienza può talvolta comportare entro i primi minuti (1'-2') la comparsa di alcune scosse tonico-cloniche assimilabili a quelle osservabili in una certa percentuale di sincopi (McCrory e Berkovic, 1998; Perron et al., 2001). Tali manifestazioni non sono di natura epilettica, né comportano alcun rischio di epilessia a breve o a lungo termine, e pertanto non richiedono ulteriori provvedimenti diagnostici o terapeutici.

Crisi epilettica – Eccezionalmente, una crisi generalizzata tonico-clonica può manifestarsi a distanza di minuti o anche ore da urti banali del capo senza alterazioni della coscienza (ad esempio, "colpo di testa" nel calcio). Ciò deve sempre far sospettare la presenza di una lesione cerebrale latente (cisti aracnoidea, neoplasia), occasionalmente svelata da una risposta encefalica "pseudo-traumatica" irritativa (Wolf, 2001).

Sincope precoce e ritardata – Crisi sincopali a genesi riflessa possono verificarsi immediatamente dopo un una commozione cerebrale (*sincope precoce*), o anche successivamente (*sincope ritardata*) e non devono essere confuse con essa: a posteriori ciò si può desumere solo da un accurato resoconto anamestico.

Le cause più probabili sono rappresentate da una violenta stimolazione di particolari aree reflessogene (oculari o seno-carotidee), dalla presenza di dolore contusivo profondo in territorio craniale (fratture, schiacciamenti, ematomi epicranici o cranio-facciali) o in altri distretti somatici o viscerali, ed infine, da un'abnorme risposta emotiva all'evento.

Cecità transitoria – È una manifestazione infrequente che fa subito seguito a modesti traumi frontali anche senza completa perdita di coscienza, perdura pochi minuti fino ad un massimo di qualche ora e regredisce completamente senza reliquati.

Occorre più frequentemente in età pediatrica, ed insorge in una fase di agitazione psicomotoria spesso accompagnata da cefalea, nausea o vomito, assumendo caratteristiche "corticali" (amaurosi completa con normalità oftalmoscopica, conservazione del riflesso fotomotore, perdita del riflesso otticocinetico).

Si presuppone dipenda da un'abnorme risposta al trauma del circolo posteriore, con ipossia transitoria ed eventualmente insorgenza di una *cortical spreading depression* in corrispondenza della corteccia occipitale (v. 2° Vol., Cap. 38, Cefalee e nevralgie del capo e della faccia).

Danno primario strutturale

Si manifestano con deficit focali e disturbi di coscienza di variabile durata ed entità, primo parametro da considerare in fase di emergenza ed indipendentemente dai fattori causali, che possono essere agevolmente accertati anche in stato di coma ed al momento della prima osservazione mediante TC ed RM, mentre la valutazione accurata dei deficit richiede il ripristino di un minimo grado di responsività,.

In questa sezione non saranno arbitrariamente comprese le conseguenze delle rotture o occlusioni vascolari provocate dal trauma, poiché quasi sempre si manifestano in tempi successivi e si associano ad eventuali altre espressioni di danno secondario.

Il disturbo di coscienza può essere causato da contusione cerebrale, danno assonale diffuso o entrambi.

Contusione cerebrale

Analogamente a quanto accade in ogni tessuto molle sottoposto ad eccessivo e brusco trauma meccanico compressivo, nell'encefalo si presenta come una lesione "a cuneo" della corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottostante, caratterizzata da lacerazioni superficiali, aree necrotiche, dilatazione e rottura di piccoli vasi, soffusioni petecchiali diffuse ed importante edema lesionale e perilesionale (Fig. 2).

A partire dal secondo-terzo giorno, il quadro neuropatologico dimostra la comparsa di una reazione infiammatoria microgliale e macrofagica con gliosi astrocitaria reattiva che nel giro di alcune settimane porta alla formazione di una cicatrice gliale estesa alle meningi ricca di pigmenti ematici e depositi di ferro.

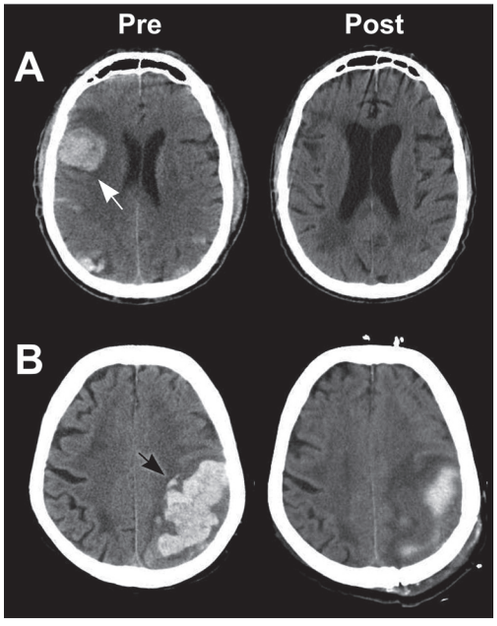


Fig. 2. TC cerebrale pre- e postoperatoria. A: focolaio contusivo-emorragico frontale sinistro con maggior componente iperdensa (freccia). B: focolaio contusivo-emorragico occipito-parietale destro (freccia), con aspetti di emorragia subaracnoidea. Notare in entrambi i casi l'ipodensità perilesionale da edema.

Motivi anatomici spiegano il danno preferenziale e spesso multiplo da contraccolpo delle aree corticali che s'appoggiano sulla fossa cranica anteriore e media (corteccia frontopolare ed orbitofrontale, temporopolare e temporo- basale) rispetto al danno circoscritto da colpo di quelle diametralmente opposte della convessità (occipitali e parietali), mentre più raro è il danno delle aree profonde suscettibili di forti dislocazioni torsionali (area subtalamica e passaggio mesodiencefalico).

All'esame TC la contusione cerebrale assume l'aspetto caratteristico di uno o più focolai ipodensi (focolai contusivi propriamente detti) spesso confluenti e di morfologia irregolare, con maggiore o minore componente iperdensa (focolai contusivo-emorragici) in rapporto alla presenza di sangue al loro interno, circondati da edema perilesionale.

A seconda delle dimensioni e della sede, la lesione contusiva può rimanere paucisintomatica, oppure manifestarsi con un un coma associato a segni deficitari o irritativi focali, sia nelle fasi acute che successivamente.

Danno assonale diffuso

Si verifica nel 50–60% dei traumi cranici più importanti ed è la più frequente causa di coma seguito da exitus (~50%), stato vegetativo o esiti invalidanti gravi.

Dipende dall'abnorme e repentina trazione subita dagli assoni di proiezione della sostanza bianca sottocorticale e profonda nei punti di transizione fra sostanza grigia/sostanza bianca a seguito di brusche accelerazioni angolari-rotatorie di un emisfero rispetto all'altro, o degli emisferi e del diencefalo rispetto al tronco.

Il danno assonale diffuso si localizza prevalentemente in corrispondenza del corpo calloso (spesso in associazione ad un'emorragia intraventricolare) e/o del mesencefalo, ma può anche manifestarsi in maniera sparsa e puntiforme, in prevalenza attorno alla linea mediana.

Oltre a disconnettere aree lontane fra loro e causare un coma grave immediato, il danno assonale si associa ad edema, dimostrabile nelle zone più colpite (fornice, corpo calloso, sostanza bianca sottocorticale e troncoencefalica) mediante RM T2 pesata.

Fratture craniche

In rapporto alla sede si distinguono fratture della volta e della base ma spesso le une sono estensioni delle altre. Possono essere neurologicamente asintomatiche o associarsi a disturbo di coscienza.

Fratture lineari della volta – Si presentano come lineari, depresse o infossate, comminute, stellate, pene-

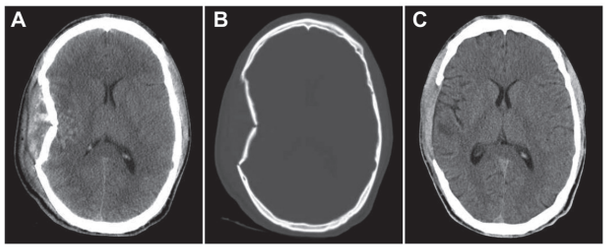


Fig. 3. TC cerebrale preoperatoria (A-B) e postoperatoria (C) di frattura cranica infossata di con effetto compressivo (evidenziata in B con le sequenze per l'osso).

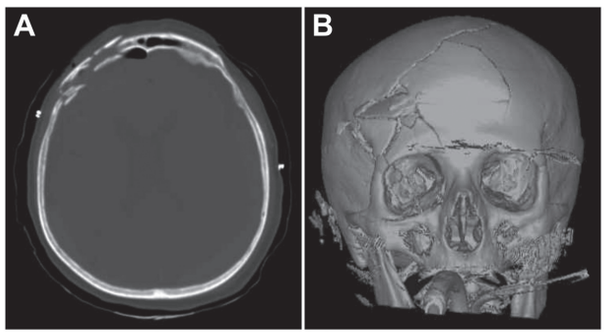


Fig. 4. TC cerebrale. Vasta frattura frontale multiframmentata e infossata (a destra ricostruzione 3D).

tranti e/o perforanti. Le fratture depresse sono così definite quando l'infossamento supera il pieno spessore della teca (Fig. 3 e 4).

Le principali indicazioni chirurgiche riguardano le fratture penetranti o infossate che esercitano un effetto compressivo (Fig. 3 e 4) e quelle dei traumi cranici aperti. Le fratture clinicamente asintomatiche ed insignificanti di per sé non richiedono intervento, ma solo il trattamento delle eventuali lesioni epicraniche associate (soprattutto ematomi).

Fratture della base – Richiedono un'osservazione accurata e costante nonché eventuali provvedimenti chirurgici in presenza di fistola liquorale con rino-otoliquorrea ad esordio immediato o tardivo, dato l'alto rischio di gravi infezioni.

Altri segni indicativi di fratture della base sono: 1) l'anosmia e l'ecchimosi periorbitaria ("occhi da procione") per fratture del basicranio anteriore; 2) la paralisi facciale periferica per lesione del VII° nervo, o l'ipoacusia e/o le vertigini per lesione dell'VIII nervo, o l'emotimpano e l'ecchimosi sovramastoidea (segno di Battle) per fratture dell'osso temporale.

Lesione di nervi cranici

Possono verificarsi quale conseguenza diretta trauma e costitutire una delle manifestazioni di danno primario, con maggior frequenza in seguito a fratture della base cranica o abnormi trazioni causate da una brusca e massiva dislocazione dell'encefalo, o anche manifestarsi a distanza di tempo quale conseguenza di danno secondario ritardato.

Lesioni immediate – Il nervo olfattivo è colpito con maggior frequenza, uni- o bilateralmente, per la grande facilità con cui le sue esili diramazioni che attraversano la lamina cribrosa dell'etmoide possono essere strappate per fratture etmo-sfenoidali o dislocazioni fronto-temporali.

Anche il nervo ottico può essere leso per fratture in fossa cranica anteriore-media, nel suo passaggio attraverso il forame ottico o nel successivo decorso fino al chiasma.

Fra i nervi oculomotori, il VI è quello più facilmente coinvolto a livello dell'angolo sfenoidale sul quale s'appoggia prima di entrare nel seno cavernoso; seguono in ordine il III e IV nervo.

Le fratture orbitali e del massiccio facciale possono provocare deficit sensitivi per compromissione dei rami periferici del V nervo, specie della branca oftalmica; lo stesso vale per i rami periferici del VII nervo.

Il tronco del VII ed VIII nervo sono frequentemente lesi nel decorso intraosseo nel caso di fratture della rocca petrosa. Tali fratture possono causare anche lesioni dell'orecchio interno e fistole endolinfatiche. Dislocazioni otolitiche traumatiche possono peraltro verificarsi anche in mancanza di frattura e di vere e proprie lesioni vestibolari, simulando un danno utricolo-sacculare.

Gli ultimi nervi cranici (IX-X-XI e XII), infine, risultano spesso coinvolti nelle fratture della fossa cranica posteriore estese fino al forame lacero e possono anche essere danneggiati direttamente al collo.

Lesioni ritardate – Riguardano essenzialmente il III o il VI nervo cranico, e dipendono dalla compressione esercitata da erniazioni transtentoriali conseguenti a grave edema cerebrale. Si manifestano con la comparsa *ex-novo* di una midriasi unilaterale per deficit del contingente parasimpatico del III nervo o di un deficit uni- o bilaterale del VI nervo.

Ne consegue, quale corollario, che è estremamente importante l'accurata valutazione neurologica iniziale del traumatizzato cranico, in modo che l'eventuale successiva comparsa di deficit craniali periferici si presti a fungere da prezioso segno di imminente incuneamento transtentoriale dell'encefalo.

Fistole

Sono comunicazioni patologiche fra due strutture o cavità, o fra esse e l'esterno. Possono essere liquorali o cavernose.

Fistole liquorali – Fanno seguito a lacerazioni della dura madre causate da fratture della base cranica

(1-3% delle fratture in questa sede) che mettono in comunicazione gli spazi subaracnoidei con i tessuti extradurali e causano liquorrea nella faringe, nelle cavità nasali (rino-liquorrea) o nel meato acustico esterno (oto-liquorrea), favorita dagli sforzi addominali o da determinate posizioni del cranio.

La forma più frequente è l'otoliquorrea, che analogamente all'otorragia è causata da fratture della rocca petrosa che mettono in comunicazione gli spazi subaracnoidei con l'orecchio medio ed il condotto uditivo esterno, oppure con la tromba di Eustachio e l'epifaringe. Le fratture posteriori della rocca petrosa causano invece un deflusso di liquor nelle cavità mastoidee.

La liquorrea nasale può dipendere da fratture frontali estese al seno paranasale omonimo, etmoidee (specie della lamina cribrosa) o sfenoidali, evenienza in cui il liquor defluisce nelle cavità nasali direttamente o attraverso il seno sfenoidale.

La liquorrea comporta sempre un alto rischio di passaggio di aria ed agenti infettivi all'interno del cranio potendosi formare raccolte aeree (pneumatocele o aerocele) negli spazi extradurali, subdurali, subaracnoidei o ventricolari (pneumoencefalo spontaneo) con rischio di meningite, empiema o ascesso cerebrale.

La diagnosi di sede della fistola liquorale non sempre è possibile mediante neuroimmagini con mezzo di contrasto, e può richiedere uno studio scintigrafico con traccianti liquorali. Qualora dopo alcuni giorni di decubito orizzontale con drenaggio spinale la liquorrea non s'arresta spontaneamente è necessario un intervento neurochirurgico di plastica ricostruttiva del piano durale.

Fistole cavernose – Sono abnormi comunicazioni artero-venose che si vengono a creare nel seno cavernoso per rottura di rami meningei emessi dal sifone carotideo al suo interno (per la loro descrizione v. 1° Vol., Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP, Nervi cranici).

QUADRI CLINICI DA DANNO SECONDARIO RITARDATO

Lesioni intracraniche

I quadri clinici post-traumatici riferibili a cause intracraniche di danno secondario sono causati da una varietà di lesioni variamente associate fra loro a carattere *focale* (ematomi epidurali, subdurali ed intraparenchimali) o *diffuso* (edema cerebrale, erniazioni, emorragia subaracnoidea e cerebromeningea), ed a patogenesi, prognosi ed indicazioni terapeutiche differenti.

Sono accomunati da una latenza temporale variabile dal momento del trauma, e possono far seguito sia ad una commozione cerebrale apparentemente priva di sequele a breve termine, configurando "quadri clinici dopo intervallo libero", oppure aggravare quadri neurologici preesistenti causati da danno primario immediato.

Intervallo libero o lucido

Indica il periodo asintomatico che trascorre fra un trauma cranico con disturbo di coscienza regressivo ed un muovo peggioramento dello stato di coscienza e neurologico riferibile allo sviluppo progressivo, a distanza di ore o giorni, di un danno secondario che determina una sindrome da ipertensione intracranica (cefalea, nausea, vomito), turbe dello stato di coscienza (rallentamento, sopore, coma) e nuovi deficit neurologici (specie oculomotori).

L'occorrenza di un intervallo libero relativamente breve è indicativa di ematomi epidurali per sanguinamento di rami dell'arteria meningea media lesi in seguito a fratture craniche composte (20-50% dei casi), di contusioni cerebrali seguite da edema cerebrale secondario o più raramente, di trombosi di arterie cerebrali, mentre intervalli liberi anche di settimane suggeriscono l'occorrenza di un ematoma subdurale causato da rottura di vene cerebrali a ponte, o di un sanguinamento di pseudoaneurismi post-traumatici di arterie cerebrali.

Durante l'intervallo libero il soggetto rimane asintomatico o manifesta fluttuanti "segni d'allarme" di cui sia il traumatizzato che i suoi famigliari devono essere informati prima di un'eventuale dimissione per poter accedere senza alcun ritardo ad una nuova osservazione: cefalea, sbadiglio, sonnolenza, sensazioni vertiginose, annebbiamenti del visus, acufeni, nausea, modesti segni focali deficitari, in particolare asimmetrie della parte inferiore del volto durante il sorriso causate da paresi facciale centrale.

Edema cerebrale

È una delle più temibili conseguenze di ogni trauma cranio-encefalico di una certa gravità. Si sviluppa gradualmente dopo il trauma anche in assenza di lesioni destruenti assumendo l'aspetto di un rigonfiamento più o meno generalizzato dell'encefalo (*brain swelling*) causato da edema vasogenico per danno della barriera ematoencefalica, ingresso extracellulare di proteine nel parenchima nervoso e vasoparalisi per perdita dell'autoregolazione e della sensibilità alla CO_2.

Nelle contusioni cerebrali all'edema vasogenico si associa un edema citotossico con massivo ingresso intracellulare di acqua fino alla citolisi, riferibile a 1) microlacerazioni della membrana cellulare, 2) massiva liberazione di GLU/ASP dalle terminazioni sinaptiche ed

astrocitare con abnorme ingresso di Ca^{2+} ed attivazione della cascata di eventi che portano a deficit energetico ed a necrosi o apoptosi e 3) da una disregolazione dei canali ionici dei costrasportatori (specie K^+/Cl^-) e dell'acquaporina (AQ4).

Se la lesione contusiva è circoscritta, il quadro finale assomiglia a quello dell'infarto cerebrale, ove l'edema si estende del *core* necrotico-ischemico ad una zona edematosa circostante più vasta di *penumbra* ischemica, mentre in caso di lesioni multiple l'edema è più grave e diffuso.

La situazione è ulteriormente aggravata dalla diffusione extracellulare di prodotti di degradazione citoplasmatica e di emoglobina, che stimolano l'insorgenza di una risposta infiammatoria reattiva, la produzione di radicali liberi ed il conseguente danno lipoperossidativo delle membrane cellulari.

L'edema lesionale e perilesionale post-traumatico inizia a manifestarsi in fase acuta per aumentare progressivamente nelle ore successive fino a dominare il quadro neuroradiologico e diventare una delle principali cause del peggioramento clinico - o anche del decorso difasico - che fa seguito ai danni contusivi più gravi, comportando una sindrome da ipertensione intracranica ingravescente (pressione liquorale >> 20-25 cm H_2O).

In questi casi, quasi sempre monitorati poligraficamente presso Reparti Neurochirurgici di Terapia Intensiva o di Rianimazione, il trattamento antiedemigeno convenzionale si basa su infusioni di mannitolo e/o salina ipertonica, sul mantenimento di valori di ossigenazione arteriosa leggermente più alti della norma grazie ad una modesta iperventilazione ed arricchimento di O_2, sul controllo della pressione arteriosa sistolica, ed eventualmente sull'ipotermia o sul ricorso al coma barbiturico (evitando tassativamente l'uso del tiopental sodico).

Se questie terapie si rivelano inefficaci nel contenere l'aumento volumetrico dell'encefalo e la pressione liquorale risulta ≥ 60 cm H_2O, diventa ipotizzabile un trattamento chirurgico estremo, tramite decompressione osteo-durale con rimozione di un'ampia superficie di teca cranica.

Ernie cerebrali – Rappresentano la complicanza finale più temibile di ogni tipo di lesione cerebrale espansiva accompagnata da ipertensione intracranica rapidamente ingravescente (v. 1° Vol., Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza).

Ematoma epidurale (o extradurale)

È una falda ematica ad aspetto di lente biconvessa che si insinua progressivamente nello spazio virtuale compreso fra la lamina interna della teca cranica e la superficie esterna della dura madre, invadendo le porzioni in cui essa è più debolmente adesa all'osso ("zona scollabile di Marchant"), esercitando un progressivo effetto massa sul parenchima cerebrale sottostante (Fig. 5).

Poiché l'adesione della dura madre alla teca è assai maggiore nell'infanzia e nell'età avanzata, in tali fasce d'età l'occorrenza di ematoma epidurale è piuttosto rara.

L'ematoma epidurale è quasi sempre causato dalla rottura dell'arteria meningea media o di uno dei suoi rami causate da fratture con dislocazione di frammenti o scomposte che intersecano il solco osseo in cui essa decorre, il più delle volte irradiate verso la base fino al foro spinoso, punto di accesso intracranico dell'arteria: in tal caso, l'ematoma epidurale si espande in regione temporo-parietale, pur potendosi rilevare in qualunque altra sede sopra o sotto-tentoriale.

Molto più rari sono gli ematomi epidurali causati da rottura di una vena diploica, di una vena meningea o di un seno venoso, che si localizzano preferenzialmente in fossa cranica posteriore configurando forme subacute (latenza fra 12 e 48 h) o croniche (latenza fino a 14 gg).

Pur rappresentando un'evenienza piuttosto rara, è un'evenienza estremamente temuta per la rapidità dell'esordio e del conseguente peggioramento clinico.

L'incidenza varia a seconda delle casistiche dallo 0,04% al 5%, con maggior accordo per una frequenza inferiore al 2% di tutti i traumi cranici chiusi, una maggiore frequenza in età giovanile, un'occorrenza nel 15%

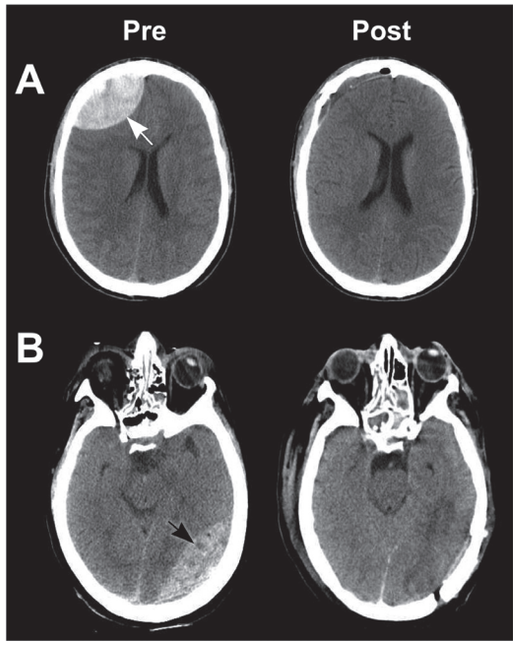


Fig. 5. TC cerebrale pre- e postoperatoria. A: ematoma epidurale frontale sinistro (freccia). B: ematoma destro (freccia).

delle fratture craniche e nel 60% dei casi un esordio acuto entro le prime 12 ore dal trauma, con probabilità decrescenti esponenzialmente quasi a zero al 14° giorno dal trauma.

Sintomatologia – Il quadro clinico è variabile, a seconda del volume dell'ematoma, che può comprimere solo leggermente la corteccia sottostante, oppure giungere a dislocare l'emisfero cerebrale verso il basso ed il lato opposto (effetto più evidente nelle regioni prefrontali ove la falce cerebrale è più sottile).

L'effetto massa esercitato dall'ematoma può limitarsi ad una cefalea quale unico segno di avvertimento, oppure tradursi in alterazioni ingravescenti dello stato di coscienza ed in eventuali manifestazioni focali causati da ernia temporale transtentoriale, quali quali midriasi ipsilaterale per compressione diretta del III nervo, crisi epilettiche ed emiparesi usualmente controlaterale. Non sempre, tuttavia, tali segni concordano con la sede dell'ematoma, e possono assumere un valore falsamente localizzatorio.

Pur essendo una lesione prognosticamente grave, morbidità e mortalità dell'ematoma epidurale "puro" (senza lesioni associate) si riducono drasticamente in funzione della tempestività della diagnosi e dello svuotamento neurochirurgico d'urgenza mediante craniotomia.

Particolare evoluzione clinica è quella caratterizzata da un intervallo libero completamente privo di segni premonitori, in un terzo dei casi evolvente nell'evento inaspettato e catastrofico di un grave coma da sindrome di rapido deterioramento rostro-caudale dell'encefalo (cosiddetto "*talk and dead*").

Proprio per questo motivo tutti i traumi cranio-encefalici che al grading GCS risultano privi di disturbi di coscienza meritano un'adeguata osservazione clinica in accordo ai protocolli precauzionali conservativi precedentemente esposti (Tab. 2 e 3, Fig. 1).

Diagnosi – La TC e la RM evidenziano una falda iperdensa-iperintensa epicorticale a tipica forma di lente biconvessa che si intensifica dopo mezzo di contrasto, con margine interno spesso sfumato ed ipodenso per via dell'edema corticale sottostante.

Talvolta l'ematoma epidurale non si evidenza nel primo esame TC ma solo nei successivi (forme *delayed*).

L'EEG dimostra riduzione d'ampiezza dell'attività elettrica cerebrale in corrispondenza dell'ematoma, ed attività lenta patologica controlaterale. Il trattamento elettivo è lo svuotamento neurochirurgico d'urgenza.

Ematoma subdurale

È una raccolta ematica più o meno coagulata ed organizzata che si forma nello spazio virtuale compreso fra superficie interna della dura madre e foglietto esterno della tela aracnoidea in seguito a lacerazione di vene o seni cerebrali.

Il versamento ematico subdurale determina una progressiva compressione della corteccia sottostante, assumendo un tipico aspetto falciforme a lente concavo-convessa (Fig. 6).

La lacerazione venosa occorre quando brusche dislocazioni angolari-rotatorie dell'encefalo rispetto alla teca determinano un'abnorme trazione delle vene cerebrali al vertice, che pur essendo ben ancorate al parenchima cerebrale ed alla teca attraverso il seno longitudinale superiore, sono particolarmente fragili nell'unico breve tratto subaracnoideo ove sono prive di tessuti di sostegno (vene "a ponte").

Le lacerazioni dei seni cerebrali sono invece quasi sempre causate da fratture craniche.

Più frequente nell'uomo (9:1) e nella quinta-sesta decade di vita, l'ematoma subdurale può assumere l'aspetto di un sanguinamento venoso massivo che tende ad ingrandirsi rapidamente (*ematoma subdurale acuto*) o di un modesto stillicidio più suscettibile del primo ad arrestarsi per auto-tamponamento (*ematoma subdurale subacuto e cronico*).

In questo secondo caso, la raccolta tende a coagulare e ad organizzarsi parzialmente formando una *capsula parietale* granulomatosa ricca di capillari neoformati particolarmente fragili, che predispone a nuovi stillicidi ematici spontanei o provocati da successivi traumi cranici anche assai modesti, responsabili della progressiva

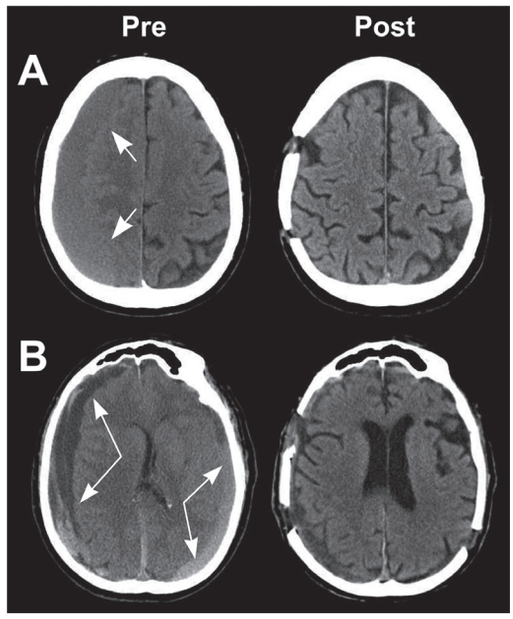


Fig. 6. TC cerebrale pre- e postoperatoria. A: vasto ematoma subdurale emisferico sinistro (frecce). B: ematoma subdurale bilaterale (frecce), con caratteristiche tomodensitometriche miste e prevalente componente ipodensa a sinistra e iperdensa a destra.

espansione dell'ematoma, ulteriormente favorita dalla trasudazione di albumina plasmatica e richiamo d'acqua all'interno dell'ematoma.

I fattori predisponenti o talvolta anche determinanti in assenza di trauma possono essere locali (presenza di una derivazione liquorale malfunzionante causa di ipotensione liquorale) o sistemici, specie le discoagulopatie (emofilia *in primis*), alcune emo- e piastrinopatie e le sindromi da aumentata fragilità capillare, i trattamento cronico anticoagulante, la sifilide meningo-vascolare, l'età avanzata e l'alcoolismo cronico.

In queste due ultime condizioni è possibile che traumi cranici anche di un certo rilievo non vengano ricordati per la coesistenza di disturbi cognitivo-mnesici.

Nelle forme croniche asintomatiche, l'ematoma subdurale può acquistare dopo molto tempo l'aspetto di un *igroma* contenente liquido xantocromico simil-liquorale. Lacerazioni di seni cerebrali, infine, possono essere causate dagli stessi meccanismi responsabili delle lacerazioni arteriose; qualora sia leso il seno longitudinale superiore, la raccolta ematica spesso si estende bilateralmente in corrispondenza del vertice.

La coesistenza di fratture craniche è più rara rispetto all'ematoma epidurale (15%), occorrendo nel 25-30% delle forme acute, nel 18% delle forme subacute e nello 0-3% nelle forme croniche.

Ematoma subdurale acuto/subacuto – Si manifesta dopo un intervallo libero di 1-10 giorni con una sintomatologia sovrapponibile a quella dell'ematoma epidurale, con la differenza che i segni compressivi focali o da ipertensione intracranica sono spesso modesti o possono anche mancare.

Ematoma subdurale cronico – Esordisce subdolamente dopo un intervallo libero che varia da settimane fino a 8-10 mesi senza segni d'allarme o a significato localizzatorio, manifestandosi con un quadro confusionale-stuporoso frequentemente associato a segni di sofferenza corticospinale bilaterale, costanti quando l'ematoma si sviluppa bilateralmente.

La presenza di un'atassia cerebellare o di un papilledema suggeriscono fortemente una localizzazione in fossa cranica posteriore.

Le manifestazioni irritative, sotto forma di crisi epilettiche generalizzate o focali, sono piuttosto rare.

Diagnosi – L'esame del liquor e la pressione liquorale risultano solitamente normali. L'EEG dimostra netta depressione dell'attività elettrica cerebrale in corrispondenza dell'ematoma associata ad un'attività lenta controlaterale, ma in non pochi casi è poco significativo o evidenzia alterazioni lente diffuse.

Il reperto TC tipico è quello di una falda epicorticale a falce coinvolgente tutta o gran parte della convessità, iperdensa nelle forme aute, mista iper-ipodensa in quelle subacute ed ipodensa in quelle croniche (Fig. 5).

Il trattamento neurochirurgico può anche essere evitato nelle falde ematiche più sottili e modeste, mentre è tassativo negli ematomi subdurali voluminosi ad effetto compressivo, ove peraltro la loro non infrequente bilateralità nelle localizzazione al vertice e la loro vicinanza al seno longitudinale superiore possono creare non poche difficoltà nel corso dell'intervento.

Emorragia cerebrale

Può assumere l'aspetto di un'emorragia profonda senza margini ben definiti coinvolgente la capsula interna o i gangli della base, con eventuale inondazione ventricolare, o di un ematoma lobare delimitato nella sostanza bianca sottocorticale, manifestandosi nel primo caso con un repentino aggravamento fino al coma grave, nel secondo con un quadro variabile riferibile ad una massa occupante più o meno rapidamente spazio (v. 2° Vol., Cap. 32 Malattie vascolari del SNC).

In entrambi i casi, il quadro clinico può manifestarsi nelle ore successive al trauma o anche a distanza di mesi o anni. Un nesso causale con il trauma, tuttavia, è tanto più probabile quanto più breve è la latenza dell'emorragia rispetto ad esso. Lo stesso principio vale per gli ematomi lobari immediatamente sottocorticali, dipendenti da angiopatia amiloide su base genetica.

Fattori di rischio predisponenti sono le discrasie ematiche e le coagulopatie, in cui il trauma, peggiorando una situazione preesistente, agirebbe come fattore concausale.

Emorragie cerebrali puntiformi – Si riscontrano sia nelle lesioni contusive corticali, sia a livello sottocorticale, nelle sedi di danno assonale diffuso, o a livello mesencefalo-pontino, ove rappresentano una comune complicanza dell'edema cerebrale grave con incuneamento transtentoriale del lobo temporale.

Emorragia subaracnoidea

È una complicanza infrequente (0,35%-3%) che predilige l'età avanzata e si manifesta a distanza di 1-10 giorni da un trauma cranico con segni meningei, irritativi (crisi epilettiche) e disturbo di coscienza (dallo stato confusionale al coma) analoghi a quelli dell'emorragia intracerebrale spontanea priva di antecedenti traumatici. Può coesistere con focolai contusivo-emorragici o anche manifestarsi isolatamente.

Il principale sintomo d'allarme, se presente, è costituito da una cefalea prevalentemente occipito-nucale o diffusa continuativa, che può simulare una comune forma tensiva, per cui non sempre l'intervallo risulta integralmente libero.

In fase acuta la TC cerebrale può essere sufficiente per stablire la probabile origine del versamento, solitamente causato da lacerazioni di piccole arterie perforanti nella sede di una contusione rilevante, ma in sua

assenza diventa tassativo affiancare un'esame angio-TC o angio-RM per la ricerca di eventuali rotture di vasi o sangunamenti di malformazioni o aneurismi occulti, per eventualmente procedere al loro trattamento neurochirurgico o endovascolare.

Occlusioni arteriose

Possono riguardare sia le arterie del collo (carotide interna e vertebrale) o quelle cerebrali, e costituiscono evenienze assai meno rare e sporadiche di quanto si pensasse un tempo: su una vasta popolazione di soggetti ammessi ad un Centro traumatologico di prima emergenza (1995-1999), l'incidenza globale di occlusioni uni- o bilaterali dell'a. carotide interna al collo è risultata pari allo 0,5%, con mortalità del 13%, e dell'a. vertebrale, nel suo decorso extracranico, allo 0,4%, con mortalità del 4% (Miller et al., 2001).

Tali occlusioni, non di rado associate fra loro, sono causate da lacerazioni intimali che creano un aneurisma dissecante o la formazione di un trombo murale endoluminale che si può estendere prossimalmente all'iniziale tratto intracranico del vaso. Possono rimanere asintomatiche, o manifestarsi a distanza di mezz'ora o giorni dal trauma con quadri difasici o anche ictali suggestivi per lesione cerebrovascolare, cerebellare o troncoencefalica di natura ischemica.

L'occlusione trombotica di arterie cerebrali, quali ad esempio l'arteria cerebrale media, appare estremamente rara, essendone a tutt'oggi stati descritti solo 65 casi (Mobbs e Chandran, 2001), e del tutto eccezionale quella di rami talamo-capsulari profondi: in entrambi i casi l'emiparesi o l'emiplegia controlaterale, associata ad emiipoestesia, sono le conseguenze più comuni. Altrettanto infrequenti sono le occlusioni trombotiche di vene o seni cerebrali.

L'esplorazione ecoDoppler dei vasi sovraortici e transcranica è fondamentale per la diagnosi in sede di prima osservazione traumatologica, permettendo un tempestivo trattamento disostruttivo (trombolisi, endoarteriectoma, applicazione di *stent*).

La diagnostica fMRI ed angio-fMRI con tecnica FLAIR può contribuire sensibilmente alla diagnosi di un'eventuale occlusione trombotica delle arterie intracraniche di medio o piccolo calibro e dovrebbe essere sempre attuata al più presto quando un disturbo di coscienza anche assai modesto evolve rapidamente in un'emiparesi.

Cause extra-craniche

Disturbi sistemici

Comprendono alterazioni pressorie, respiratorie e metaboliche, l'embolia adiposa e la sindrome da coagulazione intravascolare disseminata.

Alterazioni pressorie, respiratorie e metaboliche – I traumi cranici ed il coma di una certa gravità aumentano il rischio d'insorgenza di una varietà di condizioni patologiche e disregolazioni autonomiche sistemiche, specie in caso di politrauma, contribuendo ad aggravare il danno cerebrale direttamente riferibile al trauma.

In particolare, devono essere mantenute sotto costante controllo e debitamente corrette le seguenti condizioni:

- l'ipotensione arteriosa, mantenendo la PA sistolica > 90 mmHg, per garantire una sufficiente pressione di perfusione cerebrale in presenza di edema ed ipertensione intracranica;
- l'ipossiemia (PaO_2 < 60 mmHg) e l'ipercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg), conseguenti a turbe del respiro, coesistenti traumi toracici o infezioni polmonari intercorrenti, mediante moderata iperventilazione con aggiunta di O_2;
- l'iperglicemia o l'ipoglicemia, spesso alterate fin dalle prime fasi, entrambe dannose per il metabolismo del tessuto cerebrale traumatizzato;
- le eventuali disionie plasmatiche coesistenti.

Nell'elenco delle numerose cause sistemiche di aggravamento degli stati di coma e delle lesioni cerebrali post-traumatiche vi sono anche le discoagulopatie e le infezioni, soprattutto urinarie e polmonari, accompagnate da iperpiressia e dal rischio di un'evoluzione in sepsi.

Embolia adiposa – Si manifesta più facilmente nei politraumatizzati gravi, portatori di fratture multiple di ossa importanti quali femore o cingolo pelvico.

La distruzione di cellule adipose del midollo e la rottura dei piccoli vasi venosi permettono l'immissione in circolo di particelle grassose che si arrestano al polmone causando un quadro di broncopneumopatia acuta disseminata con grave dispnea e desaturazione di ossigeno, e l'evoluzione in un quadro di *multiple organ failure*.

Localizzazioni emboliche all'encefalo sono possibili in caso di comunicazione interatriale di gradi elevato (pervietà del forame ovale) o per superamento del filtro polmonare.

Sindrome da coagulazione intravascolare disseminata (DIC) – È una temibile e purtroppo non infrequente evenienza che si verifica per un'abnorme attivazione dei processi coagulativi secondaria a danno tissutale periferico, viscerale ed anche cerebrale. Come è noto, la DIC comporta iperconsumo di piastrine e fibrinogeno causata da trombosi multidistrettuali dei piccoli vasi, con conseguente simultanea comparsa di petecchie emorragiche cutanee e sanguinamento spontaneo delle mucose.

Limitatamente ai traumi cranici chiusi, entro 1-4 ore dal trauma alterazioni coagulative suggestive per DIC in fase iniziale si riscontrano nel 41% dei traumi cranici con lesioni cerebrali in atto e nel 25% dei traumi senza lesioni, con rischi di peggioramento e di mortalità nettamente superiori in entrambi i gruppi (Hulka et al., 1996).

Anche l'encefalo può essere colpito da embolie grassose e sviluppare microtrombosi disseminate con edema interstiziale diffuso dimostrabile mediante TC (Jacobson et al., 1986), con rischio di crisi epilettiche o stato di male convulsivo.

L'attento controllo dello stato coagulativo nelle prime ore dal trauma (numero di piastrine, tempo di protrombina/INR, tempo parziale di tromboplastina, fibrinogenemia, livelli di D-dimero) è perciò indispensabile per instaurare tempestivamente un trattamento anticoagulante adeguato (eparina sistemica quindi cumarinici).

COMPLICANZE ED ESITI POST-TRAUMATICI

Idrocefalo precoce e tardivo

Può manifestarsi precocemente, in concomitanza di ipertensione intracranica a distanza di giorni o settimane da un trauma cranico maggiore con massiva emorragia subaracnoidea o intraventricolare, oppure subdolamente a distanza di più settimane o anche mesi dal trauma, presentandosi con le caratteristiche di un idrocefalo normoteso secondario (v. 1° Vol, Cap. 8 Circolazioni del sistema nervoso, Circolazione liquorale).

Igromi

Sono raccolte subdurali di liquor, talora xantocromico, che possono costituire l'esito di un ematoma subdurale cronico, oppure formarsi in seguito ad una lacerazione traumatica della membrana esterna dell'aracnoide tale da permettere un flusso unidirezionale di liquor dallo spazio subaracnoideo a quello virtuale subdurale.

Gli igromi possono raggiungere con il tempo anche dimensioni ragguardevoli ed esercitare un effetto massa, ma anche rimanere a lungo asintomatici, oppure causare manifestazioni irritative o deficitarie da compressione comportandosi come ematomi subdurali.

Deficit focali

Sono in massima parte costituiti da paresi-ipoestesie di tipo centrale a distribuzione variabile in rapporto al danno e migliorano quasi sempre nel giro di alcuni mesi, spesso in maniera considerevole, in rapporto ad una graduale scomparsa dell'edema e dei processi flogistici connessi alla fase post-traumatica acuta.

Non di rado, a distanza di anni, è possibile osservare solo segni di lieve sofferenza cortico-spinale (iperreflessia profonda associata a presenza del segno di Babinski) senza sintomatologia invalidante.

Epilessia post-traumatica

L'incidenza dell'epilessia post-traumatica riportata in letteratura è molto variabile e di valore discutibile sia per la notevole disomogeneità delle popolazioni studiate, sia per la mancanza di una corretta taratura rispetto all'incidenza di epilessia spontanea.

Gli studi di popolazione più completi sono stati condotti nell'Olmsted County di Rochester, Minnesota, concernenti i periodi 1935-1974 (Hauser et al., 1991 e 1993) e 1935-1984 (Annegers, 2000), ove è stato possibile "pesare" il rischio e l'incidenza dell'epilessia post-traumatica in funzione di precedenti analoghe stime concernenti l'epilessia non provocata (idiopatica). Il campione comprendeva 4541 casi selezionati su 5984 traumi cranici registrati in un periodo di 50 anni (1935-1984), suddivisi in tre fascie di gravità: modesta (perdita di coscienza o amnesia <30'), media (perdita di coscienza di 30' - 24 h o frattura cranica) ed elevata: (perdita di coscienza > 24 h, ematoma subdurale o contusione cerebrale).

Globalmente, il tasso d'indicenza di epilessia eccedente quello già noto di epilessia spontanea (relativa all'intero periodo esaminato, 50 anni) risultava pari a 3,1 (2,5-3,8) (Annegers, 1998), con incidenza globale di epilessia fra i maschi di età compresa fra 15-24 anni pari a 800:100.000 (8‰), e rischio relativo per crisi epilettiche per i traumi lievi pari a 1,5 (1-2,2),senza ulteriore aumento dopo 5 anni; per i traumi medi 2,9 (1,9-4,1); per i traumi gravi 17,2 (12,3-23,6).

Significativi fattori di rischio erano rappresentati dalla presenza di contusioni cerebrali con ematoma subdurale, fratture cranica, perdita di coscienza o amnesia > 24 h. e da un'età ≥ 65 anni (Annegers, 1998, 2000).

Globalmente, l'incidenza di epilessia è massima nel primo anno dopo il trauma. Il tasso d'incidenza in eccesso risulta molto modesto nel gruppo dei traumi cranici minori più lievi (0,3 ‰ per anno), ma sensibilmente aumentato (10‰ per anno) nel sottogruppo estremo dei traumi cranici maggiori più gravi con coma > 24 h, ematoma subdurale o contusioni cerebrali (7,6% dell'intera popolazione studiata) (Singer, 2001).

In conclusione, l'incidenza di epilessia dopo traumi cranici di lieve o media gravità supera solo di poco quella generale riguardante le epilessie non provocate (ex-idiopatiche), ma sale sensibilmente fino al 17 % circa in una minoranza di traumi cranici gravi.

Le crisi epilettiche post-traumatiche precoci (4,2% entro 7 giorni) e tardive (3,7% entro 3 anni) presentano un'incidenza più alta rispetto all'epilessia stabilizzata (2,5%). Le percentuali aumentano proporzionalmente all'entità e gravità del trauma, e soprattutto in rapporto alla presenza di un'emorragia intracranica, che risulta il fattore predittivo più efficace, indipendente dalla localizzazione intracerebrale dell'emorragia.

Le crisi precoci evolvono in un'epilessia stabile solo nel 17% dei casi, che sale al 48% dopo crisi tardive (Schutze et al., 1999).

Le crisi sono generalmente di tipo generalizzato tonico-clonico o focali con turbe della coscienza e infrequente generalizzazione secondaria (Neufeld et al., 1999).

Il rischio di un'epilessia post-traumatica non deve essere confuso con quello non indifferente, anche se relativamente poco noto, di crisi di natura non epilettica su base psicogena (Barry et al., 1998), ove il trauma cranico agirebbe assai più facilmente come fattore scatenante in presenza di fattori predisponenti, quali disagio intrafamiliare, scarso criticismo e tendenza alla somatizzazione (Wood et al., 1998).

Sul piano preventivo, i classici antiepilettici maggiori (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, valproato) impiegati subito dopo il trauma sono capaci di ridurre l'incidenza di crisi epilettiche o di un eventuale stato di male epilettico solo a breve termine. Il loro impiego, tuttavia, dev'essere ponderato caso per caso, poiché l'impiego di alcuni di essi può peggiorare la prognosi *quoad vita*m nei malati più gravi (Temkin et al., 1999).

La farmacoprofilassi antiepilettica può quindi essere giustificata solo nei traumi con più alto rischio di crisi precoci e nello stato di male epilettico (Schierhout e Roberts, 2001; Temkin, 2001; Thompson et al., 2015).

L'impiego degli antiepilettici finora disponibili non incide significativamente sull'evoluzione di un processo epilettogeno silente, responsabile dell'insorgenza di un'epilessia stabilizzata a distanza di tempo. Tale processo, che può perdurare fino a sei mesi nel ratto (Santhakumar et al., 2001) e probabilmente assai più nell'uomo, spiega perché le crisi tardive comportino un così alto tasso di epilessia stabilizzata (48%, Schutze et al., 1999).

La diagnosi ed il trattamento farmacologico sintomatico o preventivo ricalcano le indicazioni fornite nel (2° Vol., Cap. 41 Epilessia).

Sindrome post-commotiva

È costituita da un'associazione di sintomi somatici e psichici che si presentano a distanza di giorni o di poche settimane in coloro che hanno subito una commozione cerebrale.

I sintomi somatici sono usualmente rappresentati da cefalea, capogiri, spossatezza ed eccessiva affaticabilità, acufeni e sensazioni vertiginose. I sintomi psichici più frequenti comprendono difficoltà alla concentrazione, turbe attentive e mnesiche, sensazioni di testa vuota, disforia (irritabilità e labilità emotiva), ansia, insonnia, comportamenti di evitamento, specie delle situazioni o circostanze attinenti al trauma subito, ed incapacità a distogliere il pensiero da esse.

La sindrome è abbastanza frequente (30-50% dei traumi cranici minori), tende spontaneamente a regredire e scomparire nel giro di qualche mese, salvo in una minoranza di casi ove può persistere anche più a lungo (oltre 6 mesi-1 anno).

L'idea già espressa nel lontano passato che la sindrome fosse eminentemente di genesi psichica si concretizza verso la fine dell'800 nella denominazione di "nevrosi traumatica" (Oppenheim, 1889), poi ribadita negli anni '60, in concomitanza con il grande aumento delle problematiche assicurative legate agli incidenti stradali o lavorativi, in termini di "*accident neurosis*" (Miller, 1961), quindi "nevrosi da indennizzo" o "sindrome soggettiva dei traumatizzati cranici", in base alla presunzione di un pressoché costante guadagno secondario quale unico responsabile della cronicizzazione dei disturbi.

Tuttavia, questo assunto non ha mai trovato conferme chiare, anzi, è stato ripetutamente contraddetto da ricerche clinico-epidemiologiche accurate. Ha preso così forma un'ipotesi mista (Lishman, 1988; Gerard, 2000), che riconduce a cause biologiche i sintomi acuti relativamente transitori, e a dinamiche prettamente psichiche i sintomi cronici persistenti. Ciò però appare contraddetto dalla persistenza di disturbi post-traumatici cognitivi riguardanti la capacità autocritiche, correlata ad una disfunzione delle connessioni fronto-parietali recentemente dimostrata mediante fMRI (Ham et al. 2014).

L'attuale tendenza è quella di assimilare questi esiti al gruppo dei "Disturbi da stress post-traumatico" (DSM-5, 2013) che valorizzano il trauma cranico non solo come causa di eventuali deficit cognitivi, ma anche come potenziale fonte di stress psichico, considerando le circostanze spesso drammatiche in cui è occorso e le sue conseguenze (incidenti stradali, violenza, etc.).

Poiché i sintomi del disturbo da stress post-traumatico e quelli attribuibili a possibili difunzioni cognitive causate da trauma possono sovrapporsi, la diagnosi differenziale può essere possibile in base alla presenza di sintomi caratteristici di ciascuna delle due eventualità: il continuo ritorno del pensiero all'esperienza subita ed il comportamento di evitamento sono caratteristici della prima e non sono effetti del trauma cranico, mentre la prevalenza di disturbi cognitivi persistenti orienta verso la seconda.

Così come nell'un caso è indicato l'approccio psicoterapeutico e/o farmacologico, nell'altro è consigliabile una valutazione neuropsicologica del reale stato cognitivo del soggetto, specie se in età già avanzata.

Encefalopatia traumatica cronica dei pugili

Nora anche come "demenza pugilistica" o "*punch-drunk syndrome*", si manifesta nel 20% circa dei pugili professionisti, e rappresenta l'espressione del danno cerebrale cumulativo prodotto dai colpi riportati al capo nel corso della carriera (Jordan, 2000).

Il quadro neuropatologico è caratterizzato da: 1) assottigliamento del corpo calloso con discreto ingrandimento dei ventricoli laterali; 2) marcato ingrandimento

del cavo del setto pellucido con fenestrazioni del setto; 3) cicatrici gliali sulla superficie inferiore del cervelletto, con scomparsa delle cellule di Purkinje e depauperamento dei granuli; 4) depauperamento dei neuroni pigmentati della sostanza nera e del *locus coeruleus*; 5) degenerazione neurofibrillare di Alzheimer in molti dei neuroni superstiti appartenenti alle precedenti strutture, ed anche diffusamente sparsa nel tronco encefalico e nella corteccia, con predilezione per il lobo temporale, dimostrata nel 73% dei casi; 6) assenza di corpi di Lewy e di placche senili (Corsellis et al., 1973; Gronvall e Wrightson, 1975; Casson et al., 1984).

La prevalenza dell'encefalopatia nei pugilatori professionisti varia da un 9-16,5% stimato in base a criteri clinici (Roberts, 1969) ad un 50% circa, stabilito in base al reperto TC di una ventricolomegalia con allargamento dei solchi corticali e del cavo del setto pellucido (Ross et al., 1983).

Esistono fattori di rischio correlati ad una maggior gravità del quadro: esposizione prolungata (durata della carriera, numero di combattimenti, età di ritiro), prestazioni non brillanti, elevato numero di combattimenti d'allenamento (*sparring partners*), presenza di genotipo con allele ε4 per la apolipoproteina E (Jordan, 2000).

Quest'ultima eventualità, che sembra correlarsi alla gravità delle conseguenze traumatiche sia a breve che a lungo termine, ha spinto a caldeggiare il depistaggio dei portatori di allele Apo-ε4 fra gli adoloescenti intenzionati a praticare sport di contatto violento (pugilato, rugby, football americano, calcio, hockey su ghiaccio).

Le manifestazioni cliniche possono insorgere molto precocemente (sono descritti casi in cui il precipitare della sintomatologia è legato ad un determinato combattimento), ma abitualmente deve trascorrere un periodo di almeno tre anni di ripetuti allenamenti ed incontri perché la sindrome si manifesti clinicamente e diventi irreversibile.

L'encefalopatia esordisce con un quadro di deterioramento mentale caratterizzato da ingravescenti disturbi della memoria, rallentamento ed impoverimento ideativo, perdita delle capacità critiche, disforia con irritabilità ed aggressività nei rapporti interpersonali, talora abulia.

Frequentemente coesiste una sindrome parkinsoniana (38%) o un'atassia archi-paleocerebellare associata ad una marcata disartria ed a segni piramidali bilaterali. L'evoluzione è inesorabilmente peggiorativa.

La diagnosi si basa, oltre che sull'anamnesi e sui reperti neurologici, sul riscontro EEG di importanti alterazioni theta-delta diffuse e sui reperti TC ed RM precedentemente descritti. Nessuna fra le misure preventive applicate finora è riuscita ad abbattere drasticamente il rischio di encefalopatia traumatica cronica.

DIAGNOSI

Si basa sull'anamnesi, sull'EN e sugli esami paraclinici, in primis quelli per neuroimmmagini TC e RM, e sull'EEG (Ross et al., 1983). La TC permette una rapida ed accurata definizione delle fratture craniche e limitatamente alle prime 2-3 settimane, delle contusioni cerebrali, emorragie ed ematomi intracerebrali ed emorragie subaracnoidee, mentre successivamente perde gradualmente potere risolvente poiché il versamento, inizialmente iperdenso, va incontro ad una trasformazione isodensa che ne rende difficile la chiara distinzione dal parenchima cerebrale. In queste occasioni la RM costituisce l'indagine elettiva.

L'EEG nella categoria a basso rischio può rivelare alterazioni modeste diffuse, di solito a carattere transitorio, ma anche rientrare nei limiti della norma, mentre nei soggetti con disturbo di coscienza dimostra alterazioni lente theta-delta localizzate o diffuse di entità più o meno rilevante. Il riscontro di alterazioni EEG parossistiche di tipo intercritico può essere un reperto del tutto casuale, oppure avvalorare l'ipotesi di un trauma cranico secondario a crisi epilettica (con alterazioni posturali o caduta).

PRINCIPI DI NEUROCHIRURGIA

Tutte le lesioni encefaliche post-traumatiche, oltre al danno tissutale, possono esercitare un effetto massa comportandosi come formazioni occupanti spazio causa di ipertensione intracranica, monitorabile attraverso l'inserimento di apposite sonde intracraniche, ed in questo caso rendere necessaria l'adozione di trattamenti intensivi-rianimatori e/o chirurgici.

Le indicazioni chirurgiche al trattamento delle varie lesioni post-traumatiche rispondono solitamente a principi legati alla salvaguardia della vita o di funzioni neurologiche di primaria importanza (come ad es. la motilità, il linguaggio, la memoria) e quindi hanno caratteristiche di urgenza, escludento certe lesioni croniche o provvedimenti ricostruttivi in cui possono, e a volte devono, essere differiti.

Tali indicazioni si riconoscono fondamentalmente in tre condizioni generali:

- lesioni focali che provocano uno spostamento della linea mediana (evidenziabile alla TC) > 5 mm;
- lesioni con volume > 25 ml;
- ipertensione intracranica persistente (P liquorale > 20 cm H_2O o 14,7 mmHg) con pressione di perfusione cerebrale <70 mmHg, anche in assenza delle prime due indicazioni (pressione di perfusione cerebrale = PA arteriosa media - pressione intracranica).

Riferimenti bibliografici

Annegers, J. F., & Coan, S. P. (2000). The risks of epilepsy after traumatic brain injury. Seizure, 9(7), 453-457.

Annegers, J. F., Hauser, W. A., Coan, S. P., et al. (1998). A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med, 338(1), 20-24.

Barry, E., Krumholz, A., Bergey, G. K., et al. (1998). Nonepileptic posttraumatic seizures. Epilepsia, 39(4), 427-431.

Bazarian, J. J., Biberthaler, P., Welch, R. D., et al. (2018). Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. Lancet Neurol, 17(9), 782-789.

Casson, I. R., Siegel, O., Sham, R., et al. (1984). Brain damage in modern boxers. Jama, 251(20), 2663-2667.

Corsellis, J. A., Bruton, C. J., & Freeman-Browne, D. (1973). The aftermath of boxing. Psychol Med, 3(3), 270-303.

Gallyas, F., Zoltay, G., & Balas, I. (1992). An immediate light microscopic response of neuronal somata, dendrites and axons to contusing concussive head injury in the rat. Acta Neuropathol, 83(4), 394-401.

Gerard, J. M. (2000). Post-concussion syndrome: myth or reality? Rev Med Brux, 21(2), 85-90.

Gronwall, D., & Wrightson, P. (1975). Cumulative effect of concussion. Lancet, 2(7943), 995-997.

Halstrom, A., MacDonald, E., Neil, C., et al. (2017). Elevation of oxidative stress indicators in a pilot study of plasma following traumatic brain injury. J Clin Neurosci, 35, 104-108.

Ham, T. E., Bonnelle, V., Hellyer, P., et al. (2014). The neural basis of impaired self-awareness after traumatic brain injury. Brain, 137(Pt 2), 586-597.

Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia, 32(4), 429-445.

Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia, 34(3), 453-468.

Holm, L., Cassidy, J. D., Carroll, L. J., et al. (2005). Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. J Rehabil Med, 37(3), 137-141.

Hulka, F., Mullins, R. J., & Frank, E. H. (1996). Blunt brain injury activates the coagulation process. Arch Surg, 131(9), 923-927; discussion 927-928.

Jacobson, D. M., Terrence, C. F., & Reinmuth, O. M. (1986). The neurologic manifestations of fat embolism. Neurology, 36(6), 847-851.

Jordan, B. D. (2000). Chronic traumatic brain injury associated with boxing. Semin Neurol, 20(2), 179-185.

Lishman, W. A. (1988). Physiogenesis and psychogenesis in the 'post-concussional syndrome'. Br J Psychiatry, 153, 460-469.

McCrory, P. R., & Berkovic, S. F. (1998). Concussive convulsions. Incidence in sport and treatment recommendations. Sports Med, 25(2), 131-136.

Miller, H. G. (1961). Accident neurosis. Brit. Med . J., 1, 919-925, 992-998.

Miller, P. R., Fabian, T. C., Bee, T. K., et al. (2001). Blunt cerebrovascular injuries: diagnosis and treatment. J Trauma, 51(2), 279-285; discussion 285-276.

Mobbs, R. J., & Chandran, K. N. (2001). Traumatic middle cerebral artery occlusion: case report and review of pathogenesis. Neurol India, 49(2), 158-161.

Neufeld, M. Y., Vishne, T., Chistik, V., et al. (1999). Life-long history of injuries related to seizures. Epilepsy Res, 34(2-3), 123-127.

Perron, A. D., Brady, W. J., & Huff, J. S. (2001). Concussive convulsions: emergency department assessment and management of a frequently misunderstood entity. Acad Emerg Med, 8(3), 296-298.

Przekwas, A., Somayaji, M. R., & Gupta, R. K. (2016). Synaptic Mechanisms of Blast-Induced Brain Injury. Front Neurol, 7, 2.

Ross, R. J., Cole, M., Thompson, J. S., et al. (1983). Boxers--computed tomography, EEG, and neurological evaluation. Jama, 249(2), 211-213.

Santhakumar, V., Ratzliff, A. D., Jeng, J., et al. (2001). Long-term hyperexcitability in the hippocampus after experimental head trauma. Ann Neurol, 50(6), 708-717.

Schierhout, G., & Roberts, I. (2001). Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev(4), CD000173.

Schutze, M., Dauch, W. A., Guttinger, M., et al. (1999). Risk factors for posttraumatic fits and epilepsy. Zentralbl Neurochir, 60(4), 163-167.

Tagliaferri, F., Compagnone, C., & Servadei, F. (2007). Inquadramento del trauma cranico e cenni di terapia medica e chirurgica. In F. Taggi & P. Marturano (Eds.), Salute e Sicurezza Stradale: l'Onda Lunga del Trauma (Eds: pp. 281-292). Roma: C.A.F.I.

Tang-Schomer, M. D., Johnson, V. E., Baas, P. W., et al. (2012). Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. Exp Neurol, 233(1), 364-372.

Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, 2(7872), 81-84.

Teasdale, G., & Jennett, B. (1976). Assessment and prognosis of coma after head injury. Acta Neurochir (Wien), 34(1-4), 45-55.

Temkin, N. R. (2001). Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. Epilepsia, 42(4), 515-524.

Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Anderson, G. D., et al. (1999). Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. J Neurosurg, 91(4), 593-600.

Thompson, K., Pohlmann-Eden, B., Campbell, L. A., et al. (2015). Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. Cochrane Database Syst Rev(8), CD009900.

Torrente, D., Cabezas, R., Avila, M. F., et al. (2014). Cortical spreading depression in traumatic brain injuries: is there a role for astrocytes? Neurosci Lett, 565, 2-6.

Vos, P. E., Alekseenko, Y., Battistin, L., et al. (2011). Mild traumatic brain injury. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management (2nd ed., Eds: Vol. 1, Chpt 13, pp. 207-215). Oxford: Wiley-Blackwell.

Vos, P. E., Alekseenko, Y., Battistin, L., et al. (2012). Mild traumatic brain injury. Eur J Neurol, 19(2), 191-198.

Vos, P. E., Battistin, L., Birbamer, G., et al. (2002). EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 9(3), 207-219.

Wolf, P. (2001). Minor head trauma unmasking asymptomatic lesions. Epilepsia, 42(4), 573.

Wood, B. L., McDaniel, S., Burchfiel, K., et al. (1998). Factors distinguishing families of patients with psychogenic seizures from families of patients with epilepsy. Epilepsia, 39(4), 432-437.

Yates, N. J., Lydiard, S., Fehily, B., et al. (2017). Repeated mild traumatic brain injury in female rats increases lipid peroxidation in neurons. Exp Brain Res, 235(7), 2133-2149.

Zanier, E. R., Bertani, I., Sammali, E., et al. (2018). Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. Brain, 141(9), 2685-2699.

Testi di riferimento

Banik, N., & Ray, S. K. (Eds.). (2009). Brain and Spinal Cord Trauma (3 ed.). A. Lajta (Ed.), Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. New York: Springer ScienceþBusiness Media, LLC., xv, 1-669 p.

Berlit, P. (Ed.). (1994). Clinica Neurologica. In B. Tavolato (Ed.): McGraw-Hill, Libri Italia srl, 1-377 p.

Bhardwaj, A., Ellegala, D. B., & Kirsch, J. R. (2008). Acute brain and spinal cord injury. New York: Informa Healthcare, viiii, 1-433 p.

Clarke, C., Howard, R., Rossor, M., et al. (Eds.). (2016). Neurology: a Queen Square textbook (2 ed.). Oxford (UK): John Wiley & Sons, Ltd, xix, 1074 p.

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.

DMS-5 APA Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association, xliv, 947 p.

Gilhus, N. E., Barnes, M. P., & Brainin, M. (2011). European Handbook of Neurological Management (2nd ed. Vol. 1). Oxford: Wiley-Blackwell, iv, 580 p.

Oppenheim, H. (1889). Die traumatischen Neurosen. Berlin: Hirschwald.

Roberts, A. H. (1969). Brain damage in boxers: a study of prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers. London: Pitman.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

TRAUMI DEL MIDOLLO SPINALE

La colonna vertebrale ed il sistema muscolare di cui è dotata costituiscono non solo il fulcro dell'intero apparato scheletrico, ma anche una struttura difensiva straordinariamente valida per il midollo e le radici spinali, capace di adattarsi e tollerare, a differenza del cranio, spostamenti e sollecitazioni meccaniche flesso-estensorie, torsionali ed assiali anche brusche e rilevanti, soprattutto nei tratti dotati di maggiore mobilità (cervicali e lombo-sacrali).

Tuttavia, gli stretti rapporti di contiguità esistenti fra rachide, radici e midollo spinale si prestano a trasferire facilmente ogni tipo di forza d'urto subita dal rachide al suo interno, causando quadri commotivi e contusivi radicolo-midollari, o a far sì che deformazioni traumatiche circoscritte anche relativamente modeste possano determinare l'insorgenza di gravi radicolo- mielopatie compressive. La notevole estensione longitudinale del rachide (73-75 cm nell' uomo, 60-65 cm nella donna) costituisce un ulteriore fattore di rischio per fratture, dislocazioni vertebrali o lesioni penetranti coinvolgenti radici e midollo spinale a qualunque livello.

Il quadro clinico e la gravità radicolo-mielopatie traumatiche varia in rapporto al livello, alla sede ed all'estensione della lesione, ed è massima nel caso di sezioni trasverse che disconnettono completamente il midollo sottostante dal resto del nevrasse, causando esiti neurologici (para o tetraplegie) e disabilità devastanti in termini di risorse umane, sociali e economiche.

Epidemiologia

I traumi del midollo spinale con danni neurologici hanno un'incidenza che varia da 13 a 50 casi per milione di abitanti fra i diversi paesi, in Italia fra 18-20 casi all'anno per milione di abitanti, con due picchi d'età a 20 e 59 e rapporto M:F= 4:1.

Nel 50% dei casi dipendono da incidenti stradali (46% nel *weekend,* 33% estivi), seguiti da quelli sportivi (10%), lavorativi (53% da caduta, 20% da incidenti stradali "in itinere"), domestici (cadute in casa dell'anziano) e da atti violenti: complessivamente in Europa esistono circa 300.000 paraplegici e 60.000 tetraplegici, rappresentati per lo più da giovani.

Patogenesi

I principali meccanismi attraverso i quali un trauma può provocare un danno radicolo-midollare sono tre: 1) distruzione diretta; 2) stiramento; 3) commozione e contusione.

Lesioni dirette del midollo e delle radici – Possono verificarsi a qualunque livello midollare in seguito a traumi penetranti o gravi fratture vertebrali. Nella vita civile, le cause più frequenti sono gli incidenti stradali e sul lavoro, e le cadute dall'alto che determinano frattura di archi o di corpi vertebrali.

I frammenti ossei o le dislocazioni dei somi vertebrali (spondilolistesi) bruscamente proiettati verso il canale rachideo possono lacerare, sezionare o strappare il midollo e le radici, le meningi ed i relativi vasi. In questi casi, assai frequente è l'occorrenza di emorragie intraparenchimali massive (ematomielia), subaracnoidee o extradurali, e di marcato edema perilesionale.

Lo spappolamento del midollo comporta necrosi neuronale immediata, rapidamente seguita da disintegrazione delle guaine mieliniche e degli assoni per tratti più o meno estesi ed edema misto.

La rottura di vasi intramidollari porta alla formazione di versamenti ematici petecchiali o raccolte ematomieliche centrali che evolvono in cisti simili a cavità siringomieliche. Le aree necrotiche e le emorragie puntiformi diventano sede di intensa gliosi reattiva destinata a formare un tessuto cicatriziale compatto, impenetrabile da parte degli assoni rigeneranti ascendenti e discendenti.

Lesioni da stiramento radicolo-midollare senza fratture vertebrali – Si localizzano solo in corrispondenza dei segmenti rachidei dotati di maggiore mobilità, ossia nel tratto cervicale e lombare, ove le rispettive vertebre inferiori rappresentano il fulcro sul quale si esercitano al massimo le forze di dislocazione del capo e del collo rispetto al tronco (C6-C7), e del tronco rispetto al bacino (L5-S1).

Le escursioni forzate di questi segmenti in posizioni di iperestensione, iperflessione, inclinazione laterale e rotazione possono causare uno stiramento del midollo entro lo speco vertebrale di entità tale da comportare uno strappamento delle radici o una contusione radicolo-midollare nei punti di forzato contatto.

Questo meccanismo può essere responsabile di traumi ostetrici in corso di parto distocico, poiché nel neonato il rachide è ancora cartilagineo e la sua principale difesa contro le trazioni o dislocazioni craniocervicali è rappresentata solo dalla dura madre.

Le lesioni midollari neonatali da stiramento sono più frequentemente causate da estrazioni podaliche, ma possono verificarsi anche durante la trazione del capo nelle presentazioni di vertice: in ambedue i casi viene esercitata una forte trazione con iperestensione del segmento cervicale che può lacerare dura e midollo, o causare compressioni da ematoma intrarachideo extra- o subdurale secondario.

Nell'adulto, la causa di gran lunga più frequente è rappresentata dalle brusche iperestensioni o flessioni del capo e del collo con iperabduzione della spalla, come può accadere in seguito ad urto automobilistico

(tamponamento) o in seguito ad incidenti motociclistici, causa non infrequente di sindromi da stiramento del plesso brachiale.

I casi più frequenti sono rappresentati da quadri algici "da colpo di frusta" cervicale o cervico-toracico causati da iperestensione del capo, per una sua brusca proiezione all'indietro in caso di tamponamento posteriore ed in mancanza di poggia-testa, o per una sua iperflessione, in caso di tamponamento anteriore con tronco bloccato da una cintura di sicurezza, qualora la velocità di collisione superi i 10-15 km/h.

Le conseguenze sono in genere solo algico-disfunzionali, e rapportabili ad una irritazione dei nocicettori vertebrali e radicolo-meningei.

Più raramente, danni da trazione radicolo-midollare possono verificarsi in portatori di grave spondilartrosi cervicale in seguito all'iperestensione del capo richiesta da un'anestesia generale, o in tentativi di impiccagione.

Commozione e contusione midollare – Più frequentemente interessano i segmenti midollari più mobili, cioè il tratto cervicale e toraco-lombare, nei quali un'iperflessione o iperestensione abnorme può giungere a causare un impatto del midollo contro la parete ventrale o dorsale del canale rachideo.

Nella commozione, valgono le stesse considerazioni precedentemente esposte a proposito della commozione cerebrale.

Nella contusione, si osserva nella sostanza grigia midollare la caratteristica e precoce comparsa di microfocolai emorragico-necrotici confluenti con vasoparalisi ed edema diffuso alla sostanza bianca, ove nel giro di 6-8 ore insorgono segni degenerativi più o meno importanti delle vie lunghe. Questi aspetti riguardano quindi le parti centrali del midollo, ove più metameri contigui possono essere interessati simulando una distribuzione ischemica "a matita" (v. 1° Vol, Cap. 23, Sindromi midollari).

I meccanismi del danno traumatico midollare sono analoghi a quelli già descritti nei traumi dell'encefalo, ove un importante edema misto, citotossico e vasogenico, contribuisce ad aggravare sensibilmente il quadro lesionale.

Il trattamento precoce con corticosteroidi ad alte dosi non risulta efficace per migliorare il decorso e gli esiti stabilizzati, aumentando nel contempo il rischio di complicanze gastrointestinali, disioniche, glicemiche, infettive e settiche, e quindi non è consigliato.

Nelle contusioni del midollo, la sintomatologia strettamente connessa al danno midollare viene temporaneamente accentuata e mascherata da fenomeni di diaschisi, con sospensione o grave riduzione delle funzioni midollari afferenti, efferenti e riflesse.

SINTOMATOLOGIA E QUADRI CLINICI

Commozione midollare

Causa il 3.7% dei ricoveri per trauma spinale e si verifica in seguito a repentine variazioni di velocità del corpo, che possono causare anche danno vertebrale, senza tuttavia ledere il midollo spinale.

Analogamente alla commozione cerebrale, quella midollare comporta quadri deficitari sensitivo-motori o sensitivi distribuiti nelle porzioni del corpo al di sotto del metamero midollare leso, reversibili di solito nel giro di pochi minuti o mezz'ora, e comunque entro un massimo di 72 ore.

Qualunque metamero può essere interessato, ma sono preferenzialmente colpiti i segmenti più instabili del rachide, e più frequentemente il tratto cervicale rispetto a quello toraco-lombare (Del Bigio e Johnson, 1989; Zwimpfer e Bernstein, 1990).

La commozione del tratto cervicale si manifesta con una tetraplegia sensitivo-motora transitoria senza reliquati ("neuroaprassia del midollo cervicale" dei giocatori di *football* o di *rugby*: Torg, 1995; Torg et al., 1997), quella del tratto toraco-lombare con un'analoga paraplegia transitoria.

Eccezionali sono i quadri transitori di paraplegia motoria isolata degli arti superiori per urto dell'apofisi odontoide o del margine anteriore del forame grande occipitale contro le piramidi bulbari (Maretsis e Adam, 1993) o l'occorrenza di sindromi *locked-in* (v. Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza).

La commozione midollare può essere favorita da preesistenti anomalie della colonna vertebrale, quali ad esempio restringimenti congeniti o acquisiti del canale spinale ed abnorme ipermobilità del rachide, e si osserva più frequentemente nei maschi giovani come conseguenza di violenti scontri subiti in particolari sport di contatto (*football*, *rugby*, calcio, etc.).

Contusione midollare

Si manifesta con sindromi midollari a livello di varia gravità, che nei casi estremi di una lesione trasversa si manifestano con una tetra- o paraplegia accompagnata da anestesia sottolesionale e da gravi turbe sfinteriche ed autonomiche.

Il trauma midollare contusivo, così come quello distruttivo responsabile di lesione trasversa, comportano inizialmente una fase di completa perdita delle funzioni riflesse spinali esterocettive ed autonomiche, quale conseguenza di una deafferentazione e disfacilitazione (diaschisi), definita da Riddoch (1917) fase areflessica da "shock spinale", quindi una seconda fase, a decorso cronico, dominata da un aumento patologico delle attività riflesse midollari.

Fase dello shock spinale – È caratterizzata da una tetraplegia (lesioni C3-C5) o paraplegia (lesioni toraciche) flaccide, associate ad anestesia globale, sottolesionale, paralisi vescicale e rettale, paralisi atonica dell'apparato gastro-intestinale (atonia gastrica, ileo paralitico) e perdita di ogni attività spinale riflessa in tutti i segmenti midollari sottostanti alla lesione.

La vasomotilità, la sudorazione e la piloerezione risultano temporaneamente abolite al di sotto della lesione, ed una grave ipotensione arteriosa sistemica può contribuire ad aggravare il danno spinale.

Gli arti paralizzati sono freddi, edematosi ed ad elevato rischio di ulcere da decubito nei punti d'appoggio sulle salienze ossee (talloni, glutei e sacro).

Questa fase dura da 1 a 4 settimane, in rapporto alla gravità ed all'estensione della lesione spinale e del grado di deafferentazione dei motoneuroni spinali da parte delle vie sopraspinali discendenti (fasci reticolo-, vestibolo- rubro- e corticospinali) e dai fasci propriospinali.

L'entità del danno spinale permanente diventa valutabile solo dopo la fase dello shock spinale, di solito annunciata dalla ricomparsa di attività spinali riflesse, e, limitatamente ai motoneuroni spinali, dell'onda EMG di superficie F, che ne esprime la ripresa funzionale.

Nei primi giorni dopo il trauma, lo shock spinale impedisce di apprezzare il tipo di lesione sottostante, se si tratta di una lesione contusiva incompleta o di una sezione midollare trasversa completa.

In favore dello shock spinale depongono la precoce comparsa di piccoli movimenti volontari dell'alluce, del segno di Babinski, di accenni a risposte riflesse profonde o superficiali, dei riflessi pilomotori ed infine la percezione di qualche stimolo sensitivo agli arti inferiori.

Al contrario, nelle lesioni trasverse complete del midollo la paraplegia flaccida non rivela alcun segno di regressione, vi è ritenzione vescicale completa, atonia intestinale, spasmo dello sfintere anale o all'opposto, in alcuni casi, incontinenza rettale; inoltre, le alterazioni trofiche cutanee sono più precoci (già nelle prime 24 ore) ed evolvono rapidamente in ulcere da decubito.

Se il danno midollare è incompleto, la fase acuta di shock spinale trapassa gradualmente in una successiva fase cronica, caratterizzata da progressivo aumento patologico delle varie attività spinali riflesse.

Fase iperreflessica – Coincide con la graduale trasformazione dell'iniziale tetraplegia o paraplegia flaccida in un una paraplegia spastica in estensione o flessione

Paraplegia spastica in estensione (muscolo-riflessa). È l'evoluzione di gran lunga più frequente, ed è rapportabile ad un'ipereccitabilità motoneuronale secondaria ad una supersensitività da denervazione associata ad altri fenomeni (ad es. reinnervazione abnorme), con persistente iperresponsività spinale alle afferenze propriocettive provenienti dai fusi neuromuscolari dei muscoli paretici. L'ipertonia estensoria, che si manifesta con iperestensione-iperadduzione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle coscie associata ad iperestensione plantare-intrarotazione dei piedi, si associa ad una marcata iperreflessia profonda patologica, spesso contraddistinta da clono evocato inesauribile o addirittura da clono spontaneo.

Il segno di Babinski può essere già spontaneamente presente, e nelle manovre di evocazione associarsi ad un riflesso di triplice o quadruplice retrazione dell'arto con successivo rapido ripristino dell'iperestensione iniziale; nel contempo, l'arto inferiore controlaterale accentua la sua spontanea iperestensione. Queste risposte riflesse arcaiche non si accompagnano a riflessi vescicali, rettali o secretori, come invece avviene nella paraplegia in flessione.

Paraplegia spastica in flessione (cutaneo-riflessa). Rappresenta l'eventualità più grave. Può manifestarsi fin dall'inizio, o rappresentare una modalità evolutiva peggiorativa di una precedente paraplegia in estensione, suggerendo una deafferentazione sopraspinale completa dei metameri sottolesionali, con prevalenza degli automatismi midollari evocati da stimoli esteronocicettivi.

La probabilità di una paraplegia spastica in flessione è massima nel caso di lesioni cervicali, e decresce progressivamente per le lesioni dorsali superiori, dorsali inferiori e lombari. Da ciò è stato dedotto che la postura obbligata in flessione dipende dall'entità dell'attività midollare riflessa (esterocettiva ed automatica), tanto maggiore quanto più numerosi risultano i metameri spinali disconnessi (sottolesionali).

La spasticità interessa in maniera particolare i flessori dorsali del piede, della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino, e si associa ad un'atrofia muscolare diffusa *ex non usu* negli stessi distretti.

Il recupero delle risposte riflesse è dominato dalla comparsa di riflessi cutanei patologici: il segno di Babinski, ad esempio, diventa evocabile, oltre che per stimolazione della pianta del piede, anche per semplice sfioramento dell'arto inferiore, o addirittura può comparire spontaneamente quando la vescica è ripiena, associandosi molto spesso a risposte massive di triplice o quadruplice retrazione.

Inoltre, stimolazioni cutanee di qualsiasi genere portate su aree metameriche sottolesionali (arti inferiori ed eventualmente bacino e tronco) determinano lo scatenamento di un riflesso massivo ("*mass reflex*" di Head e Riddoch, 1917; Riddoch, 1917) che comprende crisi spastiche in iperflessione e adduzione degli arti inferiori, talora accompagnate da improvvisa iperidrosi e da svuotamento automatico della vescica e del retto.

Crisi analoghe possono insorgere spontaneamente per stimoli propriocettivi genito-urinari, ad esempio per una distensione della vescica o del retto.

Disturbi sensitivi. Sono distribuiti nel territorio sottolesionale e comprendono ipo- anestesia globale stabile, cui possono associarsi parestesie, disestesie e dolore neuropatico cronico (v. 1° Vol., Cap. 3 Funzioni sensitive).

Il dolore cronico spinale rappresenta una complicanza di notevole rilevanza sociale (5-45% dei casi) che interferire negativamente sulla autonomia e sulle qualità della vita del malato. Può assumere i seguenti aspetti: 1) dolore continuo con frequenti riacutizzazioni spontanee localizzato in corrispondenza del segmento/ segmenti lesi; 2) dolore radicolare nevralgico (folgorante parossistico) e/o neuropatico (urente, lancinante e continuativo) irradiato lungo i territori di innervazione delle radici spinali lese; 3) allo-disestesia scatenata da comuni stimolazioni tattili o termiche, a carattere diffuso, tipicamente urente o pungente; 4) dolore crampiforme profondo, diffuso agli arti plegici, simile a quello che si manifesta in alcune forme di sclerosi multipla caratterizzate da marcata spasticità.

Disturbi vescicali. Variano in rapporto alla sede della lesione.

- *Lesioni cervicali o dorsali.* Escludono ogni tipo di controllo volontario, per cui prende il sopravvento il centro parasimpatico spinale della minzione automatica, situato a livello di S1-S2-S3. La vescica, pertanto, si può svuotare solo spontaneamente ed in maniera pressoché completa solo quando è piena (*vescica automatica*). Svuotamenti riflessi possono essere determinati, in questi casi, anche per stimolazioni esterne della regione genitale e perineale.
- *Lesione lombare.* Causa una minzione automatica che può essere favorita, e quindi parzialmente controllata, oltre che per via riflessa anche attraverso una contrazione volontaria del diaframma e dei muscoli addominali.
- *Lesioni della cauda equina e del cono terminale*: si traducono nel quadro della *vescica autonoma*, caratterizzato dalla perdita del controllo riflesso parasimpatico sacrale, sia sul versante afferente (lo stimolo alla minzione non è più avvertito) che efferente (per paralisi periferica del muscolo detrusore, innervato dal centro parasimpatico spinale). Non essendo possibile alcun controllo volontario o riflesso della vescica, le possibilità di svuotamento rimangono affidate esclusivamente all'attività del plesso gangliare simpatico della parete vescicale (centro vescicale autonomo), che entra in funzione solo quando la distensione del viscere è massima. Lo svuotamento, tuttavia, è solo parziale, con residuo vescicale notevole, per cui le minzioni si susseguono numerose. L'incontinenza vescicale totale con scolo pressoché continuo di urina, costituisce una evenienza molto rara.

Disturbi rettali. Consistono in una paresi intestinale con evacuazione generalmente conservata in forma riflessa usando idonee stimolazioni

Funzione sessuale. L'erezione, dipendente da un centro parasimpatico situato tra S1 ed S4, è conservata per lesioni al di sopra di tali metameri, mentre è abolita per lesioni del cono terminale.

L'eiaculazione, sotto controllo di un centro simpatico dorso-lombare le cui vie efferenti decorrono lungo le ultime radici toraciche e le prime lombari, è invece possibile anche quando l'erezione è abolita.

L'orgasmo sessuale varia da caso a caso, ma il più delle volte è sufficientemente conservato in entrambi i sessi, anche nelle lesioni dorsali.

Funzione vasomotoria e sudomotoria. La fase dello shock spinale è caratterizzata da importanti alterazioni delle funzioni simpatiche riflesse: oltre ad una riduzione dei tassi plasmatici basali di noradrenalina e dopamina, particolarmente marcata in seguito a lesioni cervicali, si osservano perdita della sudorazione e della termoregolazione, della piloerezione e grave ipotensione ortostatica asimpaticotonica (a polso fisso).

Nella successiva fase di aumento delle attività riflesse, compaiono abnormi risposte simpatiche ipertensive per stimolazioni cutanee o viscerali di segmenti del corpo al di sotto della lesione midollare, fino a configurare una grave disreflessia autonomica, con comparsa dei riflessi di massa.

Si tratta di vere e proprie crisi riflesse, causate da una brusca iperincrezione di noradrenalina e dopamina plasmatiche, caratterizzate da puntate ipertensive arteriose, intense parestesie alla nuca, al collo ed alla regione cervicale, sensazioni di penosa costrizione toracica con dispnea, midriasi, pallore alternato a rossore del volto, acufeni, vertigine e cefalea pulsante.

Poiché questa situazione comporta un aumentato rischio di complicanze ischemiche (cerebrali, cardiache, ecc.) è indispensabile la profilassi farmacologica. La clonidina è risultata il prodotto più efficace.

I traumi estesi del tratto lombo-sacrale e del bacino possono causare, oltre al danno degli ultimi metameri midollari, anche danni radicolari multipli, che si manifestano con sindromi della cauda equina. In questi casi, una paraplegia flaccida ed areflessica (a genesi neuroperiferica) può mascherare una eventuale sofferenza midollare associata.

Sindrome midollare centrale

Comprende quadri clinici che interessano una minoranza di mielolesi cervicali in cui il danno

midollare rimane preferenzialmente o esclusivamente confinato alle regioni centrali del midollo (sindrome di Schneider) esprimendosi agli arti superiori con una diplegia amiotrofico-areflessica di tipo periferico (da lesione motoneuronale) associata ad anestesia termodolorifica sospesa, entrambe a carattere asimmetrico, simulanti il quadro di un'emato- o siringomielia o di un rammollimento ischemico "a matita" (v. 1° Vol. Cap. 23 Sindromi midollari).

Molto più rara è l'occorrenza di una paralisi "crociata" o alterna distribuita ad un arto superiore ed all'arto inferiore controlaterale per lesione traumatica delle vie corticospinali in corrispondenza della loro decussazione mediana nel passaggio cervico-bulbare, con danno del contingente assonale non ancora incrociato e di quello già incrociato (4% dei casi secondo Dickman et al., 1990; Dickman e Sonntag, 1992).

DIAGNOSI

Scala AIS (ASIA) per la alutazione del danno

Stabilito in base all'EN il livello lesionale midollare e la presenza ed il tipo dei fenomeni associati, la stima dell'entità del danno, specie nelle prime fasi, può essere dettagliatamente precisata utilizzando quale standard internazionale la scala di danno AIS (*ASIA Impairment Scale*; ASIA: *American Spinal Injury Association*, 2013). Tale scala definisce 5 livelli di gravità (A-E) del danno midollare sottolesionale motorio e sensitivo, la cui complessa applicazione è essenzialmente destinata alle Unità Spinali e di cui verrà riportata solo la scala globale di gravità.

La valutazione dettagliata dei deficit motori e sensitivi è basata sulla somma dei punteggi di forza e di sensibilità in corrispondenza di punti "chiave" motori (forza sviluppata da gruppi muscolari sinergistici sulle più importanti articolazioni o da singoli muscoli) e sensitivi (tatto superficiale-dolore puntorio) relativi ad ogni dermatomero, nel soggetto normale corrispondenti ad punteggio motorio massimo di 50 per lato (100 in totale) e ad un punteggio sensitivo tattile e dolorifico di 56 per ciascuno (112 per lato). Dall'analisi comparativa sequenziale dell'insieme dei dati raccolti deriva una classificazione finale della categoria di danno (Tab. 1).

Fra le indagini neuroradiologiche, l'RX-grafia della colonna conserva ancora qualche utilità, anche se le indagini elettive sono la TC per la valutazione delle strutture ossee e la RM per le strutture nervose (midollo e radici spinali). RM e angio-RM sono particolarmente atte a valutare la presenza di versamenti ematomielici, lesioni necrotiche ed edema del midollo, compressioni da frammenti ossei, protrusioni o ernie discali e strappamento di radici spinali.

L'eventualità di lesioni vascolari associate, ed in particolar modo delle arterie vertebrali e degli altri tronchi sopra-aortici, può essere adeguatamente vagliata con un'indagine angio-RM ad alta risoluzione, che permette di dimostrare occlusioni causate da aneurismi dissecanti, permettendo di limitare ai casi dubbi l'impiego dell'angiografia digitale per via transfemorale.

Le varie indagini elettrofisiologiche (EMG, ENG, SEP e MEP) permettono di definire la distribuzione e l'entità del danno funzionale, ed offrono parametri obbiettivi assai precisi per valutarne l'evoluzione nel tempo.

Tabella 1. Scala di danno AIS (ASIA) 2013.

A = Completo. Nessuna funzione motoria o sensitiva è conservata nei segmenti sacrali S4-S5

B = Sensitivo incompleto. La funzione sensitiva, ma non quella motoria, è conservata sotto il livello neurologico e include i segmenti sacrali S4-S5 e nessuna funzione motoria è conservata al di sotto di più di tre livelli da quello motorio su entrambi i lati del corpo

C = Motorio incompleto. La funzione motoria è conservata sotto il livello neurologico[1], e più di metà dei muscoli chiave al di sotto di questo livello hanno forza < 3.

D = Motorio Incompleto. La funzione motoria è conservata sotto il livello neurologico[1], ed almeno la metà dei muscoli rilevanti per la stazione eretta sotto a questo livello hanno forza ≥ 3.

E = Normale. Se la funzione sensitivo-motoria secondo il test ISNCSCI[2] è classificata come normale in tutti i segmenti, ed il soggetto è portatore di precedenti defict il grado AIS è E. Soggetti senza iniziale valutazione non ricevono un grado AIS.

[1] Per il grado C o D, cioè motorio incompleto, è richiesta una contrazione volontaria dello sfintere anale o un risparmio sensitivo sacrale con risparmio motorio di più di 3 livelli al di sotto di quello motorio del lato colpito. Lo Standard Internazionale in questo momento permette anche la valutazione di muscoli non-chiave.

[2] ISNCSCI: *International Standards For Neurological Classification of Spinal Cord Injury*

NOTA: Nel valutare l'entità del risparmio motorio al di sotto del livello, per distinguere tra B e C si utilizza il livello motorio su ciascun lato, mentre per differenziare C e D (basato sulla proporzione delle funzioni muscolari chiave con grado di forza ≥ 3) si utilizza il livello neurologico della lesione

La diagnostica urodinamica è fondamentale per la valutazione funzionale dei disturbi vescico-uretrali, sia nella fase acuta dello shock spinale, sia successivamente, qualora si rendano necessarie decisioni terapeutiche appropriate.

PROGNOSI

Le lesioni midollari traumatiche dopo la fase acuta sono seguite da un recupero funzionale che in media si completa entro un anno. Gli esiti stabilizzati variano in rapporto all'estensione del danno ed al livello lesionale, e la loro gravità è nettamente maggiore nelle sindromi da sezione trasversa cervicale nel tratto C1-C5, nel 25% dei casi gravate di esiti di trauma cranico, in cui solitamente sono richieste ventilazione assistita e nutrizione parenterale (PEG).

Il rischio maggiore riguarda la fase dello shock spinale e delle varie complicanze settiche acute; a distanza di tre mesi, la mortalità tende a scendere rapidamente, con prognosi nettamente migliore in età infantile. Il fattore prognostico peggiore è rappresentato dalla tetraplegia da lesioni cervicali alte e dall'età molto avanzata.

Dopo il primo anno, la speranza di vita risulta ridotta per l'occorrenza di complicanze infettive (urinarie, polmonari, cutanee, meningee), proporzionalmente all'età ed al livello lesionale.

Rilevanti ai fini prognostici sono i risultati di un recente vasto studio inglese riguardante 5483 soggetti con trauma midollare occorso nel periodo 1943-2010, osservati fino al 2014 (età media: 35,1 anni; maschi: 79, 7%; tetraplegia: 31,1%; paraplegia 41,2%; lesioni incomplete: 27,7%). A fine 2014, il 54% dei soggetti era ancora vivente, il 42,3% defunto e il 3,7% privo di *follow-up.*

L'attesa di vita risultava significativamente aumentata dal 1950 al 1980, immodificata fino al 2000 e leggermente aumentata dal 2010, risultando pari al 18,1-88,4% di quella della popolazione generale in rapporto alla dipendenza da una ventilazione assistita, alla completezza e gravità o meno della lesione, all'età ed al genere (Savic et al., 2017).

La paraplegia in flessione comporta scarse o nulle possibilità di ricupero funzionale. La prognosi non è molto migliore nelle forme incomplete, in cui a distanza di tempo possono al massimo ricomparire incoordinate contrazioni muscolari, inefficienti sotto il profilo della ripresa funzionale, associate a parestesie/disestesie.

La commozione midollare ha decorso favorevole, con recupero funzionale rapido e completo. La contusione midollare di C3 dopo il periodo iniziale può avere una migliore prognosi *quoad valetudinem* qualora si manifesti un certo recupero, anche se molto modesto, già nelle prime settimane successive al trauma.

Le sindromi della cauda equina hanno solitamente prognosi meno grave rispetto a quelle midollari per le maggiori possibilità di recupero funzionale delle radici spinali, fatta eccezione per i casi, fortunatamente piuttosto rari, di una neurotmesi radicolare.

TERAPIA

Nelle lesioni traumatiche midollari le modalità di trattamento in fase acuta rimangono ancora basate su provvedimenti abbastanza tradizionali, poiché le innumerevoli nuove strategie terapeutiche mirate a favorire la *restitutio ad integrum* quanto meno parziale del midollo leso rimangono per ora in fase di studio sperimentale o di fase II.

Al momento del soccorso, è indispensabile evitare grossolane manipolazioni dell'infortunato nel suo spostamento passivo sulla barella, dato il rischio di lesioni midollari aggiuntive, o addirittura più gravi di quelle già esistenti.

Il trasporto dev'essere effettuato in posizione orizzontale: in decubito prono col capo leggermente in estensione nelle lesioni cervicali, in decubito supino nelle lesioni dorsali, avendo cura che il rachide in tutta la sua lunghezza non venga spostato e non subisca alcuna deformazione durante il trasporto, che deve avvenire con i mezzi di soccorso più rapidi (elisoccorso), ponendo particolare attenzione all'immobilizzazione, affinché il capo ed il rachide non subiscano flesso-estensioni di sorta.

In questa prima fase l'impiego di corticosteroidi a dosi elevate è attualmente sconsigliato, poiché comporta rischi di complicanze aggiuntive, aumenta il rischio di mortalità e non riduce la gravità degli esiti deficitari stabilizzati.

La terapia è quindi essenzialmente mirata al mantenimento delle funzioni vitali, considerando la frequente coesistenza di traumi in altre parti del corpo.

Il successivo ricovero deve possibilmente avvenire presso Unità Spinali, centri specializzati multidisciplinari che garantiscono l'immediato e completo il trattamento d'emergenza e costituiscono un punto di riferimento per la successiva neuroriabilitazione dei mielolesi.

Riferimenti bibliografici

ASIA. (2013). ASIA Impairment Scale, from http://www.asia-spinalinjury.org/elearning/ASIA_ISCOS_high.pdf

Del Bigio, M. R., & Johnson, G. E. (1989). Clinical presentation of spinal cord concussion. Spine, 14(1), 37-40.

Dickman, C. A., Hadley, M. N., Pappas, C. T., et al. (1990). Cruciate paralysis: a clinical and radiographic analysis of injuries to the cervicomedullary junction. J Neurosurg, 73(6), 850-858.
Dickman, C. A., & Sonntag, V. K. (1992). Cruciate paralysis after a traumatic upper cervical spine injury. Spine (Phila Pa 1976), 17(10), 1268.
Head, H., & Riddoch, G. (1917). The automatic bladder: excessive sweating and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. Brain, 40, 188.
Maretsis, M., & Adam, D. (1993). Transient brachial diplegia (crossed paralysis): etiopathogeny and differential diagnosis. Rom J Neurol Psychiatry, 31(3-4), 269-272.
Riddoch, G. (1917). The reflex functions of the completely divided spinal cord in man, compared with those associated with less severe lesions. Brain, 40, 246.
Savic, G., DeVivo, M. J., Frankel, H. L., et al. (2017). Long-term survival after traumatic spinal cord injury: a 70-year British study. Spinal Cord, 55(7), 651-658.
Strauss, D. J., Devivo, M. J., Paculdo, D. R., et al. (2006). Trends in life expectancy after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 87(8), 1079-1085.
Torg, J. S. (1995). Cervical spinal stenosis with cord neurapraxia and transient quadriplegia. Sports Med, 20(6), 429-434.
Torg, J. S., Corcoran, T. A., Thibault, L. E., et al. (1997). Cervical cord neurapraxia: classification, pathomechanics, morbidity, and management guidelines. J Neurosurg, 87(6), 843-850.
Zwimpfer, T. J., & Bernstein, M. (1990). Spinal cord concussion. J Neurosurg, 72(6), 894-900.

Testi di riferimenti

Banik, N., & Ray, S. K. (Eds.). (2009). Brain and Spinal Cord Trauma (3 ed.). A. Lajta (Ed.), Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. New York: Springer ScienceþBusiness Media, LLC., xv, 1-669 p.
Bhardwaj, A., Ellegala, D. B., & Kirsch, J. R. (2008). Acute brain and spinal cord injury. New York: Informa Healthcare, viiii, 1-433 p.
Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.
Greenberg, M. S. (2016). Handbook of Neurosurgery (8° ed.). New York: Thieme, lvi, 1661 pp.
Kanno, T., & Kato, E. (Eds.). (2006). Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology. Tokyo, Berlin: Springer-Verlag, xv, 416 p.
Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.
Vaccaro, A. R., Fehlings, M. G., & Dvorak, M. F. (Eds.). (2011). Spine and Spinal Cord Trauma: Evidence-Based Management. New York: Thieme Medical Publishers Inc., xx, 571 p.

PATOLOGIE DEL RACHIDE E MIELOPATIE CORRELATE DI INTERESSE CHIRURGICO

R. Spaziante, E. Bruzzone, S. Gennaro, F. Sbaffi, A. Seitun

Le patologie del rachide e le mielopatie su base traumatica considerate in questa sezione riguardano soltanto alcune fra le più comuni affezioni che giungono all'osservazione neurologica ed hanno valenza neurochirurgica, quali la patologia discale e spondilotica degenerativa, la lombalgia e le mielopatie spondilogenetiche, mentre le innumerevoli altre patologie traumatiche acute della colonna vertebrale, come ad esempio le lesioni penetranti, le fratture e le dislocazioni vertebrali ad impatto sul midollo o le radici spinali competono specificamente alla Neurotraumatologia d'emergenza, moderno ramo della Neurochirurgia che richiede competenze multidisciplinari (neurochirurgiche, ortopediche e neuroprotesiche, Kanno e Kato, 2006; Vaccaro et al., 2011).

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Le patologie del rachide che di seguito saranno trattate sono accomunate da dolore localizzato nei tratti del rachide maggiormente sottoposti a sollecitazioni meccaniche, cioè i tratti lombare e cervicale.

Il dolore è spesso irradiato ad un arto superiore o inferiore e solo in determinate patologie radicolari o midollari si associa a deficit neurologici.

I quadri algici più comuni sono costituiti da lombalgie o lombosacralgie o LBP *(Low Back Pain)* e cervicalgie o NP *(Neck Pain)* di durata solitamente breve (alcuni giorni) ma a carattere invalidante e recidivante nel tempo, che possono cronicizzarsi.

La grande varietà ed etogeneità di fattori predisponenti, concausali e causali implicati nella genesi di tali quadri ha grandemente complicato la ricerca epidemiologica basata su singole distinte patologie muscoloscheletriche o rachidee, non sempre identificabili con precisione, specie nel caso delle discopatie, di per sé scarsamente correlate con la presenza di una sintomatologia algica.

Fra le patologie del rachide considerate in questa sezione, le discopatie, le ernie discali e le lombalgie hanno un'indiscutibile supremazia epidemiologica,

essendo accomunate da una sintomatologia dolorosa e/o neurologica disabilitante che rappresenta, per la sua vastissima diffusione, uno dei principali gravami sociali, lavorativi ed economici di ogni Paese.

A questo scopo sono usati i punteggi YLD *(Years of Life lived with Disability)* e DALYs *(Disability Adjusted Life Years)*, calcolato combinando il punteggio YLD con gli anni di vita persi per morte prematura, come emerge dal più recente resoconto della WHO (*World Health Organisazion,* Hoy et al., 2014a-b).

Il rachide lombosacrale è la sede di gran lunga più prequente di quadri lombo-sacralgici (LBP) a carattere invalidante che possono manifestarsi in maniera acuta e solitamente recidivante, con o senza diffusione alle natiche ed agli arti inferiori, comportare deficit neurologici o trasformarsi in condizioni persistenti croniche.

La loro prevalenza globale aggiustata per età (da 0 a 100 anni) è pari al 9,4% con prevalenza maschile (M:F = 1,97:1), ma nell'Europa occidentale sale al 15,0%, costituendo il 1° fattore globale responsabile di anni vissuti con disabilità (YLD) e il 6° fattore di anni di vita aggiustati per disabilità (DAILYs), con prevalenza massima nel picco d'età degli 80 anni (Hoy, 2014a).

Fanno seguito I quadri cervicalgici (NP), la cui prevalenza aggiustata per età (da 0 a 100 anni) è globalmente del 4,9% e in Europa occidentale del 6,3% con prevalenza femminile (M:F = 1:1,45) e picco di prevalenza attorno ai 45 anni, costituenti in ordine d'importanza il 4° fra i principali fattori globali di disabilità (YLD) e il 21° in termini di carico globale di disabilità al punteggio DAILYs (Hoy, 2014b).

Si stima che almeno il 60-80% della popolazione sia affetta durante la vita da una sintomatologia lombalgica e cervicalgica a carattere invalidante e che In Italia siano almeno 15.000.000 le persone che ne soffrono e oltre 50.000 all'anno gli interventi chirurgici effettuati per curarla. Nel 95% dei casi, le ernie discali lombosacrali si manifestano in corrispondenza dei dischi fra L4-L5 e L5-S1, quelle cervicali in corrispondenza dei dischi fra C5-C6 e C6-C7.

I dati epidemiologici riportati non comprendono peraltro i portatori asintomatici di patologia discale documentata mediante neuroimmagini a scopo di studio, non compresi nelle statistiche di dimissione o le casistiche operatorie.

Una vasta revisione dell'argomento (Brinjikji et al., 2015), ha rivelato una prevalenza non indifferente di discopatie clinicamente silenti ma suscettibili di diventare sintomatiche, con incremento crescente dai 20 agli 80 anni d'età per le seguenti condizioni: degenerazione discale (37% → 96%), rigonfiamento discale (30% → 84%), protrusione discale (29% → 43%), fissurazione dell'*anulus* (19% → 29%).

PATOLOGIA DISCALE E DEGENERATIVA

I dischi intervertebrali costituiscono un sistema ammortizzatore che permette la ridristribuzione in varie direzioni delle forze compressive esercitate sulla colonna.

Nel complesso, lo spessore dei dischi forma circa un quarto della lunghezza dell'intera colonna vertebrale (escludendo il sacro e il coccige) con delle differenze regionali. Infatti mentre a livello cervicale e dorsale i dischi rappresentano rispettivamente un quinto di ciascun distretto, a livello lombare la quantità sale ad un terzo.

I dischi sono costituiti da tre componenti: una periferica, o *anulus* fibroso, una centrale denominata nucleo polposo e due piatti cartilaginei di separazione dai corpi vertebrali sopra e sottostanti.

L'*anulus* è composto da una serie di robuste lamelle concentriche e riceve la risultante delle forze che si trasmettono da un corpo vertebrale all'altro. Il nucleo polposo, costituito da polisaccaridi idrofili, è incomprimibile, quindi nel momento in cui è sottoposto a sollecitazioni verticali dai corpi vertebrali sviluppa su un piano orizzontale una pressione radiale che risulta efficacemente sopportata grazie all'elasticità delle lamelle dell'*anulus*.

Un ulteriore rinforzo della parete anteriore del canale spinale è costituito dal legamento longitudinale posteriore che si fonde con l'*anulus* e risulta più robusto e largo a livello cervicale, mentre diventa progressivamente più sottile verso la regione lombare, soprattutto nelle porzioni laterali.

Nell'infanzia e nell'età giovanile il nucleo polposo è costituito per oltre l'80% di acqua. Con l'aumentare dell'età tale percentuale decresce fino al 65%, determinando una proliferazione verso l'interno delle lamelle dell'*anulus*. Conseguentemente, il disco diventa più amorfo e fibrotico, andando ipiù facilmente incontro a rottura con fuoriuscita di frammenti dallo spazio intervertebrale e nelle aree circostanti.

Questo fenomeno comprime strutture adiacenti e contribuisce allo sviluppo di ipertrofia dei bordi ossei con formazione di osteofiti a livello dei corpi vertebrali o delle faccette articolari e determina un progressivo restringimento del canale spinale e dei forami di coniugazione.

Tali modificazioni degenerative, complessivamente incluse nel termine "spondilosi", sono più frequenti nelle zone maggiormente sottoposte a sollecitazioni meccaniche (tratto cervicale e lombare).

Patogenesi

Il nucleo polposo ha il compito di ammortizzare e di distribuire a tutto il disco le forze che lo sollecitano,

in uno scambio di liquidi tra la vertebra e il disco e di facilitare i movimenti fra le vertebre adiacenti.

Il nucleo polposo è eccentrico rispetto al disco ed è posto al passaggio tra i due terzi anteriore con il terzo posteriore; nonostante questo rappresenta il fulcro dei movimenti di flesso-estensione della colonna.

La flessione spinge il nucleo posteriormente mentre l'estensione lo porta in avanti. Durante la flessione del tronco il legamento longitudinale posteriore, mettendosi in tensione, si oppone al movimento in senso antero-posteiore del nucleo e nello stesso tempo viene continuamente sollecitato subendo dei microtraumi.

L'ernia anteriore è decisamente quindi più rara per la posizione posteriore del nucleo.

Oltre a fenomeni degenerativi e traumatici hanno notevole importanza tutte quelle alterazioni della colonna che interferiscono sulla biomeccanica e che possono essere quindi considerati fattori predisponesti: sacralizzazione, scoliosi, spondilolisi, predisponenti (ad es. sacralizzazione, scoliosi, spondilolisi, stenosi del canale vertebrale).

Dal punto di vista anatomo-patologico la formazione di un'ernia vera e propria presuppone che accanto a un indebolimento dell'*anulus* vi sia una conservazione dello stato di idrofilia del nucleo polposo che ne agevola la protrusione. Questa condizione si realizza più frequentemente a livello lombare, perché a causa del maggior carico che questa regione deve tollerare è più facile che si abbiano precocemente fenomeni di indebolimento dell'*anulus* e anche perché a questo livello, dove il legamento longitudinale posteriore è più sottile, l'ernia riesce a farsi strada più facilmente (Fig. 1 C).

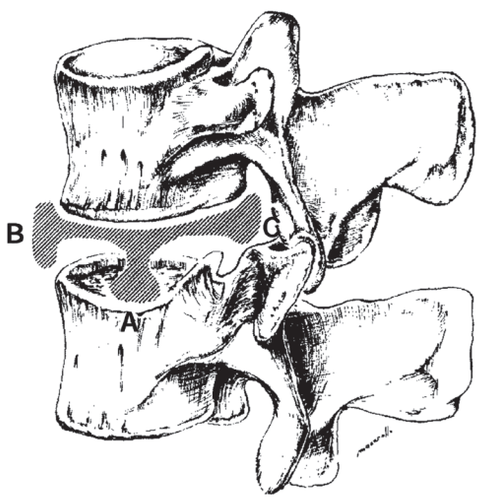


Fig. 1. Ernia del nucleo polposo nelle diverse direzioni: intraspongiosa (A), anteriore (B) e posteriore (C, la più frequente in assoluto).

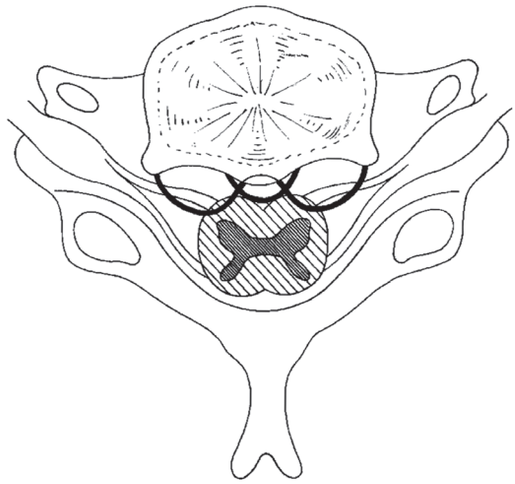


Fig. 2. Ernia discale posteriore e paramediana (destra e sinistra).

L'erniazione del nucleo polposo prevede pertanto tre possibili fasi evolutive:

- la prima è costituita dalla protrusione posteriore o postero-laterale del nucleo stesso verso il canale vertebrale con conservazione dell'integrità dell'*anulus* e del legamento longitudinale posteriore. A questo stadio l'ernia può ancora regredire sebbene sintomatica.
- la seconda fase è caratterizzata dalla rottura dell'*anulus* con conseguente fuoriuscita del nucleo polposo, che rimane però contenuto dal legamento longitudinale posteriore. Anche in questa fase è possibile una regressione spontanea o con terapia conservativa.
- la terza fase è caratterizzata dalla perforazione del legamento longitudinale posteriore con espulsione e possibile migrazione del nucleo polposo erniato nel canale vertebrale (Fig. 2).

Dolore – Compare come primo sintomo in corrispondenza del disco leso, manifestandosi come cervicalgia o lombalgia che insorge gradualmente o di colpo in seguito ad uno sforzo o un movimento brusco.

Il dolore è generalmente intenso ma poco localizzato, profondo, esacerbato dal carico, dai movimenti di flesso-estensione del rachide, dalla deambulazione e si attenua con il riposo, costringendo frequentemente il soggetto ad assumere posture e decubiti antalgici caratteristici.

Successivamente compaiono segni di sofferenza radicolare irritativa, dimostrati dall'irradiazione del dolore all'arto interessato. Si possono quindi suddividere i sintomi in due gruppi: rachidei e radicolari.

Sintomi rachidei – Sono costituiti da dolore confinato al tratto vertebrale sede dell'ernia, dalla rigidità della colonna che assume atteggiamento scoliotico an-

talgico, dalla perdita della fisiologica lordosi nel tratto cervicale o lombo-sacrale.

I sintomi radicolari sono rappresentati dall'irradiazione del dolore all'arto in accordo alla rappresentazione dermatomerica della radice o radici compromesse, con tipica accentuazione sotto sforzo (Valsalva).

Iperestesia, parestesie, allodinia ed ipo-anestesia a distribuzione radicolare caratterizzano la fase cronica, ove in caso di grave sofferenza radicolo-midollare si associano negli stessi territori radicolari paralisi muscolari periferiche atrofiche ed areflessiche. Alcuni test confermano la diagnosi di ernia in rapporto alla sede:

- *segno di Roger-Bikelas-De Sèze* (tratto cervicale): posto l'arto superiore flesso in abduzione di 90° con il gomito flesso, retroponendo la spalla e facendo ruotare il capo dalla parte opposta in caso di ernia si produce irradiazione del dolore con comparsa o accentuazione delle parestesie nel territorio di distribuzione della radice interessata;
- *segno di Wassermann-Boschi* (tratto lombare): la flessione della gamba sulla coscia con paziente in decubito prono riacutizza il dolore in sede crurale;
- *segno di Lasègue* (tratto lombo-sacrale): la flessione dell'anca con ginocchio esteso in decubito dorsale risveglia la sensazione dolorosa lungo il decorso del nervo sciatico;
- *segno di Neri I del ca*po: la flessione con una certa forza del capo determina una sensazione dolorosa irradiata all'arto;
- *segno di Delitala*: la compressione diretta paravertebrale dello spazio interessato della radice tra pollice che comprime ed ernia che protrude, determina un dolore locale ed irradiato.

Diagnosi

L'RX-grafia della colonna nelle varie proiezioni (anteroposteriore, laterali, oblique) riveste ancora importanza, eventualmente con prove dinamiche, poiché è in grado di fornire alcune informazioni riguardo l'altezza dello spazio discale, le dimensioni del canale spinale e dei forami di coniugazione, la stabilità della colonna, la presenza e l'entità di eventuali formazioni osteofitiche.

Gli esami di scelta sono comunque la TC e la RM. La TC è in grado di visualizzare oltre alla protrusione discale anche la forma e il diametro del canale spinale, l'eventuale presenza di osteofiti, le dimensioni dei forami intervertebrali. La RM permette di evidenziare anche il midollo e le radici spinali e di valutare il loro grado di sofferenza nelle sequenze in T2.

La mielo-TC ha pressoché soppiantato la mielografia.

L'EMG, l'ENG ed i potenziali evocati (SEP, MEP) possono risultare di grande aiuto per la ricerca di denervazioni/reinnervazioni muscolari ed alterazioni della conduzione periferica e centrale. Usualmente queste metodiche elettrofisiologiche sono impiegate nelle situazioni più complesse in cui sussistono problematiche nella diagnosi differenziale o si deve qualificare l'entità ed il livello di sofferenza radicolare nel caso di ernie discali multiple.

Terapia

Può essere conservativa o chirurgica.

Trattamento conservativo – Ha lo scopo di alleviare la sintomatologia dolorosa radicolare nei soggetti privi di deficit neurologici senza ricorrere ad un intervento chirurgico, considerando i risultati pressoché sovrapponibili a medio-lungo termine (5 anni) dimostrati da studi multicentrici in soggetti trattati in maniera conservativa o sottoposti ad intervento chirurgico precoce rispetto ad uno tardivo.

Comprende, oltre al riposo a letto, la prescrizione di farmaci analgesici, cortisonici e miorilassanti, il calo ponderale nei pazienti in sovrappeso, il trattamento fioterapico, le infiltrazioni epiduro-articolari e l'impiego di tutori quali il collare e/o il bustino armato.

L'atteggiamento conservativo, possibile solo in casi di sufficiente controllo del dolore, può dare buoni risultati a lungo termine, data la lentezza dei processi di riassorbimento dei frammenti di nucleo polposo espulsi e dei processi di riparazione osteo-articolari.

Trattamento chirurgico – È indicato quando il dolore è resistente alle terapie conservative o sono presenti deficit neurologici da compressione delle radici nervose o del midollo spinale.

Premesso che la scelta del tipo di approccio è in parte condizionata dalle convinzioni personali e dall'esperienza del chirurgo, esistono comunque dei criteri generali di base nei differenti segmenti vertebrali (cervicale, dorsale e lombo-sacrale) con metodiche standard (chirurgia a "cielo aperto") o mininvasive (chirurgia "percutanea") e differenti approcci chirurgici (via anteriore o via posteriore) in riferimento alle caratteristiche morfologiche ed alla sede dell'ernia.

Ernia discale cervicale

Può presentarsi con sintomi vertebrali, radicolari e midollari.

Sintomi vertebrali – Sono comuni a tutti i tipi di ernia e consistono nella contrattura antalgica dei muscoli della nuca e del collo con limitazione dei movimenti del collo ed atteggiamento del capo inclinato in avanti o lateralmente.

Sintomi radicolari – Nelle maggior parte dei casi iniziano con una cervicalgia ad esordio spontaneo o conseguente a sforzo fisico, a cui fa seguito una brachialgia, con le seguenti possibili evoluzioni:

- 1° stadio: sindrome irritativa, rappresentata dalla cervico-brachialgia pura, soltanto dolore e pareste-

sie, e come tale può decorrere indefinitivamente con periodi di remittenza e riacutizzazione;
- 2° stadio: sindrome da compressione radicolare, con cervico-brachialgia associata a paresi;
- 3° stadio: sindrome da interruzione radicolare, caratterizzata da una lesione irreversibile della radice lesa e da danni vascolari associati, costituita da paralisi nel territorio periferico della radice colpita e dolore cervico-brachialgico che regredisce rapidamente mentre permane il grave deficit motorio;
- 4° stadio: sindrome da interruzione pluriradicolare, caratterizzata da un danno ischemico midollare dovuto alla lesione dell'arteria grande radicolare. Il danno midollare interessa l'origine di più radici e quindi provoca sintomi muscolari estesi con ipotrofia distale dell'arto superiore e paresi spastica agli arti inferiori.

Sintomi midollari – Sono causati da ernie che si sviluppano in posizione mediana e provocano una compressione del midollo spinale. Il quadro neurologico è caratterizzato da segni di danno segmentale del metamero midollare compresso e da segni di sofferenza delle vie lunghe al di sotto di tale livello, e la sua gravità dipende dalle preesistenti dimensioni del canale vertebrale e dall'entità della rottura discale.

Le compressioni gravi e complete causano una sindrome da sezione midollare trasvera con perdita di tutte le funzioni sensitive e motorie sottostanti la lesione.

Più frequentemente la compressione è incompleta e si può manifestare con diversi possibili quadri clinici: sindrome centrale, sindrome di Brown-Séquard e sindrome dell'arteria spinale anteriore.

Sindrome centrale. È caratterizzata da un esordio acuto, indolore, una marcata ipostenia agli arti superiori con iporeflessia al livello interessato, una perdita della sensibilità termo-dolorifica soprattutto distale alle mani, con conservazione della sensibilità discriminativa ai quattro arti.

Sindrome di Brown-Séquard (da emisezione midollare). Si manifesta nei settori del corpo sottolesionali con segni ipsilaterali (paresi di tipo centrale associata ipo-anestesia profonda e tattile-discriminativa) e con segni controlaterali alla lesione (anestesia termo-dolorifica).

Sindrome dell'arteria spinale anteriore. È caratterizzata da ipo-anestesia tattile superficiale e termodolorifica associata a paralisi di tipo centrale nei settori del corpo sottolesionali, con conservazione della sensibilità profonda e tattile discriminativa per risparmio dei cordoni posteriori.

Un altro quadro piuttosto frequente, da differenziare dalla sclerosi laterale amiotrofica, è quasi esclusivamente motorio, per sofferenza motoneuronale spinale metamerica, causa di amiotrofia dei piccoli muscoli della mano, e delle vie corticospinali, causa di paraparesi spastica in alcuni casi associata a turbe vescicali (ritenzione urinaria acuta).

Ernia del disco C4-C5. Si presenta con una cervicobrachialgia irradiata dalla base del collo, alla spalla ed alla superficie antero-superiore del braccio. Nel 1° stadio possono essere presenti parestesie e/o iperestesie nel dermatomero C5. Nel 2° stadio compare ipoestesia alla spalla, al terzo superiore del braccio e alla faccia antero-esterna dell'avambraccio con iporeflessia bachio-radiale ed ipostenia del muscolo deltoide e degli extra-rotatori. Coesiste inoltre dolore spontaneo e provocato nella doccia paravertebrale con atteggiamento in scoliosi antalgica. Nel 3° stadio le manovre semeiotiche sulla colonna sono negative e si aggravano i sintomi di lesione radicolare con comparsa di ipoestesia, ipostenia ed areflessia muscolare.

Ernia del disco C5-C6. (Fig. 3). Si manifesta con una cervico-brachialgia irradiata al pettorale, alla regione scapolare, alla faccia antero-laterale del braccio, dell'avambraccio, dell'eminenza tenar e del primo dito. Nel 1° stadio al dolore si aggiungono iperestesia, parestesie, allodinia sui polpastrelli del primo e secondo dito. Nel 2° stadio compaiono ipoestesia superficiale ed ipostenia iporeflessica dei muscoli bicipite, brachioradiale, pronatore rotondo e grande pettorale. Nel 3° stadio i sintomi sensitivi si attenuano, mentre si accentuano l'ipoestesia e l'ipostenia muscolare con scomparsa dei riflessi profondi.

Ernia del disco C6-C7. È caratterizzata nel 1° stadio da una cervico-brachialgia irradiata alla regione pettorale, alla faccia postero-laterale del braccio e dell'avambraccio fino al secondo e terzo dito con parestesie ai polpastrelli. Nel 2° stadio compare ipoestesia al secondo e terzo dito della mano associata ad ipostenia dei muscoli tricipite brachiale, grande pettorale, grande dorsale ed estensori del carpo e delle dita. Nel 3° stadio l'ipoestesia si aggrava e com-

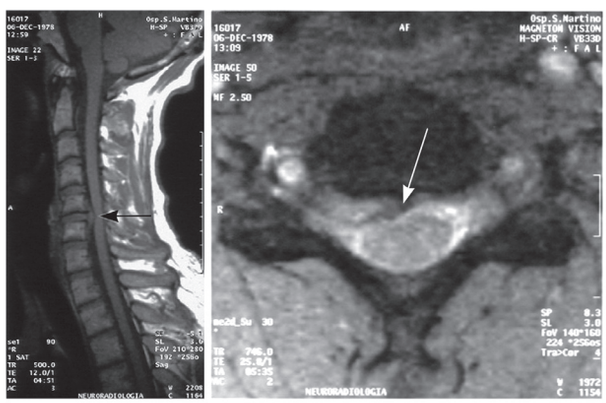


Fig. 3. RM del rachide cervicale. Ernia discale C5-C6 (frecce).

pare ipotrofia del muscolo tricipitale con scomparsa dell'omonimo riflesso.

Ernia del disco C7-T1. Si manifesta nel 1° stadio con una cervico-brachialgia irradiata lungo la faccia mediale del braccio e dell'avambraccio fino alle ultime dita della mano associata a parestesie, iperestesie all'eminenza ipotenar. Nel 2° stadio compare ipoestesia superficiale all'eminenza ipotenar della mano associata ad ipotrofia dei flessori del quarto e quinto dito della mano e del flessore ulnare del carpo e riduzione del riflesso cubito-pronatore. Nel 3° stadio la sintomatologia dolorosa si attenua, mentre s'aggrava la paresi e compare un'ipotrofia ingravescente dei flessori, dell'eminenza ipotenar e degli interossei, con scomparsa del riflesso cubito-pronatore.

Ernia discale toracica

Rappresenta un'evenienza eccezionale (0.5% rispetto a tutte le altre sedi). In rapporto alla scarsa mobilità del tratto toracico legata alla presenza della gabbia toracica, i sintomi rachidei sono generalmente di scarsa intensità e localizzabili in sede paraspinosa, mentre infrequenti sono quelli radicolari irradiati a cintura all'emitorace.

Nelle forme più gravi prevalgono nettamente i segni di sofferenza midollare parziale o completa (sindrome da sezione traversa) con comparsa di paraparesi spastica, ipo-anestesia sottolesionale e disturbi sfinterici (Fig. 4).

Ernia discale lombo-sacrale

Si manifesta con un dolore irradiato dal rachide lombare alla superficie anteriore o posteriore dell'arto inferiore, nel primo caso definito cruralgia, nel secondo sciatalgia. Spesso tali dolori di origine radicolare ed a distribuzione metamerica sono confusi con una lombalgia o un'ischialgia, caratterizzata da dolore diffuso spesso bilateralmente alla regione lombosacrale senza irradiazione dermatomerica agli arti inferiori per stimolazione dei recettori algogeni dell'anello fibroso e del legamento longitudinale posteriore; oppure con una sindrome dolorosa miofasciale della regione lombosacrale-glutea.

Il quadro clinico è caratterizzato da andatura claudicante con atteggiamento scoliotico antalgico obbligato di tipo *omologo* o *eterologo*: nel primo caso la concavità della scoliosi è rivolta verso il lato dell'ernia se questa è mediale rispetto alla radice, cioè compresa fra radice e tubo durale; nel secondo è rivolta controlateralmente, se l'ernia è laterale rispetto alla radice. La rigidità del rachide si evidenzia facendo flettere o estendere il tronco, che si presenta bloccato con marcata riduzione o appianamento della curvatura lordotica per contrazione tonica dei muscoli lunghi del dorso e sacro-spinali.

Il dolore è violento, persistente, a tipica distribuzione dermatomerica, e viene esacerbato dalla digitopressione paravertebrale in posizione prona.

In particolare, nella compressione della radice L3 il dolore s'irradia dalla superficie interna della coscia fino al ginocchio (cruralgia); nella compressione della radice L4, dalla superficie antero-esterna della coscia alla superficie antero-interna della gamba; nella compressione della radice L5, dalla superficie esterna del ginocchio alla superficie laterale della gamba fino al dorso del piede e dell'alluce (sciatalgia, Fig. 5); nella compressione della radice S1, dalla regione glutea e faccia posteriore della coscia fino alla superficie esterna del piede e del quinto dito.

Il dolore viene nettamente accentuato dagli sforzi addominali (Valsalva) e dallo stiramento dei tronchi nervosi e delle radici, effetto sfruttato da alcune tradizionali manovre semeiotiche per la ricerca di segni da irritazione radicolari:

- *segno di Wasserman* (manovra di Lasègue inversa in posizione prona): l'iperestensione passiva dell'arto inferiore esteso sul bacino accentua la cruralgia da irritazione delle radici lombari superiori (L1-L2-L3);

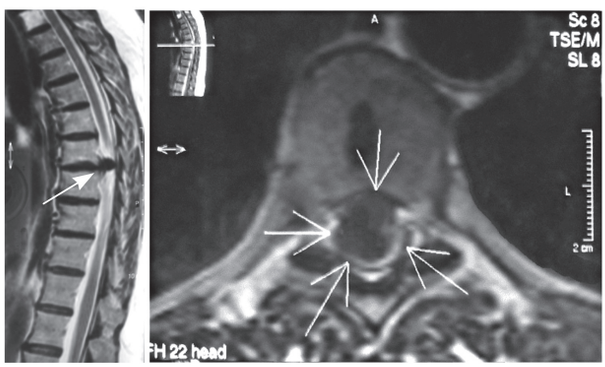


Fig. 4. RM del rachide toracico. Ernia discale T7-T8 (frecce).

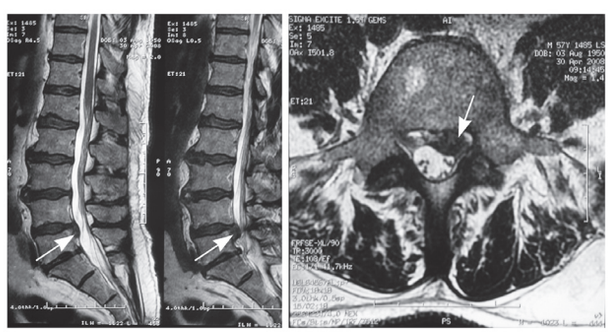


Fig. 5. RM del rachide lombo-sacrale. Ernia discale lombare L4-L5 (frecce).

- *segno di Lasègue* (manovra diretta in posizione supina): la flessione dell'arto inferiore esteso sul bacino si blocca prima di aver raggiunto 90° (normale) ed al massimo raggiunge i 65°, accentuando la sciatalgia da irritazione delle radici lombari inferiori (L4-L5-S1).

L'accentuazione del dolore per compressione diretta del nervo sciatico lungo il suo decorso in regione glutea, alla coscia ed al cavo popliteo (punti di Valleix) può essere di qualche utilità, ma nella sciatalgia può risultare negativa qualora il dolore sciatico non dipenda da un danno radicolare, ma da una compressione del nervo sciatico contro l'arcata ossea del grande forame ischiatico da parte del muscolo piriforme o all'interno del suo ventre nel bacino (sindrome del muscolo piriforme). Per esplorare questa possibilità esistono due prove:

- *test di Freiberg* (posizione prona): la flessione passiva ginocchio a 90° con abduzione della gamba per imprimere una rotazione interna al femore allunga il muscolo piriforme comprimendo il nervo sciatico e scatena o accentua il dolore;
- *test di Pace e Nagle* (posizione seduta): l'abduzione-extrarotazione isometrica delle coscie contro resistenza attiva mette in tensione il muscolo piriforme e scatena dolore per compressione del nervo sciatico oppure per attivazione di *trigger point* qualora si tratti di una sindrome miofasciale.

Le modificazioni e le asimmetrie dei riflessi profondi agli arti inferiore sono relativamente di scarsa utilità, poiché in corrispondenza dell'arto sciatalgico possono risultare aumentati, diminuiti o assenti a seconda del momento evolutivo del danno radicolare: in ogni caso, l'ipo-areflessia rotulea indica sofferenza di L2-L3-L4, quella achillea di (L5)-S1.

Spesso l'asimmetria che si osserva deriva da un'ipo-reflessia all'arto sciatalgico associata a lieve ipereflessia controlaterale.

Frequentemente si osserva un'ipoestesia a distribuzione dermatomerica prevalentemente distale che orienta sul livello dell'ernia.

Sul piano motorio, l'ernia L3-L4 può causare ipostenia dei muscoli quadricipite femorale, adduttori e abduttori, l'ernia L4-L5 dei muscoli tibiale anteriore ed estensore proprio dell'alluce, l'ernia L5-S1 dei muscoli gastrocnemio e tibiale posteriore.

Il termine di "sciatica paralizzante" viene usato nei rari casi in cui la sciatalgia insorge repentinamente per poi attenuarsi o scomparire ed essere sostituita da una paralisi del muscolo tibiale anteriore, causa di caduta del piede e *steppage* nella marcia.

LOMBALGIA

La lombalgia (LBP, *Low Back Pain*) costituisce un sintomo di innumerevoli patologie accomunate da dolore in regione lombare, fra cui solo una minoranza di interesse neurologico/neurochirurgico (5% circa). È un disturbo estremamente frequente in età adulta, con massima incidenza in soggetti di 40-50 anni di entrambi i sessi, considerando che il 60-80% della popolazione ne è colpito almeno una volta durante la vita. Può presentarsi in forma acuta, subacuta e cronica, e comportare diversi gradi di disabilità, costituendo, come è stato già detto, una delle principali cause di assenze lavorative e di connesse implicazioni socio-economiche.

La lombalgia può avere cause vertebrali ed extravertebrali, anche se questa distinzione è puramente di comodo, considerando che molto spesso la sua patogenesi è multifattoriale, e non riferibile ad un'unica causa disfunzionale o lesionale.

Cause vertebrali – Comprendono patologie congenite (sacralizzazione di L5, spondilolisi, spondilolistesi, sinostosi, sacroileiti, etc.), e patologie acquisite, fra cui i traumi e le fratture vertebrali, le discopatie associate a spondiloartrosi, la stenosi del canale lombare, gli esiti di rachicentesi o di interventi di laminectomia per ernia discale (*failed back syndrome*) e le neoplasie ossee primitive, per citare solo alcune delle innumerevoli cause.

Cause extravertebrali – Includono sia affezioni muscolari (*in primis*, sindromi miofasciali lombo-sacrali cronicizzate, alcune miopatie ereditarie), sia una notevole varietà di cause sistemiche, fra cui condizioni molto comuni ed aspecifiche (sindromi premestruali, gravidanza, stati febbrili ed influenzali), ed altre riferibili a disordini del *turnover* osseo o dell'assorbimento/carenza di Vit D o ad alterato apporto e metabolismo del calcio e del fosforo (osteoporosi, l'osteomalacia, sindromi da malassorbimento, insufficienza renale cronica, ipo- iperparatiroidismo), a malattie reumatiche (specie l'artrite reumatoide, la fibromialgia e la spondilite anchilosante), a meningiti ed osteomieliti ed a linfomi ed a metastasi vertebrali osteoblastiche o osteolitiche.

A parte va considerato il dolore "riferito" in regione lombare a seguito di patologia vascolare (aneurisma dell'aorta addominale, emorragia retroperitoneale) o viscerale addomino-pelvica (intestinale, urologica e ginecologica), spesso erroneamente attribuito a spondiloartrosi.

Sintomatologia

È costituita da dolore diffuso in regione lombare continuativo, sordo, gravativo, non pulsante senza

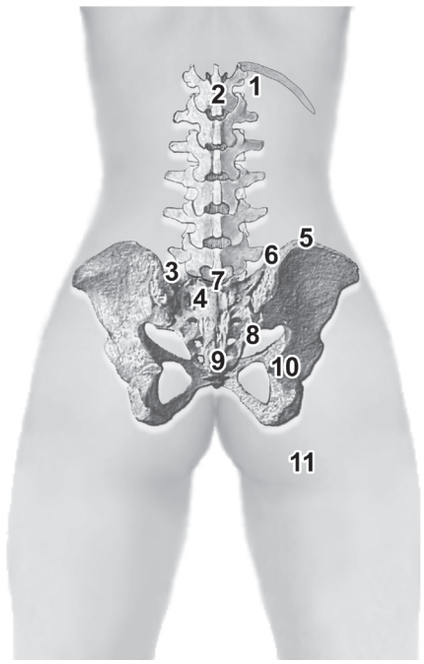


Fig. 6. Punti dolorosi dorsali lombo-sacrali e glutei. 1: angolo costo-vertebrale (patologia genito-urinaria e surrenale, frattura costale, lesioni delle inserzioni muscolari o dei processi trasversi della I-II vertebra lombare, o, al di sotto, delle altre); 2: apofisi spinose e ligamenti interspinosi (discopatia, spondilolistesi, spondilodiscite, artrite reumatoide); 3: faccette articolari fra V vertebra lombare e I sacrale (discopatia L5-S1, artrite reumatoide); 4: dorso del sacro; 5: cresta iliaca; 6: angolo ileo-lombare; 7: apofisi spinose della V vertebra lombare e I sacrale (come in 2); 8: ligamenti sacro-iliaci, fra la spina ilaca posteriore superiore ed inferiore (stiramento sacro-iliaco, sacroileite, discopatia L5 ed S1); 9: giunzione sacro-coccigea (stiramento, fratture); 10: regione dell'indentatura sacro-sciatica (rottura del IV-V disco lombare); 11: tronco sciatico al bordo inferiore della natica (ernia del IV-V disco lombare o lesioni del nervo sciatico).

evidenti irradiazioni dermatomeriche o altri sintomi e segni neurologici, che può essere esacerbato dai movimenti ma non dalla manovra di Valsalva o equivalenti, la cui intensità può essere sopportabile e compatibile con la deambulazione oppure tale da impedire la flessione della colonna e la deambulazione, costringendo ad una forzata immobilità.

Semeioticamente è importante identificare la sede preferenziale del dolore e verificare la presenza di punti dolorosi alla digitopressione e di noduli-bande muscolari tesi e *trigger point* (indicativi di una sindrome miofasciale) in regione dorso-lombosacrale, addominale e glutea (Fig. 6) ed accertare nei limiti del possibile la presenza delle patologie specifiche sopraelencate, in base ai relativi criteri internistici, ortopedici, reumatologici e neurologici.

Diagnosi

Costituisce uno dei problemi medico-sociali più rilevanti, poiché nella maggior parte delle lombalgie rimane indefinita, anche dopo il ricorso agli esami bioumorali ed alle neuroimmagini (che si rivelano utili solo nell'1% dei casi).

Per questo motivo, in mancanza di altri elementi orientativi la diagnosi è molto spesso tentativamente riferita a cause reumatiche o muscolo-scheletriche relativamente benigne e non preoccupanti, considerata la loro alta percentuale riportata nelle casistiche (>90%).

Poiché le indagini paracliniche (bioumorali, neuroimmagini) effettuate a tappeto risultano quasi sempre negative o inconclusive, sono sconsigliate dalle maggiori Società Mediche, non solo per i costi connessi, ma anche per evitare attese mal riposte da parte della popolazione, destinate ad essere successivamente deluse.

Le stesse indagini, peraltro, possono essere insostituibili e vanno quindi richieste in presenza di elementi anamnestico-clinici sufficienti a giustificarle. Nel sospetto di un disturbo somatoforme, la consulenza psichiatrica può rivelarsi essenziale.

Terapia

Rimane subordinata alla diagnosi. Nell'ipotesi più comunemente prospettata di un disturbo algico di natura muscolo-scheletrica o reumatica, si basa su provvedimenti farmacologici antalgici (uso di FANS o derivati ad azione oppioide minore, amitriptilina, miorilassanti) e favorenti il sonno (benzodiazepine), sul controllo della massa corporea (spesso eccessiva) e su una varietà di approcci fisiatrici e fisioterapici mirati a correggere e migliorare atteggiamenti posturali o abitudini motorie errate, a risolvere un'eventuale sindrome miofasciale, ed a stimolare progressivamente la ripresa di un'attività motoria regolare.

Nelle sindromi miofasciali in fase acuta può rivelarsi utile l'elettrostimolazione transcutanea (TENS) per il controllo del dolore.

MIELOPATIE SPONDILOGENETICHE

Sono mielopatie croniche a lenta evoluzione generalmente causate da stenosi congenita o acquisita del canale vertebrale per spondiloartrosi.

Si manifestano a partire dall'eta di 40 anni, prevalgono nel sesso maschile e nel tratto cervicale rispetto agli altri segmenti del rachide.

Patogenesi

È riferibile ai microtraumi continuativi che il midollo spinale subisce urtando contro le pareti di canale ver-

tebrale ristretto, specie nel tratto cervicale più mobile. Il midollo infatti segue la curvatura del canale midollare solo parzialmente, comportandosi come una corda leggermente tesa.

Nei tratto cervicale, l'iperestensione del capo sposta il midollo cranialmente rispetto alle vertebre avvicinandolo ai legamenti gialli che congiungono gli archi posteriori, mentre la flessione lo sospinge ventralmente verso il legamento longitudinale posteriore dei corpi vertebrali, come avviene anche nel tratto toracico per flessione della colonna. Nel tratto lombare il meccanismo è simile a quello del tratto cervicale.

Gli ancoraggi radicolo-meningei, il liquor, i plessi venosi ed il tessuto adiposo-connettivale dello spazio epidurale fungono complessivamente da ammortizzatori e pur non offrendo al midollo grandi possibilità di spostamento, impediscono il suo contatto diretto con le pareti del canale vertebrale, in proporzione al diametro del canale vertebrale.

Due principali fattori patogenetici possono essere considerati in presenza di una stenosi del canale rachideo: traumatico ed ischemico.

Cause traumatiche – Dipendono dalla presenza di una stenosi del canale simmetrica, asimmetrica o ellittica per riduzione del diametro antero-posteriore o laterale, che progressivamente riduce le possibilità di adattamento del midollo nello speco vertebrale causando microtraumi mielo-radicolari continui nei movimenti flesso-estensori del rachide. La stenosi canalare può essere congenita o acquisita.

Stenosi canalare congenita. Si associa a platibasia, malformazioni della cerniera atlanto-occipitale con invaginazione delle prime vertebre cervicali verso la base del cranio, sindrome di Klipper-Feil e malformazioni del piede (piede torto e cavo-equino-varo). Questo tipo di stenosi rimane generalmente asintomatica a meno che non intervengano altri fattori di danno.

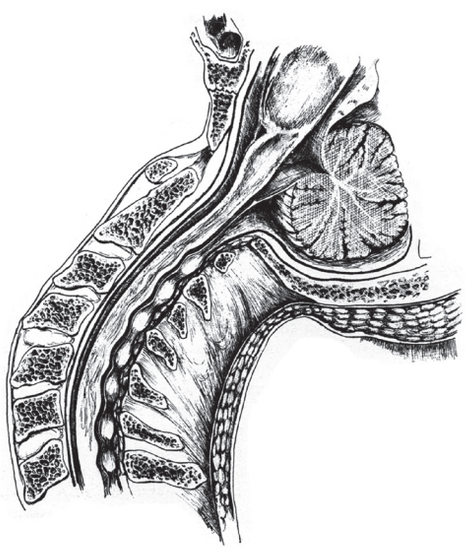


Fig. 7. Stenosi del canale cervicale causata da ipertrofia e protrusione dei legamenti gialli entro lo speco vertebrale, con contatto del midollo nei movimenti di iperestensione del capo.

Stenosi canalare acquisita. Può essere causata da ipertrofia del legamento longitudinale posteriore e dei legamenti gialli, protrusione endorachidea di osteofiti e/o di protrusioni discali e da marcata cifoscoliosi (Fig. 7).

Cause ischemiche – Sono riferibili a compressioni dell'arteria spinale anteriore da parte di osteofiti mediani posteriori o da retrolistesi dei corpi vertebrali, dell'arteria vertebrale da parte di osteofitosi unco-artrosica deformante i forami di coniugazione intervertebrali ove essa decorre, delle arterie radicolari da parte di protrusioni discali laterali o da unco-artrosi, e di plessi e vasi venosi, con conseguente ischemia da stasi circolatoria.

Stenosi del canale cervicale

Il restringimento canalare solitamente si estende su più livelli poiché l'evento iniziale che conduce alla degenerazione spondilogena, cioè la riduzione di spessore del disco, si manifesta su più vertebre nel corso dell'invecchiamento.

Il contatto diretto fra i bordi ventrali e dorsali di corpi vertebrali adiacenti causato daalla flesso estensione del capo stimola la formazione di osteofiti.

Lo stesso avviene per le articolazioni interapofisari, la cui osteofitosi comporta un restringimento dei forami di coniugazione tale da causare compressione radicolare, mentre l'osteofitosi delle articolazioni uncovertebrali può causare una compressione midollare, data la loro vicinanza al forame di coniugazione.

La presenza di un canale congenitamente ristretto, l'ossificazione del legamento longitudinale posteriore e l'ipertrofia dei legamenti gialli amplificano gli effetti stenosanti prodotti dalla spondiloartrosi.

Lo sviluppo della sintomatologia clinica non è riferibile soltanto ad una compressione diretta radicolo-midollare ma può anche dipendere da una compressione dell'arteria vertebrale o spinale anteriore.

Sintomatologia – La spondilosi cervicale, analogamente all'ernia molle, può manifestarsi con una sintomatologia radicolare, midollare o mista ad esordio insidioso ma talvolta anche acuto, soprattutto in seguito ad un trauma minore.

I sintomi radicolari e midollari sono generalmente preceduti da una cervicalgia cronica con episodi ricorrenti ed intermittenti di rachialgia e parestesie nella stessa sede, e comprendono varie combinazioni di disturbi deficitari da sofferenza radicolare, di vie lunghe discendenti ed ascendenti e dei motoneuroni spinali.

Disturbi motori. Comprendono deficit della motilità ingravescenti di tipo centrale, a distribuzione para- o tetraparetica ipertonico-spastica ed iperreflessica spesso

asimmetrica, variamente associati a deficit amiotrofici ed areflessici di tipo periferico limitati esclusivamente agli arti superiori, specie in corrispondenza dei piccoli muscoli della mano.

L'occorrenza di un'inversione dei riflessi bicipitale (C5-C6) e tricipitale (C7) con areflessia segmentale ed iperreflessia nei metameri sottostanti può costituire un segno di danno iniziale che coinvolge simultaneamente, nello stesso metamero, motoneuroni e vie sovraspinali discendenti, prima che si manifesti una sintomatologia paretica conclamata.

L'aspetto più distintivo del quadro clinico rimane comunque la presenza di un deficit motorio di tipo periferico strettamente confinato agli arti superiori associato ad un defict motorio esclusivamente di tipo centrale che può essere limitato agli arti inferiori (paraparesi) o coinvolgere anche agli superiori (tetraparesi).

Questo particolare tipo di presentazione, una volta confermata dall'assenza di segni EMG di denervazione agli arti inferiori, permette di porre diagnosi differenziale nei confronti con la forma comune o tipica della sclerosi laterale amiotrofica, caratterizzata dalla coesistenza di segni di sofferenza corticospinale e motoneuronale diffusi ai quattro arti, al tronco ed al capo.

Qualora il deficit motorio fosse puramente di tipo piramidale e configurasse un'emiparesi ascendente isolata a decorso lentamente progressivo, questa eventualità del tutto rara deve orientare verso una sclerosi laterale primaria (PLS, variante centrale della sclerosi laterale amiotrofica).

Disturbi sensitivi. I disturbi sensitivi soggettivi comprendono: 1) cervicalgie o cervico-brachialgie bilaterali spesso asimmetriche a distribuzione diffusa o radicolare, 2) parestesie folgoranti a tipo scossa elettrica indotte dalla flessione del capo o provocate dall'esaminatore, irradiate alla nuca, al dorso e agli arti inferiori, più raramente agli arti superiori (segno di Lhermitte).

I disturbi sensitivi oggettivi comprendono: 1) ipoestesia superficiale agli arti inferiori e al tronco senza un margine superiore ben definibile o con topografia sospesa asimmetrica agli arti superiori e al dorso, 2) ipoestesia profonda agli arti inferiori causa di atassia sensitiva, ed in presenza di una paraparesi, di un quadro atasso-spastico.

Agli arti superiori l'ipoestesia profonda prevale alle mani, manifestandosi con steroanestesia e difficoltà nella manipolazione degli oggetti. I disturbi sensitivi possono essere anche unilaterali e all'arto superiore usualmente si sovrappongono al deficit motorio.

Disturbi sfinterici vescicali. Frequenti nelle forme atasso-spastiche, sono caratterizzati da minzione imperiosa, difficoltà ad iniziare e terminare la minzione e possibile presenza di ristagno vescicale.

Diagnosi – Alterazioni spondilotiche cervicali di qualche rilievo sono radiograficamente visibili nel 25-30% dei soggetti oltre i 50 anni e nel 75% di quelli oltre i 75, ma solitamente rimagono asintomatiche.

Il sospetto clinico di una mielopatia da stenosi del canale cervicale può essere rafforzato dal reperto di osteofitosi, riduzione dello spazio discale, restringimento dei forami di coniugazione nelle proiezioni oblique e di eventuali segni d'instabilità vertebrale alle prove dinamiche (flesso-estensione).

La TC e soprattutto la RM permettono di valutare simultaneamente la presenza ed il tipo delle alterazioni rachidee in rapporto al midollo, in particolare il grado di restringimento del canale midollare nei suoi assi e dl'ipertrofia delle strutture legamentose, e l'eventuale presenza di un danno midollare ischemico o demielinizzante.

L'esplorazione elettrofisiologica (EMG, ENG, studio dei MEP e dei tempi di conduzione centrali) è di grande utilità nel definire funzionalmente il tipo e l'estensione dei deficit motori e sensitivi, permettemdo di differenziarli da quelli causati dalla sclerosi laterale amiotrofica o da poliradicolopatie. I SEP sono soprattutto utili nel monitoraggio intra-operatorio e nella valutazione post-operatoria dei risultati chirurgici.

Diagnosi differenziale. Clinicamente presenta non poche difficoltà in quanto il quadro neurologico non è di per sé patognomonico. La mancanza di chiari segni e sintomi di lesione focale del midollo e delle sue radici richiede l'attenta esclusione di altre possibili patologie.

La sclerosi multipla colpisce generalmente soggetti giovani e il decorso e caratterizzato da remissione spontanee e da episodi di aggravamento, mentre nelle mielopatie spondilogenetiche il decorso è spontaneo, lentamente ingravescente.

Nella forma comune della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) inizia distalmente talvolta in maniera asimmetrica ma poi si generalizza estendendosi rapidamente dai segmenti distali degli arti a quelli prossimali, ai cingoli, al torace ed ai settori inferiori del capo, mentre nella mielopatia spondilogenetica rimane localizzata a certi gruppi muscolari innervati dallo stesso metamero senza estendersi molto oltre. La SLA, infine, a differenza delle mielopatie spondilogenetiche, evolve in assenza di deficit sensitivi obiettivi ed il suo decorso comporta gravi disturbi della deglutizione e della ventilazione polmonare.

Le mielopatie vascolari sono caratterizzate da un esordio acuto e colpiscono prevalentemente il segmento dorsale superiore mentre la mielopatia spondilogeneteica si localizza tipicamente a livello cervicale.

Varie forme di paraparesi (degenerative, tumorali, tossiche, infiammatorie, carenziali) possono essere

considerate nella diagnosi differenziale, ma la peculiarità etiopatogenetica di ognuna è agevolmente dimostrabile. Considerazioni analoghe valgono per le sindromi da sclerosi combinata del midollo.

I tumori extramidollari, specie nelle localizzazioni ventrali, e gli angiomi midollari cervicali causano quadri di ipo-anestesia sottolesionale con livello sensitivo piuttosto netto, e comportano un blocco liquorale associato a marcate alterazioni citochimiche del liquor. I tumori intramidollari in fase iniziale possono essere discriminati solo per la mancanza di una sintomatologia algica.

La poliomielite anteriore cronica può talvolta creare complessi problemi di diagnosi differenziale, dato che l'età d'insorgenza è quasi sempre piuttosto avanzata e spesso coesistono alterazioni spondiloartrosiche diffuse: in questi casi, il significato di una coesistente stenosi canalare deve essere valutato con attenzione, poiché il quadro deficitario motorio periferico prodotto dal cronico depauperamento motoneuronale potrebbe mascherare una coesistente sofferenza radicolo-midollare su base compressiva.

Decorso e prognosi – In alcuni casi l'evoluzione della mielopatia si arresta lasciando esiti neurologici stabilizzati, ma in non pochi altri progredisce lentamente causando un progressivo peggioramento dei deficit sensitivo-motori, portando dopo molti anni alla perdita dell'autonomia.

Terapia – Il trattamento fisioterapico e l'uso di presidi per la trazione o l'immobilizzazione del tratto cervicale (collare rigido) possono essere di qualche utilità nelle fasi iniziali e con sintomi neurologici minimi, mentre in presenza di peggioramenti è indicato l'intervento chirurgico, il cui scopo principale è quello di prevenire un ulteriore aggravamento del quadro clinico.

L'approccio chirurgico può essere anteriore o posteriore. L'approccio anteriore è analogo a quello per le ernie discali e può essere applicato anche nella spondilosi cervicale. Se i livelli interessati sono multipli, la procedura di scelta è la somatectomia longitudinale mediana con innesto di osso autologo ed artrodesi anteriore (placca e viti).

L'approccio posteriore prevede invece diverse opzioni quali laminectomia, laminoplastica, emilaminectomia, foramitomia che possono ottenere un netto miglioramento della sintomatologia clinica nel 50-75% dei casi ma possono anche comportare complicanze a distanza quali instabilità statica e dinamica della colonna vertebrale.

Stenosi del canale lombare

Si manifesta preferenzialmente in età avanzata e nella popolazione maschile con segni e sintomi di sofferenza radicolare multipla bilaterale ed asimmetrica, associati a segni di sofferenza midollare transitoria occorrenti soprattutto durante la deambulazione o in posizione seduta.

Anche in questo caso si tratta di un restringimento canalare esteso su più livelli, specie nella parte centrale, nel recesso o nei forami di coniugazione.

La patogenesi è analoga a quella del tratto cervicale, comprendendo modificazioni degenerative discali ed interapofisarie che portano alla lussazione delle articolazioni posteriori, alla dislocazione antero-superiore delle faccette articolari superiori ed alla conseguente riduzione di calibro del recesso laterale e del forame di coniugazione. L'asimmetria congenita delle faccette articolari accelera il processo di degenerazione discale e favorisce lo sviluppo di una spondilolistesi.

Le modificazioni degenerative delle faccette articolari causata da orientamento anomalo delle rispettive lamine si manifesta con una forma del canale vertebrale a "trifoglio" che predispone alla stenosi del recesso laterale.

Alcune varianti anatomiche delle radici nervose, quali la fuoriuscita di due radici da un forame unico, la radice ridondante e la radice con orientamento trasversale possono contribuire all'instaurarsi di un danno radicolo-midollare.

La stenosi del canale lombare congenita è molto rara, ma può costituire uno degli aspetti dell'acondroplasia, ove la difettosa formazione dell'osso endocondrale causa prematura fusione delle sincondrosi cartilaginee, riduzione di altezza dei corpi vertebrali ed accresciuta formazione di osso periostale, portando a lamine ispessite, peduncoli corti e riduzione del diametro antero-posteriore del canale.

Sintomatologia – Il dolore lombare e radicolare rimangono per lungo tempo il sintomo principale, lamentato nella maggior parte dei casi durante il mantenimento della stazione eretta e nella deambulazione, posture che aggravano la lordosi lombare, accentuano il restringimento del recesso laterale e favoriscono la compressione delle radici spinali, mentre la posizione seduta con il busto inclinato in avanti, e quella sdraiata attenuano i sintomi perché riducono la lordosi.

Ciò spiega perché alcuni soggetti, pur non riuscendo a camminare per brevi tratti, riescono ad andare in bicicletta, perché la postura assunta favorisce l'ampliamento temporaneo dei forami di coniugazione.

L'obbiettività neurologica è normale o negativa nel 50% dei casi, e nei restanti al massimo dimostra un'iporeflessia achillea, più raramente rotulea, di per sé scarsamente significative, trattandosi quasi sempre di soggetti anziani.

Nel tempo il quadro peggiora per la comparsa di deficit sensitivo-motori agli arti inferiori e di disturbi sfinterici stabili ed indipendenti dalla postura.

Il sintomo più tipico della stenosi del canale lombare è la "*claudicatio* midollare" (o neurogena), da distinguere dalla più nota e comune *claudicatio* intermittente.

Claudicatio midollare. È così definita la comparsa durante la marcia di un crescente dolore crampiforme lombo-sacrale, gluteo e crurale associato ad ipostenia ed ipoestesia al cingolo pelvico ed agli arti inferiori, non riferibile ad ischemia da occlusioni arteriose nell'asse aorto-iliaco, come accade nella *claudicatio* intermittente.

Il disturbo può talvola manifestarsi anche a riposo ed in posizione seduta, ove possono talvolta manifestarsi anche contrazioni cloniche spontanee agli arti inferiori. A manifestazioni in atto, la perfusione e i la pulsatilità arteriosa degli arti inferiori appaiono normali.

L'ipotesi più convincente ed accettata è quella di un'ischemia di una o più radici della cauda, causata essenzialmente da compressioni arteriose connesse alla postura ed alla marcia, anziché da ischemia muscolare sotto esercizio.

Diagnosi – L'esame più adatto ad evidenzare le alterazioni morfologiche osteoarticolari è la TC, poiché permette di visualizzare l'ipertrofia delle faccette articolari, il restringimento del recesso laterale e dei forami di coniugazione, l'ispessimento delle strutture legamentose, le protrusioni discali e l'entità di un'eventuale spondilolistesi, e di valutare il grado della stenosi in base al diametro antero-posteriore del canale vertebrale.

La RM permette di valutare la compressione delle radici nervose e, grazie alle sequenze T2-mielografiche, ha reso obsoleta la saccoradiculografia.

Terapia – In assenza di deficit neurologici progressivi il trattamento iniziale è analgesico e fisiatrico, mirato a correggere la lordosi mediante bustino ortopedico in tela armata, provvedimenti che spesso permettono di ottenere un miglioramento clinico con recupero della deambulazione tali da consentire la ripresa delle precedenti attività quotidiane.

Se il trattamento conservativo non consente una ragionevole autonomia e la sintomatologia da intermittente diventa permanente, soprattutto in presenza di deficit motori, si profila l'opportunità di un 'intervento chirurgico mirato a decomprimere il canale vertebrale ed eventualmente stabilizzare i segmenti vertebrali instabili.

La decompressione del canale viene effettuata mediante laminectomia bilaterale ai livelli interessati, la faccectomia parziale con preservazione della porzione laterale per non compromettere la stabilità della colonna, e la foraminotomia.

Spondilolistesi

Definisce lo scivolamento anteriore di uno o più corpi vertebrali rispetto alla vertebra sottostante. Riconosce cause molteplici ed è comunemente classificata in 6 categorie, di cui le prime due sono da considerare congenite mentre le altre quattro sono acquisite.

Tipo I: spondilolistesi displastica. È il risultato di una displasia degli elementi posteriori della quinta vertebra lombare e del sacro, ossia un'ipoplasia o abnorme orientamento delle faccette articolari. Queste anomalie non consentono alle articolazioni lombosacrali di tollerare adeguatamente le forze che spingono il corpo in avanti.

Si distinguono due sottotipi in base al differente orientamento delle faccette: sottotipo A se l'orientamento è assiale, sottotipo B se l'orientamento è sagittale. Fintantoché l'orientamento rimane < 50% i due corpi vertebrali restano paralleli ma se supera il 50% si crea un'angolazione fra i due corpi vertebrali. Si riscontra nei bambini e negli adolescenti. Frequente è l'associazione con la spina bifida, soprattutto per il sottotipo A.

Tipo II: spondilolistesi istmica o spondilolisi. Consegue ad un difetto di formazione dell'arco neurale e si manifesta con una lesione della pars interarticularis. La sede più comune è a livello L4-L5 e L5-S1. Fattori genetici e meccanici (microtraumi) intervengono nel meccanismo patogenetico. Si distinguono tre sottotipi.

Nel sottotipo A (litico) vi è un primitivo difetto di ossificazione della pars interarticularis che viene sostituita da tessuto fibroso. In alcuni casi la mancata ossificazione può essere la conseguenza di ripetute fratture della pars interarticularis che non guariscono correttamente, bensì evolvono in pseudoartrosi.

Nel sottotipo B (*pars interarticularis* allungata ma intatta) l'allungamento e il conseguente scivolamento in avanti del corpo vertebrale soprastante sono causati da ripetute fratture evolute con adeguata riossificazione.

Nel sottotipo C (frattura acuta) non è di natura congenita ma è il risultato di fratture traumatiche che coinvolgono la *pars interarticularis* e per tale motivo è incluso in questo gruppo.

Tipo III: spondilolistesi degenerativa. S'inquadra nel capitolo della stenosi del canale ed è solitamente il risultato di un'erosione delle faccette articolari superiori e di una lassità dei legamenti capsulari e anulari. Sono presenti anche modificazioni osteofitosiche delle faccette con perdita della cartilagine articolare. La sede più frequente è a livello L4-L5 ed i soggetti più colpiti sono generalmente di età medio-avanzata.

Tipo IV: spondilolistesi traumatica. È la conseguenza di fratture che avvengono in sedi diverse della *pars interarticularis* e si sviluppa a distanza di tempo dal trauma.

Tipo V: spondilolistesi patologica. Consiste nell'indebolimento delle strutture ossee vertebrali (peduncolo, *pars interarticularis*, faccette articolari) provocato da malattie sistemiche o locali. Fra le possibili affezioni sistemiche vi sono: l'osteogenesi imperfetta, la malattia

di Paget, la sindrome di Marfan, l'acondroplasia, la sindrome di Ehlers-Danlos e la neurofibromatosi. Fra le malattie localizzate troviamo la tubercolosi, le infezioni, le lesioni tumorali primitive o metastatiche spinali.

Tipo VI: spondilolistesi iatrogena. È la possibile conseguenza di interventi che destabilizzano gli elementi posteriori: laminectomia decompressiva bilaterale con ampia demolizione delle faccette articolari o laminectomie decompressive a due o più livelli.

È descritta anche come complicanza a distanza di tempo da un intervento di fusione posteriore, poiché la dissezione e la decorticazione subperiostale che vengono praticate in queste procedure devitalizzano la *pars interarticularis* che si indebolisce e può andare incontro a frattura con conseguente spondilolistesi.

Sintomatologia – I diversi tipi di spondilolistesi sopraelencati presentano caratteristiche cliniche comuni, eccettuata l'età di insorgenza che è ovviamente molto più precoce nelle forme considerate congenite.

Il sintomo comune è rappresentato dal dolore, inizialmente di origine muscolo-scheletrico che si manifesta come dolenzia sorda a partenza lombare irradiato lungo le natiche e la faccia posteriore delle cosce fino al disotto delle ginocchia.

Tale sintomatologia è attribuita alla degenerazione e alla rottura del disco a livello della spondilolistesi e peggiora con la stazione eretta e gli sforzi fisici, mentre trae sollievo dalla postura supina.

Il dolore radicolare in territorio L5 o S1 (a seconda del livello di listesi) è causato dalla compressione della radice in un forame che risulta ristretto dallo scivolamento anteriore del corpo vertebrale superiore, oppure alla presenza di un panno fibro-cartilagineo presente al posto della *pars interarticularis* (spondilolisi) o alla instabilità vertebrale. Il dolore è di solito bilaterale ma può essere unilaterale se è presente anche un'ernia discale.

La deformità posturale assunta è abbastanza tipica, soprattutto nei giovani in cui la listesi supera il 50%. Il soggetto si presenta con il busto accorciato e proteso in avanti, con iperlordosi lombosacrale e prominenza del sacro, delle creste iliache posteriori e con flessione delle anche e delle ginocchia.

Nel 40-50% dei casi è presente anche una scoliosi lombare o dorso-lombare < 20°, verosimilmente riferibile ad una contrazione tonica dei muscoli paraspinali. Anche la deambulazione subisce alterazioni tipiche. L'andatura è di tipo dondolante ad "anatra" e vi è impossibilità a piegare il bacino mantenendo le ginocchia estese.

A seconda del tipo di listesi possono comparire altre manifestazioni cliniche quali una *claudicatio* midollare nella forma degenerativa o una sindrome della cauda nella forma traumatica tipo IV.

Diagnosi – L'RX-grafia della colonna è fondamentale non solo per studiare le giunzioni dorso-lombare e lombo-sacrale e la *pars interarticularis* mediante proiezioni oblique, ma anche per valutare la progressione della listesi soprattutto nei soggetti giovani tramite controlli seriati.

Vi sono diversi modi per calcolare il grado di scivolamento, la cui entità, secondo il metodo di Boxall e Bradford, può essere misurata come distanza tra il margine posteriore della vertebra inferiore ed il margine posteriore di quella superiore divisa per il diametro antero-posteriore del corpo vertebrale inferiore. Il valore risultante è espresso come percentuale: I° scivolamento del 25%, II° scivolamento del 50%, III° scivolamento del 75%, IV° scivolamento del 100% o spondiloptosi.

Anche le prove dinamiche sono importanti perché permettono di valutare la mobilità della colonna lombo-sacrale in corrispondenza dello scivolamento.

La scintigrafia ossea è molto utile nei soggetti giovani con un esordio clinico acuto in cui si sospetta una frattura della *pars interarticularis*. Infatti il riscontro di ipercaptazione al livello della listesi suggerisce che è in atto un processo di riparazione e può dimostrare se il difetto della *pars* è attribuibile al recente trauma.

La TC e la mielo-TC sono gli esami di scelta soprattutto in previsione di un intervento chirurgico, sicuramente superiori alla RM che ha minore risoluzione per le strutture ossee. La RM è però in grado di evidenziare i quadri anatomici che sono alla base dell'affezione, infatti visualizza bene il difetto della *pars*, il grado di scivolamento (mediante le ricostruzioni sagittali) e permette di ottenere misurazioni molto accurate che si rivelano utili nella scelta delle viti transpeduncolari di lunghezza e diametro adeguati.

Terapia – In assenza di deficit neurologici un iniziale tentativo di terapia conservativa è raccomandabile in tutti i tipi di spondilolistesi. Essa comprende: esercizi fisici, riposo a letto, l'uso di corsetti, l'impiego di trazioni e manipolazioni, infiltrazioni epidurali ed intrarticolari.

Il programma riabilitativo ha lo scopo di correggere posture abnormi ed include il rafforzamento della muscolatura addominale e la riduzione dell'iperlordosi lombare. Nei soggetti obesi è indispensabile il calo ponderale.

Il fallimento del trattamento conservativo, la persistenza di una sintomatologia radicolare algica invalidante e l'insorgenza di deficit neurologici orientano verso unl trattamento chirurgico decompressivo e di stabilizzazione dei segmenti mobili per prevenire un ulteriore scivolamento ed eliminare il dolore persistente.

Se la compressione delle strutture nervose avviene a livello foraminale occorre eseguire una foraminotomia. Se invece questa avviene tra il processo traverso di L5 e l'ala

del sacro è preferibile l'asportazione della lamina responsabile della compressione e della banda fibro-cartilaginea che sostituisce la *pars interarticularis*.

Nella spondilolistesi istmica in cui il dolore lombare è refrattario ai trattamenti conservativi ed è il sintomo prevalente può essere indicato un intervento chirurgico finalizzato alla riparazione diretta della *pars articularis* difettosa.

Le tecniche di stabilizzazione e fusione attualmente più utilizzate sono rappresentate dalla fissazione con viti transpeduncolari, dalla fusione intersomatica (che prevede il posizionamento di un innesto autologo o sintetico nello spazio discale) e dalla combinazione delle due tecniche.

Un sistema più complesso e meno frequentemente impiegato è la fusione intersomatica per via anteriore che vie riservata ai casi di spondilolistesi istmica in cui le procedure posteriori si sono rivelate inefficaci.

La regione lombo-sacrale in questi casi è raggiunta mediante approccio retroperitoneale.

Nei soggetti con spondilolistesi degenerativa in età avanzata spesso è sufficiente la decompressione delle strutture nervose (laminectomia, foraminotomia, parziale faccectomia), poiché le alterazioni degenerative discali sono tali che bastano a favorire una spontanea fusione dei corpi vertebrali stabilizzando in tal modo gli elementi anteriori.

L'unica specifica complicanza dell'intervento chirurgico di stabilizzazione con viti transpeduncolari consiste nello scorretto posizionamento delle viti stesse che può comportare danni alle strutture nervose e vascolari.

Riferimenti bibliografici

Brinjikji, W., Luetmer, P. H., Comstock, B., et al. (2015). Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. AJNR Am J Neuroradiol, 36(4), 811-816.

Hoy, D., March, L., Brooks, P., et al. (2014). The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis, 73(6), 968-974.

Hoy, D., March, L., Woolf, A., et al. (2014). The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis, 73(7), 1309-1315.

Testi di riferimento

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.

Greenberg, M. S. (2016). Handbook of Neurosurgery (8° ed.). New York: Thieme, lvi, 1661 pp.

Kanno, T., & Kato, E. (Eds.). (2006). Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology. Tokyo, Berlin: Springer-Verlag, xv, 416 p.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

Vaccaro, A. R., Fehlings, M. G., & Dvorak, M. F. (Eds.). (2011). Spine and Spinal Cord Trauma: Evidence-Based Management. New York: Thieme Medical Publishers Inc., xx, 571 p.

Tumori del SNC

R. Spaziante. E. Bruzzone, G. Zona

Il capitolo si propone di offrire nozioni schematiche sulla classificazione, l'inquadramento semeiotico-clinico, la diagnosi paraclinica ed il trattamento medico-chirurgico dei tumori del SNC, la cui trattazione è stata suddivisa in una parte riguardante i tumori encefalici ed in una seconda più breve riguardante i tumori del midollo, delle radici spinali e del rachide.

TUMORI ENCEFALICI

ASPETTI GENERALI

Epidemiologia

L'epidemiologia mondiale dei tumori del sistema nervoso è poco definita, data la commistione di forme eterogenee parenchimali e dei tessuti di sostegno, anche se la relativa incidenza appare relativamente rara ed abbastanza omogenea fra le varie Nazioni (circa il 2% di tutte le neoplasie).

Il più recente studio meta-analitico sulla popolazione mondiale (38 articoli eligibili su 53 selezionati su un totale di 10.826 a partire dal 1985) riporta un'incidenza globale media di 10.82:100.000 (F:M=1,1), variabile da 0,01 (tumori pineali) a 25,95 per tutti i tumori, con frequenza del medulloblastoma superiore in età infantile (0,49) e dei gliomi in età adulta (14,07), senza precise stime di prevalenza (de Robles et al., 2015).

Per l'Italia può valere l'indicenza anglosassone di 15,3:100.000 per le neoplasie primitive del SNC e di 1,34:100.000 per le neoplasie secondarie (Rees et al., 2016).

In Italia, al 1 Gennaio 2006 la prevalenza dei soggetti portatori di neoplasie di qualunque tipo risultava pari a 2.243.953 soggetti viventi con diagnosi di tumore nel corso della vita, con una prevalenza complessiva dei tumori del SNC di 50:100.000, pari all'1,24% di tutte le neoplasie incluse quelle non riportate nella Fig. 1, con percentuale maggiore nel Nord-Centro rispetto al Sud Italia, sensibile variabilità interregionale e rapporto M/F = 1,05.

Assai più difficile è la stima riguardante le metastasi al SNC da tumori primitivi di tessuti ed organi non nervosi (Gavrilovic e Posner, 2005). Il dato più completo ed affidabile si riferisce ad una coorte di 15.517 soggetti ricoverati in Svezia nel ventennio 1987- 2006 per metastasi cerebrali, parzialmente riportato come inserto in Fig. 1 (Smedby et al., 2009).

Dato il *trend* in continua crescita, è molto probabile che l'incidenza dei tumori del SNC sia superiore - forse addirittura doppia - rispetto alle stime riportate. La frequenza e l'età preferenziale di comparsa degli oncotipi

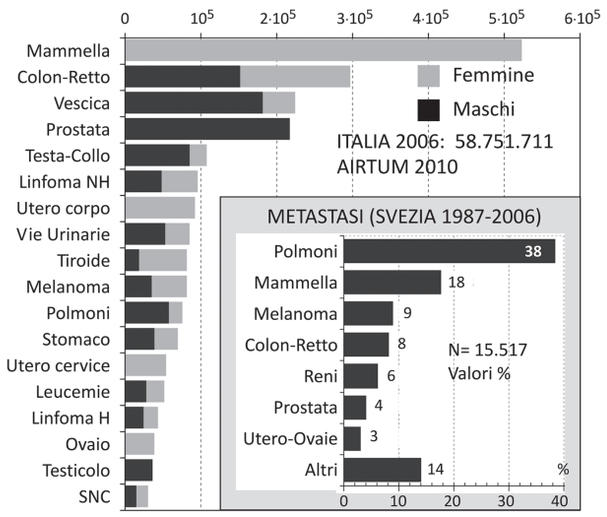


Fig. 1. Prevalenza delle 18 più frequenti neoplasie in Italia, calcolate sui portatori viventi in data 1 Gennaio 2006 (dati AIRTUM, Associazione Italiana Registri Tumori, 2010). L'inserto riporta la frequenza percentuale dei ricoveri per metastasi cerebrali di neoplasie primitive non nervose registrate in Svezia nel periodo 1987-2006 (ricalcolata da Smedby et al., 2009).

Tabella 1. Principali oncotipi nel SNC e rispettive età di comparsa.

Tipo	%	Età
Gliomi	50	
• Glioblastoma e Astrocitoma anaplastico	51	50-60
• Astrocitoma I-II	30	30-40
• Ependimoma	7	0-30
• Oligodendroglioma	5	30-50
• Medulloblastoma	4	1-9
• Astrocitoma pilocitico	3	10-30
Meningioma	15	20-60
Tumori intraventricolari (vari tipi istologici)	10	
Adenomi ipofisari	7	30-40
Schwannoma dell'VIII	7	
Craniofaringioma, Dermoidi ed Epidermoidi	4	10-50
Angioma	4	
Altri	3	
da Cushing (1962), Olivecrona (1967) e Zülch (1986)		

del SNC più importanti, a partire dai gliomi (50%) e quindi dai meningiomi (15%), sono riportate nella Tab. 1.

Includendo anche le metastasi, l'incidenza aumenta notevolmente (5-15 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti).

Infatti, i tumori polmonari, mammari e gastro-intestinali metastatizzano nel SNC nel 25% dei casi, manifestandosi in circa la metà come lesione unica quale prima manifestazione neoplastica, come tipicamente accade nell'adenocarcinoma broncogeno.

L'incidenza dei tumori del SNC varia con l'età, a cui va anche correlata l'incidenza per ciascun oncotipo. Tra le fasce di età vi sono due picchi, tra i 45 ed i 65 anni per i tumori primitivi gliali e tra i 40 ed i 60 anni per i tumori metastatici.

Pur non rappresentando il sesso una variabile determinante, vi sono alcuni oncotipi (adenomi ipofisari, meningiomi) con una lieve prevalenza nel sesso femminile.

Nei bambini i tumori cerebrali hanno un'incidenza relativamente alta, nella metà dei casi sono maligni e nel 75% hanno sede sottotentoriale, ove prevale nettamente l'astrocitoma cerebellare, seguito con uno scarto minimo dal medulloblastoma e dai gliomi del tronco. Tra i tumori sopratentoriali il più comune è l'astrocitoma benigno (13%).

Fisiopatogenesi

Rimane tuttora incompletamente nota nonostante il grande avanzamento delle conoscenze avvenuto negli ultimi 10 anni nell'ambito della biologia molecolare, della genetica, dell'oncologia e delle biotecnologie, che nell'insieme configurano uno degli scenari più affascinanti delle Neuroscienze. Analogamente alle altre neoplasie solide, anche le neoplasie cerebrali riconoscono fattori di rischio e patogenesi in parte comuni, di cui si accenneranno soltanto alcuni elementi essenziali data la vastità e complessità dell'argomento, esulante dagli scopi del presente Capitolo.

Ipotesi embriogenetica – Storicamente, Johannes Müller (1838) fu il primo ad ipotizzare per primo che i tumori derivassero non tanto da cellule del tessuto normale, quanto da cellule "simil-embrionali" rimasti tali. Quest'idea, solo in parte condivisa dal suo allievo Virchow limitatamente al teratocarcinoma (1855), ed anche successivamente sostenuta anche dal suo successore Conheim (1884) e poi da Beard (1902) e Ribbert (1904), iniziò a trovare supporto solo a partire dagli anni '80 nell'identificazione di elementi staminali periventricolari perenni ("*stem cells*"), piccole "cellule ovali" dormienti, capaci - sotto adeguati segnali - di autoriprodursi, migrare a distanza e produrre progenitori capaci di differenziarsi in neuroni, cellule gliali ed ependimali normali, o alternativamente evolvere in senso neoplastico (Wicha et al., 2006; Boman e Huang, 2008; Bapat, 2009; Majumder, 2009; Tu, 2010).

Ipotesi della "de-differenziazione" – L'idea sorta parallelamente alla precedente che cellule ormai differenziale potessero riattivare il ciclo riproduttivo culminò nella *teoria istogenetica* di Bailey e Cushing (1926) secondo cui un astrocita, oligodendrocita, microgliocita o ependimocita può trasformarsi da cellula ontogeneticamente matura in cellula neoplastica, e replicandosi, originare elementi tanto più "anaplastici" quanto più la malignità istologica del tumore è elevata. Saltando per brevità le numerose discussioni su queste due teorie (Haggard, 1938; Gould, 1986), l'identificazione delle cellule staminali neoplastiche e la loro variabile presenza nelle neoplasie di vari tessuti hanno in quest'ultimo decennio rivalorizzato l'ipotesi embriogenetica per la possibilità di coltivare queste cellule in coltura ("neurosfere") e studiarne *in vitro* ed *in vivo* le straordinarie proprietà biologiche, la mutevolezza genomica, l'immortalità anche in rapporto ad eventuali infezioni da parte di virus oncogenici (ad es. di Epstain-Barr), la resistenza alle radiazioni ionizzanti ed ai chemioterapici, e di identificarne specifici marcatori di membrana, nell'encefalo rappresentati dall'antigene CD133, e possibilmente CD44 per gli elementi trasformati in cellule metastatiche.

Tuttavia, l'ipotesi che un tumore maligno possa originare da cellule staminali con qualità "neoplastiche" non spiega se - ed in qual misura - esse derivino da mutazioni genetiche delle cellule staminali normali o delle cellule di transito (*transit amplifying cell*) o dei successivi progenitori (Fig. 2).

La seconda tradizionale ipotesi della "de-differenziazione" causata da un'espressione abnorme di particolari geni precedentemente inattivi, è sostenuta dalla possibilità di riprogrammare e convertire una cellula

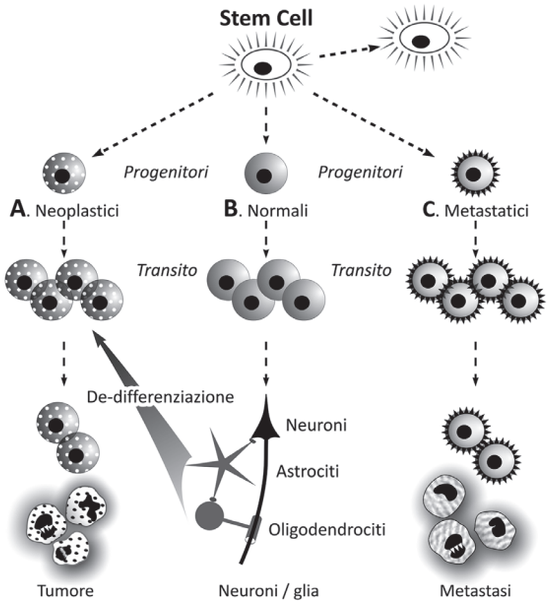


Fig. 2. Schema semplificato di possibili meccanismi di oncogenesi nel SNC. Le cellule staminali adulte (*stem cell*) si dividono in maniera asimmetrica, generando una copia ed un progenitore che per divisione simmetrica genera cellule di transito (*transit amplifying cell*) da cui derivano infine elementi differenziati (B). La trasformazione oncogenica delle *stem cell*, o la de-differenziazione di elementi gliali maturi, possono generare linee cellulari carcinogenetiche (A) o metastatiche, da cui derivano rispettivamente tumori proliferanti non metastatici e tumori metastatici (rielaborata da Owens et al., 2009; Hadjipanayis e Van Meir, 2009; Van Meir et al., 2010).

somatica matura ormai giunta alla fine del suo ciclo replicativo in un elemento con caratteristiche staminali embrionali mediante inserzione di quattro geni pienamente attivi (Yu et al. 2007), o anche soltanto mediante una riprogrammazione episomica dei geni nativi senza alcuna introduzione di frammenti di DNA esogeno (Gore et al., 2011). Ciò permette di sperare in strategie opposte per riconvertire le cellule pluripotenti neoplastiche radio- e farmacoresistenti in elementi più differenziati sensibili ai trattamenti attuali.

In conclusione, l'era post-genomica e proteomica, i numerosi orizzonti aperti dalla ricerca sulle cellule staminali e l'avanzamento delle moderne biotecnologie lasciano sperare in concreti ritorni applicativi in ambito oncologico soprattutto per i tumori cerebrali più maligni, la cui prognosi rimane tuttora fra le più sfavorevoli, ma anche per la cura delle displasie facomatosiche maggiormente associate a tumori del SNC o del SNP, quali le neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa e la m. di von Hippel-Lindau.

Fattori genetici – I tumori intracranici non hanno caratteristiche di ereditarietà, anche se nel 15% dei casi esiste una familiarità neoplastica e piuttosto rara è anche l'evenienza di una loro insorgenza multicentrica. Alcune facomatosi riferibili ad un'alterata espressione di geni "tumore-soppressori" (neurofibromatosi I e II, sclerosi tuberosa e soprattutto malattia di von Hippel-Lindau) comportano un aumentato rischio di neoplasie intracerebrali di vario tipo (neurinomi, gliomi, meningiomi, amartomi, emangioblastomi).

Innumerevoli sono le cause molecolari finora identificate di alterata espressione genetica, fra cui le più importanti sono: le mutazioni 17p13.1 del gene *TP53* tumore-soppressore che codifica per la proteina p53[1] nel 50% degli astrocitomi, anche in combinazione con la sovraespressione genetica di recettori per fattori di crescita come EGFR e PDGFR (rispettivamente *Epidermal* e *Platelet derived Growth Factor Receptor*); la forte sovarespressione del gene per il VEGF (*Vascular Endothelial Grow Factor*) nei tumori fortemente vascolarizzati come i meningiomi; le delezioni del gene *CHD5,* modulatore di p53, osservate nel neuroblastoma e in alcuni oligodendrogliomi, la cui coesistenza rende queste neoplasie sensibili alla chemioterapia e permette sopravvivenze fino a 10 anni; l'amplificazione dell'oncogene *MYCN*, fortemente associato con decorsi particolarmente aggressivi del neuroblastoma e medulloblastoma; i difetti del gene *P16* del retinoblastoma, responsabili di trasformazioni maligne di astrocitomi di I grado in forme di IV grado; la perdita di eterozigosi del Chr. 10 (approssimativamente nel 90% dei gliomi di alto grado); la presenza costitutiva (anziché inducibile) del fattore nucleare NF-κB[2]; l'alterata espressione di recettori chemochinici (CXCR4, CXCR7 e rispettivi ligandi CXCL11 e CXCL12) osservata nei meningiomi altamente proliferativi (Wurth et al., 2011).

Altri fattori che alterano l'espressione genetica sono rappresentati da un'abnorme metilazione degli istoni nucleari, dalle alterazioni perossidative del DNA e degli enzimi destinati alla sua riparazione causate dai radicali liberi prodotti dalle radiazioni ionizzanti, dalle alterazioni del micro RNA (miRNA) che modula l'espressione post-traslazionale di oncogeni e geni tumore-soppressivi, e da modificazioni dell'attività riparativa DNA-

[1] p53, definita nel 1993 "molecola dell'anno", è considerata "guardiano del genoma" e responsabile della sua stabilità, poiché promuove la riparazione del DNA arrestando momentaneamente il ciclo cellulare, o alternativamente inducendo apoptosi se il danno del DNA non è riparabile.

[2] NF-κB è un eterodimero formato dalle proteine REL+p50 che oltre ad inibire la p53 contribuisce a indurre quattro classi di geni coinvolti nell'oncogenesi: 1) geni a feedback negativo su NF-κB *(NFKBIA, NFKBIB, TNFAIP3);* 2) geni coinvolti nell'immunità (chemo- citochine, molecole di adesione, *NOS2, PTGS2*; 3) geni antiapoptotici *(BIRC2, BCL2A1, BCL2L, CFLAR)* e 4) geni della proliferazione *(CCND1, MYC)*.

telomerasica capaci di rendere le cellule cancerose potenzialmente immortali (Oganesian, 2011). Questa breve elencazione non esaurisce i molti altri argomenti d'estremo interesse connessi all'oncogenesi nel SNC, ma serve solo a ricordare le varie centinaia di *trial* terapeutici attualmente in corso basati su terapie innovative di biologia molecolare e di manipolazione genetica (Van Meir et al., 2010).

Fattori ambientali fisici e chimici – L'unico fattore finora riconosciuto è quello connesso all'esposizione a radiazioni ionizzanti, terapeutica o accidentale da incidenti atomici. La radioterapia anche a basso dosaggio aumenta di 10 volte il rischio di meningiomi e di 3 volte quello per gliomi secondari in corrispondenza della regione irradiata, dopo latenze in media di 7 anni per i gliomi e fino a 30-40 anni per i meningiomi, che in questo caso presentano una maggiore incidenza di atipie. Al rischio per neoplasie in genere, peraltro, contribuiscono - seppur in maniera minima - l'effetto cumulativo delle radiazioni X connesse all'RX-grafia/TC e scanner aeroportuali e delle radiazioni cosmiche assorbite ad alta quota nei viaggi aerei frequenti (Mehta e Smith-Bindman, 2011).

Il rischio dell'irradiazione RF sul SNC (specie sul lobo temporale) determinata dall'uso di cellulari è stato a lungo dibattuto e non definitivamente chiarito.

Un recente studio epidemiologico su gliomi e meningiomi dimostra che è leggermente aumentato nell'esposizione protratta, con OR *(odd ratio)* rispettivamente di 1.40 e 1.15 (The INTERPHONE Study Group, 2010).

Considerando l'uso crescente di questo mezzo di comunicazione fra bambini e giovani ed i possibili effetti ritardati di decenni, in UK ne è stata prudenzialmente sconsigliata l'esposizione in questa fascia d'età.

Fra i fattori chimici sospettati è stata attribuita importanza alle nitrosamine alimentari, ed anche all'esposizione cronica a sostanze volatili dell'industria plastica, in particolare il cloruro di vinile.

Malignità – È importante distinguere in ogni tipo di tumore la malignità clinica, biologica ed istologica.

Malignità clinica. Dipende dall'età, dalle condizioni generali del soggetto, e soprattutto dalla sede del tumore, i cui rapporti con strutture vascolari o nervose adiacenti possono renderne l'asportazione *in toto* difficile o impossibile.

Malignità biologica. È rappresentata dalla velocità di accrescimento del tumore, dalla sua tendenza ad infiltrare ed invadere i tessuti circostanti, dalla presenza di emorragie intratumorali, dalla sua capacità di recidivare nella sede di asportazione e di metastatizzare distanza.

I tumori cerebrali maligni presentano una limitata capacità di diffusione extra-encefalica per l'assenza di vasi linfatici analoghi a quelli degli altri tessuti, e si propagano essenzialmente per via ematogena o liquorale, tendondo ad accumulare cataboliti e prodotti di necrosi al loro interno.

Malignità istologica. Si può desumere da una serie di parametri istopatologici valutabili su campioni del tumore e dei tessuti immediatamente circostanti, in particolare l'alta cellularità, la percentuale di atipie e polimorfismi cellulari, l'indice mitotico, il grado di demarcazione o d'infiltrazione nei tessuti circostanti, la presenza di necrosi o calcificazioni intratumorali ed il grado di neovascolarizzazione.

Configurazione spaziale del tumore – L'abnorme replicazione cellulare neoplastica porta alla formazione di tre zone fra loro spazialmente distinguibili a partire dall'epicentro tumorale:

- *Zona centrale.* È caratterizzata da cellule in attività proliferante e in riposo proliferativo temporaneo o permanente frammiste ad aree di necrosi.
- *Zona periferica.* In essa predominano le cellule in ciclo proliferante accanto a cellule in riposo proliferativo e le aree di necrosi sono scarse.
- *Zona marginale*. Corrisponde al tessuto cerebrale sano adiacente al tumore (BAT, *brain adiacent to the tumor*) ma già infiltrato da elementi neoplastici.

Neoangiogenesi ed alterazioni della BBB – Le alterazioni locali della BBB causate dal tumore possono dipendere sia da una rapida neformazione di un letto capillare immaturo e privo di proprietà di barriera, stimolato di fattori angiogenetici come il VEGF prodotti dalle stesse cellule neoplastiche, sia dall'azione compressiva esercitata dal tumore sui tessuti circostanti.

La neoangiogenesi, necessaria per supplire alle necessità metaboliche di un tessuto in rapida crescita, spesso non riesce a garantire un sufficiente apporto ematico nella *zona centrale* del tumore, ove l'ipoperfusione relativa che ne consegue e l'intrinseca fragilità dei vasi neoformati possono comportare necrosi ischemica o emorragie, anche se le stesse cellule tumorali utilizzano specifiche strategie molecolari per tollerare l'ipossia.

Nella *zona periferica*, invece, il letto capillare neoformato diventa sede di un edema vasogenico perilesionale che può contribuire, in misura minore e variabile, ad una riduzione di flusso e di metabolismo. Nella *zona marginale,* infine, la barriera ematoencefalica, il flusso ematico ed il metabolismo glucidico rimangono normali o presentano solo minime alterazioni.

Sintomatologia

Poiché la gamma delle manifestazioni neurologiche causate dai tumori del SNC varia ampiamente in rapporto alla loro sede, tipo ed evolutività, è opportuno premettere una pragmatica distinzione di 3 principali

categorie sintomatologiche in funzione dei quadri clinici dominanti nelle prime fasi (Tab. 2), utile essenzialmente ai fini di un primo orientamento verso un'ipotesi tumorale, da considerata sempre anche di fronte a quadri neurologici ingannevoli o relativamente aspecifici.

Tabella 2. Principali modalità di presentazione clinica dei tumori del SNC.

Sintomatologia da lesione focale o diffusa - Sindromi neurologiche focali - Disturbi cognitivo-comportamentali - Disturbi della coscienza - Cefalea o crisi epilettiche
Sintomatologia da ipertensione intracranica
Sindromi tumorali specifiche
(modificata da Ropper et al., 2009)

Sintomatologia da lesione focale o diffusa – Comprende in particolare: 1) ogni possibile segno e sintomo deficitario da lesione focale del SNC, motorio, sensitivo, sensoriale; 2) ogni tipo di alterazione cognitivo-comportamentale a carattere focale, ad es. un disturbo isolato delle funzioni simboliche, o diffuso, ad s. una sindrome di deterioramento mentale ingravescente; 3) alterazioni dello stato di coscienza, che possono variare dallo stupor alla letargia fino al coma, e 4) manifestazioni a carattere irritativo, quali la cefalea o le crisi epilettiche, che possono rappresentare anche il 50% dei segni d'esordio di un glioma o di un meningioma.

A questo proposito, va sottolineato che la cefalea può rapresentare il sintomo in assoluto più frequente, anche se spesso sottovalutato, a causa della sua aspecificità e scarsa capacità localizzatoria, dipendendo da una trazione locale o a distanza delle strutture algogene intracraniche (meningi e vasi) prodotta dal tumore. All'inizio, la cefalea ha solitamente un carattere diffuso e fluttuante, poi s'aggrava progressivamente fino a divenire sorda, tenace e subcontinua, con esacerbazioni negli spostamenti del capo, rimanendo anche a lungo priva di altri sintomi o segni d'ipertensione intracranica.

Sintomatologia da ipertensione intracranica – Esordisce con un'isolata cefalea ingravescente subcontinua, spesso ad insorgenza nottura e così intensa da risvegliare il soggetto e se questo è anziano, porre problemi di diagnosi differenziale nei confronti di una cefalea ipnica notturna, o più spesso mattutina, con netto peggioramento nelle manovre tipo Valsalva o nell'abbassamento del capo verso terra. Spesso coesistono nausea o vomito a digiuno, a getto ed a carattere esplosivo, ed altri sintomi meno frequenti, quali amaurosi fugace, vertigini accessuali ed acufeni. Il quadro si completa con il riscontro oftalmoscopico precoce di un papilledema bilaterale, destinato ad evolvere in assenza di immediata terapia in una progressiva perdita dell'acuità visiva fino alla cecità (scotoma cieco-centrale), e con la comparsa di segni focali di natura compressiva (deficit dei nervi cranici, specie del VI° nervo) o disturbi della coscienza.

Sindromi tumorali specifiche – Si presentano con quadri clinici patognomonici di un certo tipo di tumore, ad es. disturbi endocrini negli adenomi ipofisari secernenti, un'ipoacusia ingravescente nello schwannoma acustico, un disturbo campimetrico nei gliomi del n.ottico, che rimangono a lungo isolati, senza segni d'ipertensione intracranica, disturbi della coscienza e deficit neurologici focali deficitari o irritativi.

L'ipertensione intracranica può essere considerata sia una *conseguenza* diretta del tumore, di cui talvolta è il segno premonitore principale, sia una *causa* di complicanze particolarmente temibili, in particolare la formazione di ernie cerebrali o cerebellari, che impongono decisioni neurochirurgiche urgenti. A parte l'effetto massa esercitato dal tumore e dall'edema perilesionale che spesso l'accompagna, l'accrescimento di tumori anche di modeste dimensioni, ma situati in sedi strategiche, può bloccare le vie di deflusso liquorale (ad es. attraverso un forame di Monro o l'acquedotto di Silvio) o venoso (seno sagittale) causando drammatici quadri d'ipertensione intracranica acuta.

La comparsa e l'entità dell'ipertensione intracranica non dipendono però soltanto dalla sede, dimensioni o malignità della lesione, ma anche dalla *velocità* di accrescimento del tumore e dalla sua propensione edemigena. Lesioni benigne anche piccole (come ad es. i meningiomi) possono sviluppare nel tempo un edema peritumorale così importante da causare ipertensione intracranica; alternativamente, certe lesioni maligne scarsamente edemigene (come ad es. i gliomi) possono accrescersi così rapidamente da non permettere alcun tipo di compenso pressorio intracranico.

In sintesi, i la comparsa di una sindrome da ipertensione intracranica dipende essenzialmente dall'interazione di questi quattro fattori principali: 1) tipo di lesione più o meno edemigena; 2) volume e sede della lesione; 3) rapidità di accrescimento e 4) efficacia dei meccanismi di compenso.

In termini molto più generali, i tumori a sviluppo lento appaiono meglio tollerati di quelli a sviluppo rapido, ovviamente in rapporto alla sede e alle strutture limitrofe interessate, ed è soprattutto il loro esordio, spesso subdolo e graduale che orienta verso una patologia espansiva anziché cerebrovascolare, fatta eccezione per l'eventualità di un'improvvisa emorragia intratumorale.

Esami Diagnostici

Neuroradiologia (v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia)

La diagnostica strumentale nella patologia tumorale cerebrale utilizza varie metodiche neuroradiologiche. La TC e la RM hanno reso obsolete non poche tecniche neuroradiologiche usate in passato (ventricolografia, pneumoencefalografia), ma alcune di esse come la Rx-grafia diretta, la stratigrafia e la scintigrafia rivestono ancora un certo ruolo, peraltro limitato a casi molto particolari. In molti casi, per meglio definire i rapporti vascolari, è indicata l'angiografia cerebrale.

La RM con sequenze in diffusione e perfusione, la spettroscopia RM, la PET e la SPECT sono particolarmente utili per ottenere informazioni strutturali e metaboliche relative al del tessuto tumorale ed a quelli adiacenti e permettono di migliorare la sensibilità e la specificità della diagnostica per neuroimmagini al fine di stadiare la malattia neoplastica.

Altri esami paraclincici

Comprendono l'*esame del campo visivo* per i tumori in vicinanza del chiasma, l'*EEG* per lo studio ed il monitoraggio pre e post-operatorio delle crisi epilettiche, l'*audiometria* ed i *potenziali evocati uditivi* per i tumori dell'VIII nervo e dell'angolo ponto-cerebellare, lo *studio dell'assetto ormonale*, per i tumori della regione ipofisaria e l'*esame del liquor*, per ricercare cellule neoplastiche nel citosedimento e definire la diagnosi di linfoma o di metastasi.

La ricerca di particolari *markers* tumorali utili ai fini diagnostico-terapeutici alla pari della biopsia cerebrale rimane appannaggio di laboratori altamente specializzati (Van Meir et al., 2010).

Biopsia stereotassica (v. 1° Vol., Cap. 14 Indagini bioptiche in Neurologia)

Parallelamente ai progressi della neuroradiologia, anche la tecnica e le indicazioni della biopsia stereotassica hanno avuto negli ultimi anni notevole sviluppo. La metodica stereotassica consiste nell'applicare al cranio un sistema rigido di riferimento spaziale (un anello o un parallelepipedo) rispetto al quale è possibile definire tutti i punti dello spazio intracranico in maniera geometricamente perfetta secondo i tre assi cartesiani.

La collimazione tridimensionale del bersaglio visualizzato mediante TC o RM in rapporto al sistema di riferimento ("casco stereotassico") si presta non solo a biopsie istodiagnostiche mirate ogniqualvolta l'approccio chirurgico classico è ritenuto inopportuno o non strettamente necessario, o quando l'intervento è giudicato impossibile, ma è anche utile per un eventuale programmazione di un successivo trattamento radiochirurgico. La biopsia stereotassica, comunque, è da considerarsi una tecnica invasiva non esente da complicanze e non sempre risolutiva.

Prognosi

Decisivi ai fini prognostici sono i seguenti fattori: 1) la *localizzazione*, prognosticamente più favorevole nelle lesioni emisferiche; 2) l'*oncotipo* ed il *grading*; 3) l'età; 4) il quadro clinico, e 5) la possibilità di una chirurgia radicale.

In genere la sopravvivenza media per gli astrocitomi di basso grado è di circa 10 anni con un tasso di sopravvivenza a 5 anni nel 65% dei casi. Fa eccezione l'astrocitoma pilocitico, il cui tasso di guarigione può giungere fino al 100%. Nelle forme più anaplastiche il tasso di sopravvivenza a 5 anni scende al 30%. La sopravvivenza che ancor oggi si osserva nei glioblastomi e nelle metastasi cerebrali rimane ancora drammaticamente breve, valutandosi nell'ordine di 6-12 mesi.

La prognosi è nettamente migliore per i tumori extra-assiali (o extra-parenchimali), in cui va però considerata la possibilità di recidive in caso di exeresi subtotale o parziale.

Terapia

Comprende innanzi tutto il trattamento ablativo neurochirurgico, il cui scopo principale è eliminare il tumore o quanto meno minimizzare i suoi effetti compressivi, affiancato da un trattamento radiante e chemioterapico e da altre terapie mediche indispensabili per controllare l'ipertensione intracranica, le crisi epilettiche ed ogni altra complicanza connessa ad ogni singola situazione tumorale.

La grande complessità delle possibili scelte in questo campo ha portato alla formulazione di Linee Guida Europee per la diagnosi e la terapia dei tumori del SNC più frequenti (metastasi cerebrali: Soffietti et al., 2006; astrocitomi di basso grado: Soffietti at al., 2010).

Le attuali analisi molecolari offrono una speranza concreta di individuare specifici sottogruppi di gliomi e scegliere terapie mirate su ciascun genotipo ed evitare quindi terapie poco efficaci. Al momento, peraltro, l'analisi istopatologica rimane ancora il miglior mezzo diagnostico e prognostico a disposizione nonostante le sue molte limitazioni, ad es. l'incapacità di prevedere quali astrocitomi di grado II evolveranno verso forme anaplastiche.

Un obiettivo di grande attualità è l'identificazione della cascata degli eventi genetici coinvolti nella tra-

sformazione maligna e l'integrazione dei relativi dati con quelli diagnostico-molecolari per ottenere un profilo prognostico e attuare una terapia personalizzata ottimale per ogni singolo malato. La spettroscopia RM permette di identificare alcuni componenti chimici della neoplasia come ad es. la colina, il cui segnale si ritiene possa essere predittivo di malignità.

Molte speranze vengono riposte nell'applicazione di nuovi trattamenti chemioterapici, anti-angiogenetici, anti-enzimatici e nella terapia genica ed immunomodulante.

Terapia chirurgica

Nella grande maggioranza la terapia dei tumori cerebrali è chirurgica, anche se le sue indicazioni devono tener conto dell'età, dell'oncotipo, del quadro clinico e della sede e dimensioni della lesione (non necessariamente in questo ordine di importanza).

Entro questi limiti, la terapia chirurgica nei tumori cerebrali benigni prevede la loro resezione completa rispettando al massimo le aree cerebrali o le strutture vicine funzionalmente più importanti, quali ad es. l'area motoria, le aree del linguaggio e le arterie, vene e seni cerebrali. In casi particolari, l'approccio chirurgico può anche prevedere più tempi, utilizzando anche vie d'accesso differenti ed oggi dispone di sofisticati neuroendoscopi a fibra ottica che attraverso l'esplorazione mini-invasiva delle cavità ventricolari rendono possibili interventi mirati, e di strumentazioni laser ed ultrasoniche in continua evoluzione.

Il trattamento neurochirurgico dei gliomi maligni, in considerazione della loro prognosi infausta e della frequente impossibilità ad effettuarne una resezione completa a causa delle loro caratteristiche infiltranti, è spesso finalizzato al mantenimento di un'adeguata qualità di vita senza incidere sull'evoluzione naturale del tumore, nonostante l'approccio neurochirurgico possa essere sostenuto e potenziato da sofisticate tecniche di neuronavigazione basate su *imaging* intraoperatorio e mappaggio funzionale.

In queste situazioni le indicazioni chirurgiche rimangono in gran parte personalizzate, mirando soprattutto ad una riduzione volumetrica del tumore come tempo preparatorio ad una successiva radio e chemio-terapia, trattamenti che non eradicano il tumore ma ne migliorano decisamente la prognosi.

La crescente integrazione fra neurochirurgia ed oncologia ha aperto nuovi orizzonti alla terapia ai gliomi maligni. Alla tradizionale resezione chirurgica del tumore si affianca un crescente numero di strategie che mirano a colpire o a modificare l'espressione dei meccanismi molecolari che inizializzano o mantengono il fenotipo neoplastico o lo rendono farmaco- radiodio- ed immunoresistente.

Si configura pertanto una nano-neurochirurgia che prevede, a completamento degli attuali approcci terapeutici, anche sofisticate strategie bio-molecolari che trasformano la tradizionale figura del neurochirurgo in quella di ideale neuro-oncologo.

A sua disposizione esistono: 1) anticorpi specifici marcati con radioisotopi a scopo diagnostico o terapeutico; 2) l'immunoterapia con citochine; 3) l'iniezione intratumorale di linfociti autologhi di anticorpi diretti verso determinanti antigenici neoplastici; 4) speciali "bioreattori" o minipompe cellulari costituite da microcapsule contenenti cellule in grado di produrre particolari proteine); 5) l'uso di cellule staminali neurali e 6) la terapia genica.

Trattamento delle recidive – È altamente condizionato dalle caratteristiche biologiche del tumore (grado di malignità), dalla sua sede, dall'età e soprattutto dalle condizioni cliniche del soggetto in rapporto alle sue possibilità di recupero.

Trattamento delle metastasi – Le indicazioni chirurgiche delle metastasi sono legate non solo alle condizioni cliniche, ma anche all'età, alla presenza di metastasi extra-craniche ed alla possibilità di trattamento della lesione primitiva.

Prevenzione dell'idrocefalo – La possibilità di un idrocefalo ostruttivo da blocco delle vie liquorali è particolarmente frequente nei tumori in fossa cranica posteriore e, più in generale, nelle situazioni in cui non si prevede uno sblocco del deflusso liquorale dopo l'intervento. In queste situazioni è spesso richiesto un intervento preliminare di derivazione liquorale (ventricolo-peritoneale o ventricolo-atriale).

Radioterapia

È normalmente effettuata con irradiazione esterna (raggi X o gamma) che determina radiolisi di legami covalenti, praduzione di radicali liberi, e danno cellulare (specie del DNA). A seconda della dose, si produce una radionecrosi acuta accompagnata da edema, evento temibile se occorre in maniera massiva, o una morte cellulare per apoptosi che si sviluppa nel giro di giorni.

L'irradiazione dell'encefalo può essere effettuato in modo diffuso o focalizzato sulla lesione per minimizzare il danno da radiazioni sul tessuto sano attraversato, e solitamente completa il trattamento chirurgico o si sostituisce ad esso se questo è troppo rischioso o inutile.

Il danno tissutale comporta una risposta microgliale reattiva infiammatoria cronica con relativo risparmio degli elementi staminali normali e neoplastici, che sopravvivono mantenendo inalterate le proprie capacità replicative. L'irradiazione, quindi, alla pari della chemioterapia o alle strategie anti-angiogenetiche, non elimina alla radice il tumore, ma ne riduce notevol-

mente la massa distruggendo le cellule neoplasti che proliferanti originate dai precursori staminali neoplastici, come schematicamente illustrato nella Fig. 3.

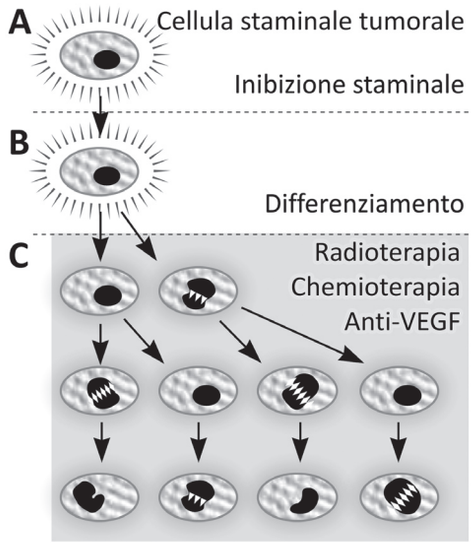


Fig. 3. Bersagli cellulari della radio-chemioterapia e della terapia anti-angiogenetica, la cui efficacia è limitata alle cellule proliferanti (C) derivate dagli elementi staminali tumorali (A-B). L'inibizione della replicazione di questi ultimi (A) o del loro differenziamento in progenitori tumorali (C) rimangono finora obiettivi sperimentali (modificata da Sell, 2006).

Gli effetti benefici, tuttavia, possono però essere gravati dall'eventuale occorrenza di effetti avversi, che includono - oltre ad un aumentato rischio oncogenetico - anche la possibilità di un declino cognitivo post-irradiazione simile al MCI *(Mild Cognitive Impairment)*, soprattutto in seguito a trattamento di aree vicine a quelle cruciali per la memoria, come la formazione ippocampale.

Lo stato infiammatorio post-irradiazione, infatti, impedisce ai progenitori *(transit amplifying cells)* derivamti dalle cellule staminali di essere adeguatamente stimolati da fattori di crescita quali il BDNF *(Brain Derived Neurothrophic Factor)* e produrre una sufficiente quantità di cellule differenziate neurogliali e neuronali capaci di sostituire quelle perdute.

Ciò spiega il notevole interesse sullo sviluppo di nuove strategie cito-radioprotettive (sul tessuto sano) e radiosensibilizzanti (sul tessuto neoplastico) applicabili al SNC, di nuovi farmaci capaci di ridurre la risposta infiammatoria microgliale (ad es. FANS come l'indometacina), di inibitori selettivi della c-Jun NH2-*terminal kinase* responsabile della cascata antiproliferativa-pro-apoptotica JNK-dipendente delle cellule staminali, e di stimolazioni cognitive in grado di potenziare i processi di neurogenesi.

Tumori particolarmente radiosensibili sono i gliomi, le metastasi, i linfomi, i pinealocitomi, gli adenomi ipofisari, i craniofaringiomi, i sarcomi ed i meningiomi maligni. Esistono innumerevoli tecniche di irradiazione del SNC, di cui saranno brevemente considerate solo le principali.

Radioterapia convenzionale frazionata – È solitamente raccomandata per lesioni di ampio volume o infiltranti, ove generalmente segue l'intervento, prolungandosi dopo la dimissione in un ciclo variabile di sedute, a seconda che sia scelto un ipo- o iperfrazionamento dell'irradiazione totale inizialmente prevista (usualmente RX), con dose totale fino ad un massimo di 50-60 Gy.

Radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) – Si basa sulla ricostruzione 3D del tumore per neuroimmagini (TC, RM, PET) e sulla sua irradiazione mediante un fascio di radiazioni focalizzate con tecniche di centraggio multiassiale erogate sul bersaglio con diverse incidenze.

Radioterapia ad intensità modulata (IMRT) – Richiede attrezzature avanzate per ora disponibili solo in pochi Centri che permettono, sulla scorta di immagini funzionali PET ed fMRI precedentemente acquisite, di modulare l'intensità delle radiazioni in modo da somministrarne dosi "disomogenee" sulle diverse parti della zona da trattare o anche d'irradiare bersagli ad elevata concavità, come ad es. quelli vicini alla base cranica o il midollo spinale.

Radioterapia dell'intero encefalo – Un recente trial EORTC[1] in fase III ha dimostrato che questa strategia, applicata dopo la chirurgia o radiochirurgia delle metastasi cerebrali riduce sia le recidive intracerebrali che la mortalità, senza però incidere sulla durata dell'autonomia funzionale dei soggetti (Kocher et al., 2011).

Radiochirurgia stereotassica (*Gamma Knife*) – Si basa su un sofisticato sistema di centraggio stereotassico che permette di concentrare fasci gamma provenienti da 201 sorgenti di [^{60}Co] (Ganz, 2010) o RX prodotti da un acceleratore lineare (LINAC) su bersagli di 10-25 mm ed erogare l'intera dose di energia radiante in un'unica seduta (20-60 minuti).

Permette di ridurre drasticamente o eliminare la massa tumorale, ponendosi come scelta alternativa alla chirurgia tradizionale nelle localizzazioni più critiche (ad es. gliomi del nervo ottico o del chiasma, schwannomi dell'VIII, etc.). Risulta più efficace nelle lesioni neoplastiche circoscritte o adiacenti a strutture cruciali per la sua elevata precisione, permettendo di risparmiare il parenchima sano circostante con basso margine d'errore.

[1] *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

Radioterapia interstiziale o brachiterapia – Si basa su un'irradiazione radioisotopica diretta della massa tumorale, o più spesso nella sede della sua asportazione, e trova applicazione nelle recidive, nelle metastasi e nei tumori cistici, più raramente in quelli solidi. Possono essere usati differenti radioisotopi (^{90}Y, ^{32}P, ^{131}I), inseriti a permanenza o applicati transitoriamente in situ (^{125}I) mediante cateteri a palloncino (*GliaSite RTS*).

Merita considerazione nelle recidive tumorali nei malati in buone condizioni generali, già irradiati o a rischio di danno neurologico da reintervento.

Adroterapia – Utilizza fasci di protoni o ioni elementari accelerati ad alta energia (specie carbonio) in grado di danneggiare direttamente il DNA nel tessuto bersaglio, ma con penetrazione più limitata rispetti ai raggi X o γ. È utile nei tumori relativamente superficiali (oculari).

BNCT *(Boron Neutron Capture Therapy)* – Si basa sulla cattura di neutroni epitermici (> 0.2 eV) da parte di boro-derivati fisiologici contenenti l'isotopo stabile [^{10}B] al posto del carbonio, iniettati i.v e captati dalla neoplasia (boro-fenilglicina o alanina (Kankaanranta et al. 2011; boro-protoporfirina IX, Callahan et al., 1999; El-Zaria et al., 2010).

L'impatto neutronico sul boro sviluppa particelle α (o ^{4}He) + atomi di ^{7}Li e radiazione γ locale con effetto citolitico entro un raggio di 6 µ dalla cellula neoplastica 4 volte maggiore rispetto ai raggi X o γ.

Il vantaggio principale della BNCT consiste nel risparmiare le cellule sane e distruggere selettivamente quelle neoplastiche captanti il boro-derivato, indipendentemente dalla loro fase replicativa e dal tasso di ossigenazione e T° del tessuto.

La terapia BNCT è risultata assai promettente nel trattamento dei gliomi maligni, ma rimane riservata a pochi Centri al mondo.

Chemioterapia

È generalmente utilizzata come trattamento complementare all'intervento chirurgico ed alla radioterapia, e trova applicazione soprattutto nei gliomi di alto grado, nel medulloblastoma, nelle metastasi e nei linfomi. A parte la loro efficacia sui differenti tumori, sono soprattutto le rispettive caratteristiche fisico-chimiche dei chemioterapici, e soprattutto la biodisponibilità all'interno del SNC, legata alla loro permeabilità attraverso la barriera ematoencefalica (liposolubilità), a determinarne le possibili vie di somministrazione: per via sistemica (orale, i.v.) o direttamente all'interno del SNC (Raizer, 2010).

In questo secondo caso sono disponibili varie strategie:

1. *chemioterapia interstiziale,* mediante immissione di antiblastici nella cavità chirurgica tramite micropompe o per diffusione da wafer polimerici (Gliadel);
2. *chemioterapia intratecale,* con introduzione del chemioterapico direttamente nel liquor (tipicamente metotrexate, specie nelle leucemie);
3. *chemioterapia intra-arteriosa,* con alte concentrazioni di chemioterapico iniettate tramite posizionamento di sottili cateteri nelle arterie afferenti al tumore:
4. *chemioterapia a convezione potenziata,* tramite minicatetere posizionato nella sede tumorale.

Temozolomide – È un agente alchilante approvato per uso nell'astrocitoma anaplastico dell'adulto non responsivo ad altri trattamenti e costituisce il trattamento di prima scelta nel glioblastoma multiforme, da iniziare con la radioterapia anche per le sue proprietà radiosensibilizzanti, e da proseguire successivamente con dosi mensili p.o. La sua efficacia è massima nei soggetti dotati di specifico genotipo, ed i suoi effetti avversi sono relativamente modesti, includendo costipazione, nausea, vomito, fatica e cefalea.

Carmustina (BCNU) – Ha rappresentato a lungo l'agente alchilante standard per la chemioterapia sistemica di molti tipi di tumori cerebrali, in particolare il glioblastoma, il medulloblastoma e l'astrocitoma. Viene usualmente somministrato i.v. o localmente nella cavità chirurgica. Per via i.v. è gravato da numerosi effetti avversi che includono nausea e vomito, fatica, dispnea causata da fibrosi polmonare, e mielosoppressione, ma anche per via locale può comportare crisi epilettiche, edema cerebrale ed aumentato rischio di infezioni.

Regime PCV – L'acronimo PCV indica una poli-chemioterapia usata negli oligodendrogliomi ed oligoastrocitomi misti basata sull'associazione di *procarbazina* e *lomustina* (CCNU) p.o. con *vincristina* (i.m. o i.v.), i cui effetti avversi gastrointestinali ed ematologici sono simili a quelli precedenti, a cui si aggiunge il rischio - causato dall'azione anti-MAO della procarbazina - di gravi crisi ipertensive per ingestione di cibi ricchi in tiramina.

Platino-derivati – Il cisplatino ed il carboplatino sono chemioterapici standard i.v. talvolta usati anche per trattare i gliomi, il medulloblastoma ed altre neoplasie cerebrali. Oltre agli effetti avversi di cui sopra causano alopecia e neuropatie periferiche.

Altri chemioterapici – Riguardano molti farmaci normalmente usati per la cura di altri tumori, ed in particolare il *tamoxifen* ed il *paclitaxel*, usati nelle neoplasie mammarie, il *topotecan*, usato nel carcinoma ovarico e polmonare, il *vorinostat*, approvato per il linfoma cutaneo a T-linfociti, e l'*irinotecan*, studiato per trattamenti di combinazione.

Altre strategie farmacologiche – Ancora a livello sperimentale, mirano ad inibire l'angiogenesi neoplastica mediante farmaci antagonisti recettoriali anti-VEGF

o manipolazione dei meccanismi post-traslazionali iRNA-dipendenti della produzione di VEGF, a bloccare l'attività NF-κB, ed a inibire i sistemi di esportazione xenobiotica responsabili della farmacoresistenza umana, costituiti da 7 sottofamiglie dei trasportatori ABC (*ATP Binding Cassette*), comprendenti la P-glicoproteina (P-gp, ABC1), le proteine MRP_{1-6} (*Multidrug Resistance Protein* ABC-C_{1-6}) e la BCRP (*breast Cancer Resistant Protein),* e dal trasportatore non-ABC1 RLIP76 espresso nell'encefalo.

Questi trasportatori, altamente espressi dalle cellule staminali e dai progenitori cancerosi, permettono agli elementi anaplastici di sopravvivere a dosi chemioterapiche letali per le cellule più differenziate.

Gli inibitori selettivi della P-gp/MRP1, alcuni usati come marker diagnostici (PET: [11C]-verapamil; SPECT: [99Tc]-MIBI), non hanno finora trovato concreta applicabilità terapeutica (Colabufo et al., 2010).

Al contrario, l'applicazione continua allo scalpo di radiofrequenze (200 Kz) potenzia l'azione della temozolomide nel glioblastoma ed aumenta significativamente la sopravvivenza globale e libera da progressione nei soggetti trattati (Stupp et al., 2017).

Immunoterapia

L'identificazione da parte del sistema autoimmune delle cellule entrate in un'abnorme fase replicativa e la loro distruzione linfocitaria T-NK o IgG mediata sono notoriamente vanificate dalla capacità difensiva delle neoplasie più maligne ed aggressive, come i glioblastomi e medulloblastomi di grado più alto (II-IV), dotate anche di chemio-radio resistenza.

Le strategie applicate per aggirare questo problema hanno finora compreso: 1) radio-immunoterapia locale con [131I]-IgG dirette verso molecole di adesione secrete dal tumore (ad es. tenascina) eluite direttamente nella cavità post-operatoira ; 2) uso di linfociti NK *(Natural Killer)* (Castriconi et al. 2009) o cellule dendritiche (Van Meir et al., 2010) sensibilizzate verso antigeni specifici estratti dalla massa tumorale o linfociti T geneticamente modificati, esprimenti recettori CAR *(Chimeric Antigen Receptor)* (progetto EURE-CART, Locatelli e Quintarelli, 2018).

Terapia genica

Del tutto sperimentale, mira ad inserire artificialmente nelle cellule tumorali geni o frammenti di geni capaci di esercitare un'azione *citotossica*, con distruzione della cellula, o un'azione *ristorativa*, con ripristino di una funzione persa o sostituzione con una nuova.

Questa strategia è teoricamente superiore alla somministrazione degli agenti antineoplastici perché potrebbe permettere ad ogni cellula di esprimere spontaneamente "proteine terapeutiche" che per via ematica non riuscirebbero ad oltrepassare la barriera ematoencefalica e raggiungere il loro bersaglio. Inoltre, l'iniezione intraparenchimale diretta di vettori retrovirali o non virali del gene o di un suo frammento permetterebbero di limitarne l'espressione alle sole regioni cerebrali dove essa è richiesta, mentre l'iniezione del vettore nel liquor ne permetterebbe un'espressione diffusa all'intero SNC.

La terapia genica offre anche la possibilità di modificare la trascrizione genica limitatamente alle cellule di certi tipi di tessuto e non di altri tramite adeguati promotori tessuto-specifici (allungamenti del DNA situati immediatamente prima dei geni), o intervenire anche più a valle nella cascata codificante, a livello traslazionale e post-traslazionale mediante l'uso di siRNA (*Small Interfering RNA*) o di *miRNA* (Broderick e Zamore, 2011).

Nonostante le attraenti prospettive delle manipolazioni genomiche e post-genomiche, lo sviluppo della terapia genica incontra delle notevoli difficoltà legate alla potenziale tossicità sulle cellule normali, alla risposta immunitaria verso i vettori che limita l'efficacia di somministrazioni ripetute, alla scarsità di bersagli delle cellule neoplastiche nonché alla difficoltà per i vettori o per frammenti nucleici di raggiungere le cellule neoplastiche a concentrazioni utili.

Altre Terapie mediche

Comprende il trattamento farmacologico dell'ipertensione intracranica e dell'edema cerebrale, delle crisi epilettiche, la chemioterapia e l'antibioterapia per la prevenzione e cura delle complicanze infettive.

Terapia antiedemigena – Si basa sull'uso di desametasone i.m. a dosi elevate (8-16 mg/dì sotto gastroprotezione), mannitolo (18%) o glicerolo (5%) i.v. e diuretici (furosemide, 25-75 mg/die, o acetazolamide)

Terapia antiepilettica – L'uso dei farmaci antiepilettici è richiesto anche solo dopo una singola crisi epilettica (poiché se ne conosce la causa) o quando esistano fondati motivi per temerne l'insorgenza, secondo le stesse indicazioni precauzioni che si adottano per i soggetti senza lesione cerebrale.

Terapia endocrina – È richiesta nel trattamento delle varie disendocrinopatie connesse ai tumori ormonosecernenti (v. oltre)

Terapia antibiotica – È usata in fase perioperatoria e per il trattamento delle complicanze settiche.

In conclusione, la terapia dei tumori cerebrali allo stato attuale rimane essenzialmente basata sulla loro asportazione chirurgica e su terapie non chirugiche specifiche come la radioterapia e la chemioterapia, oltre che su trattamenti volti a controllare l'edema cerebrale e la conseguente ipertensione intracranica, oltre a combattere le eventuali complicanze infettive postoperatorie.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione dei tumori del sistema nervoso ha avuto due evoluzioni pressoché parallele.

La prima inizia con il sistema elaborato da Daumas-Duport (1988) noto anche come *"St. Anne-Mayo System",* eminentemente basato su criteri istopatologici correlati a quattro gradi di malignità clinica (il cosiddetto *grading o labeling index*) in base alla presenza/coesistenza di quattro diversi parametri istopatologici (Tab. 3 A) e la sede tumorale per grandi aree (Tab. 3 B). Il *grading* ottenuto in tal modo si è dimostrato prognosticamente molto utile e altamente riproducibile.

La seconda classificazione fu proposta nel 1993 da WHO *(World Health Organisation)*/IARC *(International Agency for Reserach on Cancer)* per offrire una nomenclatura nosografica di riferimento internazionale basata sulla codifica dei cancri umani secondo codici morfo-istopatologici ICD-O *(International Classification of Diseases for Oncology)* e su corrispondenti 4 livelli di gravità biologica (0-3, Tab. 3).

Tabella 3. *Grading* e sedi dei tumori del sistema nervoso.

St. Anne-Mayo System		**WHO-IARC ICD-O**
Grado	N° parametri	Grado
I	0	/0: tumore benigno
II	1	/1: non specificato, *borderline* o incerto
III	2	/2: carcinoma in situ e neoplasia intraepiteliale grado III
IV	3-4	/3: tumore maligno
A. Parametri: atipie nucleari, mitosi, proliferazione endoteliocapillare, necrosi.		
B. Sedi tumorali principali: volta cranica; base cranica; angolo ponto-cerebellare; regione sovra-tentoriale; regione sotto-tentoriale; intraventrivolare; paraventricolare.		

Quest'ultima ebbe nel 2007 un primo importante aggiornamento inclusivo di criteri immunocitochimici, e nel 2016 un secondo, includente importanti criteri genetici, riportato nella Tab. 4 (Louis et al., 2016).

Nonostante il *grading* di entrambe le classificazioni si basi su quattro livelli, questi sono soprattutto clinici *(St. Anne-Mayo System: I-IV)* o biologici (WHO-IARC, 0-3), e quindi, ove possibile non sempre equivalenti fra loro, eccettuate le neoplasie più benigne o quelle più aggressive e clinicamente maligne.

Oltre alla classificazionie WHO 2007 basata su un grading di malignità dei tumori del SNC da I a IV, ne esiste un'altra dell'ICD-O che contempla tre livelli numerici (0 = benigno, 1/1* boderline/soggetto a variazioni, 3/3* = maligno/soggetto a variazioni), non sempre corrispondenti ai precedenti; entrambi i grading sono riportati nella Tab. 4. Nell'ultimo aggiornamento del 2007 non risultano alcuni tumori (es: Adenomi, Dermoidi, Epidermidi, Cordomi) in quanto classificati altrove ma comunque presenti nel testo.

La parte successiva è dedicata all'esposizione degli aspetti clinici fondamentali per una conoscenza di base dei tumori cerebrali più frequenti dal punto di vista istologico (gliomi, meningiomi, tumori intraventricolari, adenomi ipofisari, schwannomi e metastasi), o caratteristici per la sede d'insorgenza.

Collegamento con il Cap. Neuroradiologia del 1° Volume – Sul piano iconografico neuroradiologico TC ed RM, il lettore è invitato ad integrare le figure riportate del presente Capitolo con quelle illustrate nel 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia, rispettivamente nelle sezioni "Neoplasie cerebrali" e "Tumori della colonna vertebrale e del midollo".

TUMORI NEUROEPITELIALI O GLIOMI

Sono inclusi in questa categoria i tumori che originano da cellule di origine gliale, solitamente gliomi, ed includono tumori originati dagli *astrociti* (in ordine crescente di malignità: di grado I-II, o astrocitomi; di grado III, o astrocitomi anaplastici; di grado IV, o glioblastomi), dagli *oligodendrociti* (oligodendrogliomi), dagli *ependimociti* (ependimomi), dalla *microglia*, dall'*epitelio dei plessi corioidei* e dai *pinealociti*, nonché tumori scarsamente differenziati-embrionali e neuronali.

I più tipici e frequenti sono i gliomi, specie quelli di origine astrocitaria; seguono gli oligodendrogliomi, gli ependimomi ed i gliomi misti.

Da considerarsi a parte sono l'astrocitoma del nervo ottico, il glioma ipotalamico e l'astrocitoma del tronco, che si riscontrano prevalentemente in età pediatrica. Anche se i gliomi non metastatizzano, la loro disseminazione nel SNC è sempre possibile.

Epidemiologia

Negli Stati Uniti si calcola un'incidenza complessiva su tutta la popolazione di 18.000 casi di tumori cerebrali primitivi maligni, di cui il 77% sono gliomi, e di 13.000 decessi all'anno. I gliomi rappresentano quindi i tumori cerebrali primitivi più frequenti e sono caratterizzati, pur avendo una comune origine neuroepiteliale, da una grande diversità istotipica che ne influenza fortemente la prognosi. Infatti, mentre la sopravvivenza dei tumori di grado I può giungere fino a circa 10 anni ed in non pochi casi anche oltre, nelle forme più aggressive di grado IV la sopravvivenza è solitamente inferiore ad un anno, talvolta anche solo di pochi mesi.

Tabella 4. Classificazione WHO-IARC 2016 dei tumori del SNC.

Tumori astrocitari e oligodendrocitari diffusi	ICD-O3			ICD-O3	
Astrocitoma diffuso, IDH-mutante	9400/3	II	Ganglioglioma anaplastico	9505/3	III
Astroc***i***toma gemistocitico, IDH-mutante	9411/3		Gangliocitoma cerebellare displastico (malattia di Lhermitte-Duclos)	9493/0	I
Astrocitoma diffuso, IDH-wildtype	*9400/3*				
Astrocitoma diffuso, NOS	9400/3		Astrocitoma desmoplastico infantile e ganglioglioma	9493/0	I
Astrocitoma anaplastico, IDH-mutante	9401/3	III	Tumore glioneuronale papillare	9509/1	I
Astrocitoma anaplastico, IDH-wildtype	*9401/3*		Tumore glioneuronale *rosette-forming*	9509/1	I
Astrocitoma anaplastico, NOS	9401/3		*Tumore glioneuronale leptomeningeo diffuso*		
Glioblastoma, IDH-*wildtype*	9440/3	IV	Neurocitoma centrale	9506/1	II
Glioblastoma a cellule giganti	9441/3		Neurocitoma extraventricolare	9506/1	II
Gliosarcoma	9442/3		Liponeurocitoma cerebellare	9506/1	II
Glioblastoma epitelioide	9440/3		Paraganglioma	8693/1	
Glioblastoma, IDH-mutante	9445/3*	IV	**Tumori della regione pineale**		I
Glioblastoma, NOS	9440/3		Pineocitoma	9361/1	II-III
Glioma mediano diffuse, H3 K27M-mutante	9385/3*	IV	Tumore pineale parenchimale a differenziazione intermedia	9362/3	
Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q co-deleti	9450/3	II			
			Pineoblastoma	9362/3	IV
Oligodendroglioma, NOS	9450/3		Tumore papillare della regione pineale	9395/3	II-III
Oligodendroglioma anaplastico, IDH-mutante e 1p/19q co-deleti	9451/3	III	**Tumori embrionali**		
			Medulloblastomi, geneticamente definiti		IV
Oligodendroglioma anaplastico, NOS	*9451/3*		Medulloblastoma, WNT-attivato	9475/3*	IV
Oligoastrocytoma, NOS	*9382/3*		Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-mutante	9476/3*	IV
Oligoastrocytoma anaplastic, NOS	*9382/3*		Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-*wild type*	9471/3*	IV
Altri tumori astrocitari			Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*	IV
Astrocitoma pilocitico	9421/1	I	*Medulloblastoma, gruppo 3*		
Astroc***i***toma ***p***ilomixoide	9425/3		*Medulloblastoma, gruppo 4*		
Astrocitoma subependimale a cellule giganti	9384/1	I	Medulloblastomi, istologicamente definiti		IV
Xantoastrocitoma pleomorfico	9424/3	II	Medulloblastoma, classico	9470/3	IV
Xantoastrocitoma pleomorfico anaplastico	9424/3	III	Medulloblastoma, desmoplastico/nodulare	9471/3	IV
Tumori ependimali			Medulloblastoma con nodularità estensiva	9471/3	IV
Subependimoma	9383/1	I	Medulloblastoma, a grandi cellule/ anaplastico	9474/3	IV
Ependimoma mixopapillare	9394/1	I	Medulloblastoma, NOS	9470/3	IV
Ependimoma	9391/3	II	Tumore embrionale con rosette multistrato, C19MC-alterato	9478/3*	
Ependimoma papillare	9393/3				
Ependimoma a cellule chiare	9391/3		Tumore embrionale con rosette multistrato, NOS	*9478/3*	IV
Ependimoma tanicitico	9391/3		Medulloepitelioma	9501/3	IV
Ependimoma, RELA *fusion*-positivo	9396/3*	II-III	Neuroblastoma del SNC	9500/3	
Ependimoma anaplastico	9392/3		Ganglioneuroblastoma del SNC	9490/3	
Altri gliomi			Tumore embrionale del SNC, NOS	9473/3	IV
Glioma cordoide del terzo ventricolo	9444/1	II	Tumore teratoide/rabdoide atipico	9508/3	IV
Glioma angiocentrico	9431/1	I	Tumore embrionale del SNC con caratteristiche rabdoidi	9508/3	IV
Astroblastoma	9430/3				
Tumori dei plessi corioidei			**Tumori dei nervi cranici e paraspinali**		
Papilloma dei plessi corioidei	9390/0	I	Schwannoma	9560/0	I
Papilloma atipico dei plessi corioidei	9390/1	II	Schwannoma cellulare	9560/0	
Carcinoma dei plessi corioidei	9390/3	III	Schwannoma plessiforme	9560/0	
Tumori neuronali e neuronali-gliali misti			Schwannoma melanotico	9560/1	
Tumore neuroepiteliale disembrioplastico	9413/0	I	Neurofibroma	9540/0	I
Gangliocitoma	9492/0	I	Neurofibroma atipico	9540/0	
Ganglioglioma	9505/1	I	Neurofibroma plessiforme	9550/0	

CONTINUA TABELLA 4

Tumore ibrido della guaina nervosa	9540/3		Rabdomiosarcoma	8900/3	
Tumore maligno della guaina neuroperiferica		I-III-IV	Condroma	9220/0	
MPNST epitelioide	9540/3		Condrosarcoma	9220/3	
MPNST con differenziazione perineurale	9540/3		Osteoma	9180/0	
Meningiomi	9530/0		Osteocondroma	9210/0	
Meningioma		I	Osteosarcoma	9180/3	
Meningioma meningoteliale	9531/0		**Tumori melanocitici**		
Meningioma fibroso	9532/0		Melanocitosi meningea	8728/0	
Meningioma transizionale	9537/0		Melanocitoma meningeo	8728/1	
Meningioma psammomatoso	9533/0		Melanomatosi meningea	8728/3	
Meningioma angiomatoso	9534/0		**Linfomi**		
Meningioma microcistico	9530/0		Linfoma B-*cell* esteso e diffuso del SNC	9680/3	
Meningioma secretivo	9530/0		Linfomi del SNC associati a mmunodeficienza,		
Meningioma linfoplasmacitico	9530/0		B-cell esteso diffuso correlati a AIDS		
Meningioma metaplastico	9530/0		esteso diffuso EBV-positivo, NOS		
Meningioma cordoide	9538/1		Granulomatosi linfomatoide	9766/1	
Meningioma a cellule chiare	9538/1		Linfoma B-*cell* intravascolare esteso	9712/3	
Meningioma atipico	9539/1	II	Linfomi a basso grado B, T e NK/T-cell del SNC,	9714/3	
Meningioma papillare	9538/3		anaplastico a grandi cellule, ALK-positivo		
Meningioma rabdoide	9538/3		Linfoma anaplastico a grandi cellule, ALK-negativo	9702/3	
Meningioma anaplastico (maligno)	9530/3	III	Linfoma MALT della dura	9699/3	
Tumori mesenchimali, non meningoteliali	8815/0		**Tumori Istiocitari**		
Tumori fibrosi solitari/emangiopericitoma**		I-II-III	Istiocitosi con cellule di Langerhans	9751/3	
Grado 1			Malattia di Erdheim-Chester	9750/1	
Grado 2	8815/1		Malattia di Rosai-Dorfman	9755/3	
Grado 3	8815/3		Xantogranuloma giovanile		
Emangioblastoma	9161/1	I	Sarcoma istiocitario		
Emangioma	9120/0		**Tumori a cellule germinali**		
Emangioendoteliona epitelioide	9133/3		Germinoma	9064/3	
Angiosarcoma	9120/3		Carcinoma embrionale	9070/3	
Sarcoma di Kaposi	9140/3		Tumore del sacco vitellino	9071/3	
Sarcoma di Ewing/PNET	9364/3		Coriocarcinoma	9100/3	
Lipoma	8850/0		Teratoma	9080/1	
Angiolipoma	8861/0		Teratoma maturo	9080/0	
ibernoma	8880/0		Teratoma immaturo	9080/3	
Liposarcoma	8850/3		Teratoma a trasformazione maligna	9084/3	
Fibromatosi di tipo desmoide	8821/1		Tumore con cellule germinali miste	9085/3	
Miofibroblastoma	8825/0		Teratoma	9080/1	
Tumore miofibroblastici inflammatorio	8825/1		**Tumori della regione sellare**		I
Istiocitoma fibroso benigno	8830/0		Craniofaringioma	9350/1	I
Fibrosarcoma	8810/3		Craniofaringioma adamantinomatoso	9351/1	
Sarcoma pleiomoriico indifferenziato/ Istiocitoma fibroso maligno	8802/3		Craniofaringioma papillare	9352/1	
			Tumore a cellule granulari della regione sellare	9582/0	I
Leiomioma	8890/0		Pituicitoma	9432/1	I
Leiomiosarcoma	8890/3		Oncocitoma a cellule fusate	8290/0	I
Rabdomioma	8900/0		**Tumori metastatici**		

Grading I-IV riportato solo per le neoplasie più importanti. *= in corso di precisazione.
ALK= *Anaplastic Lymphoma Kinase*; EBV= Epstein-Barr Virus; IDH= Isocitrato deidrogenasi; MALT= *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (capsasi per la translocazione di NF-KB); MPNST= *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor*; NOS= *Not Otherwise Specified*; PNET: *Primitive Neuro Ectodermal Tumours*; RELA: *REL-Associated protein p65* (formazione dell'eterodimero NF-κB); SHH= *Sonic HedgeHog* (proteina induttiva embriogenetica); TP53= *Tumor Protein 53*; WNT= *WiNgless-Type* (proteine di segnale). Adattata da WHO-IARC, Louis et al., 2016)

Patogenesi

È rimasta finora elusiva. L'ipotesi iniziale di una trasformazione neoplastica di cellule gliali completamente differenziate non solo non è mai stata adeguatamente confermata, ma recentemente addirittura messa in discussione. L'unica causa documentata di gliomi è la terapia radiante ad alti dosaggi, analogamente alla chemioterapia ad alte dosi effettuata per altre neoplasie. È anche assai probabile che esistano fattori genetici predisponenti, capaci di aumentare il rischio di gliomi.

Sintomatologia generale

Cefalea, crisi epilettiche, disturbi cognitivi e deficit motori sono i sintomi più frequenti, con percentuali che vanno dal 40% al 70%. Tra questi prevale la cefalea (>70%), che si presenta come sintomo iniziale prevalentemente mattutino nel 40% dei glioblastomi multiformi (GBM) e nel 35% degli astrocitomi. Le crisi epilettiche possono essere in pari misura generalizzate o focali di vario tipo, e nell'astrocitoma di grado I precedere anche di molto tempo la diagnosi: quest'eventualità, che rispetto ad passato viene oggi particolarmente sottolineata, richiede un periodico controllo RM anche nei soggetti che alla prima diagnosi di epilessia presentano neuroimmagini normali (Khan et al., 2011).

Neuroimmagini

L'RX-grafia standard del cranio è d'importanza molto limitata, ed al massimo dimostra reperti aspecifici di ipertensione intracranica (erosione ossea, erosione del *dorsum sellae,* etc.) o di spostamento della linea mediana, con indice di positività non > 17%.

La TC encefalica può dimostrare una lesione di aspetto ipodenso, iperdenso o misto, solitamente più evidente dopo m.d.c. La RM è più sensibile e specifica soprattutto nei gliomi di basso grado ipodensi e senza effetto massa. Le immagini tipiche sono ipointense in T1 ed iperintense in T2. La distinzione tra edema e tumore, spesso difficile nelle sequenze standard, è agevolata dall'iperintensità che assume la massa tumorale dopo m.d.c. Le aree cistiche o pseudocistiche sono evidenziabili per il loro aspetto rotondeggiante che risalta come segnale ipointenso in T1 ed iperintenso in T2.

L'angiografia è ormai limitata ai pochi casi in cui va definita più accuratamente l'anatomia vascolare. Tipico del glioblastoma è l'aspetto "ipervascolarizzato", con larghi vasi afferenti e rapidi *shunt* artero-venosi. Rispetto alle malformazioni vascolari artero-venose (MAV), il calibro dei vasi è più irregolare e la distribuzione è più rada. La PET è utile soprattutto per dimostrare la presenza di recidive, caratterizzate da un aumento focale di metabolismo (e per differenziare la lesione neoplastica da una radionecrosi post-irradiazione).

Terapia

Il trattamento è di solito chirurgico e per definizione non radicale. Le neuroimmagini TC ed RM, la microchirurgia e l'intervento in neuronavigazione hanno ridotto la morbilità e la mortalità peri-operatoria dagli anni '70 in poi, ma altrettanto non può dirsi per la prognosi. La mortalità operatoria raggiunge il 3% circa.

Radioterapia – Nelle forme maligne aumenta il tempo di sopravvivenza. Nel glioblastoma, ad es., la sopravvivenza post-operatoria media di 4 mesi si allunga a 9.2 mesi con l'irradiazione, e a due anni di distanza l'11% di sopravvivenza degli irradiati si contrappone al più modesto 3% dei non irradiati.

Poiché l'efficacia della radioterapia si riduce nei tessuti ipossici come quelli neoplastici, ed aumenta fino a tre volte nei tessuti ben ossigenati ed in proporzione alla temperatura, appare evidente l'opportunità di aumentare artificialmente il tasso di O_2 nel tumore e ridurlo nei tessuti circostanti, o di elevare la temperatura del tessuto neoplastico, anche se entrambe le strategie sono ad uno stadio relativamente sperimentale.

Chemioterapia – Sebbene in passato abbia avuto scarsa applicazione, l'attuale la disponibilità di nuovi chemioterapici efficaci sulle neoplasie cerebrali dotati di buona *compliance* come la temozolomide ne ha ampliato le indicazioni.

Malignità e recidive – Circa il 33% degli astrocitomi di grado I ed il 50% di quelli di grado II si trasformano in glioblastomi, e le recidive già al primo episodio dimostrano una maggiore malignità della neoplasia iniziale in circa 2/3 degli astrocitomi.

I tumori ricorrenti meritano il reintervento quando sono di bassa malignità, si manifestano a distanza di molto tempo dal primo intervento e interessano soggetti giovani in buone condizioni neurologiche. La sede della neoplasia è da tenere comunque in considerazione. L'intervento particolarmente aggressivo con le recidive prolunga del tempo di sopravvivenza anche per i glioblastomi di circa 4 mesi e mezzo, anche se molto dipende dalle condizioni preoperatorie. La radioterapia o la chemioterapia interstiziale sono l'alternativa di scelta nelle recidive di tumori maligni che abbiano già ricevuto un trattamento chirurgico e radiante adeguato.

Classificazione dei gliomi

Il problema più delicato è costituito dalla corretta differenziazione delle forme a basso grado di malignità clinica (grado I-II) da quelle più maligne (grado III-IV) e quindi della definizione di criteri terapeutici e prognostici affidabili.

Una classificazione semplificata dei tumori neuroepiteliali è presentata nella Tab. 5.

Tabella 5. Classificazione semplificata dei tumori neuroepiteliali.

Gliomi a basso grado di malignità
• Astrocitoma (propriamente detto), Astrocitoma pilocitico
• Oligodendroglioma, Oligoastrocitoma
• Ependimoma
• Papilloma del plesso corioideo
• Pineocitoma
Gliomi maligni
• Forme anaplastiche dei tumori precedenti (WHO gradi III- IV)
• Glioblastoma

Forme più rare – Comprendono l'astroblastoma, l'astrocitoma a cellule subependimali giganti, la gliomatosi cerebrale, il medulloepitelioma, lo spongioblastoma polare primitivo, il gangliocitoma, il ganglioglioma ed il neuroblastoma.

GLIOMI A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ (GRADO I-II)

Rappresentano la maggior parte dei tumori primitivi (15-35%) e teoricamente comprendono tutti i tumori gliali che al momento della diagnosi iniziale non presentano caratteristiche di malignità.

Comprendono astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimomi, astrocitomi pilocitici, gliomi del nervo ottico (soprattutto in relazione a neurofibromatosi), astrocitomi subependimali (associati a sclerosi tuberosa), gangliogliomi.

La sede della lesione è un fattore clinico-prognostico determinante. Trattandosi di lesioni a lento accrescimento, le crisi epilettiche possono rappresentarne anche per lungo tempo l'unico sintomo, soprattutto nei tumori a sede temporale e frontale, e precedere anche di molti anni la diagnosi, o comunque l'insorgenza di segni cerebrali focali o da ipertensione intracranica.

La diagnosi si basa sullo studio RM e sulla biopsia stereo- tassica che può a volte essere erronea se il tumore contiene aree a differente grado di malignità.

Considerata la bassa attività proliferativa di questi gliomi, il trattamento è spesso conservativo e l'intervento chirurgico è motivato solo dall'incremento volumetrico o da un peggioramento clinico, senza peraltro risultare risolutivo.

Molti gliomi a basso grado di malignità virano verso l'invasività o vera e propria malignità (10-50% a seconda delle casistiche) e non sempre risultano inizialmente circoscritti ed integralmente asportabili, limitando l'impatto della terapia neurochirurgica e rendendo necessaria una strategia di aggressione multimodale al tumore. Alcune forme di gliomi a basso grado di malignità possono considerarsi lesioni amartomatose con bassa tendenza alla crescita ed alla trasformazione maligna. Pertanto, l'accurata diagnosi istopatologica è considerata cruciale sia a scopo prognostico, sia per la scelta dell'approccio terapeutico più idoneo.

Il ruolo della radioterapia frazionata e della radiochirurgia nei gliomi a basso grado di malignità, di cui è stata riportata una certa efficacia, rimane ancora controverso ed in attesa di essere meglio precisato in futuro. In assenza di segni di anaplasia, la chemioterapia non è consigliata, mentre sono stati proposti protocolli sperimentali basati su brachiterapia interstiziale, immunoterapia ed ipertermia che devono ancora essere validati.

Astrocitomi

Sono relativamente frequenti costituendo il 5-15% dei tumori intracranici ed il 30% circa dei gliomi, risultando secondi solo al glioblastoma. Il picco di massima incidenza è compreso fra la III-IV decade di vita, e la sede preferenziale nell'adulto è emisferica (sopratentoriale). Anche se è ancora usata la suddivisione degli astrocitomi in forme fibrillari, protoplasmatiche, gemistocitiche e miste, si ritiene che derivino tutte da uno stesso precursore cellulare con capacità a differenziarsi in senso neuronale o gliale. Generalmente si presentano come lesioni relativamente omogenee ma infiltranti (Fig. 4 A), specie le forme anaplastiche ad evoluzione più rapida e prognosi peggiore (Fig. 4 B).

In media la durata dei sintomi è di 21 mesi per quelli di grado I e si dimezza per quelli di grado II. I sintomi più frequenti sono nell'ordine rappresentati da crisi epilettiche, cefalea, deficit focali e segni d'ipertensione intracranica. Si tratta comunque di tumori infiltranti che tendono sempre a recidivare. Solitamente l'accrescimento è lento permettendo in molti casi (in relazione ai vari fattori prognostici) di porre indicazione chirurgica differita, ma in ogni momento della storia della malattia è possibile la progressione verso l'anaplasia e quindi un quadro clinico anche rapidamente ingravescente.

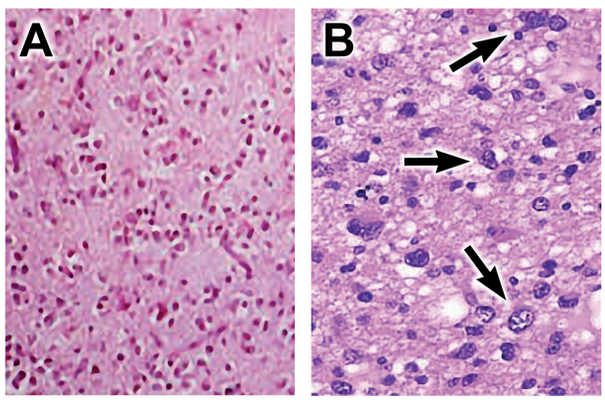


Fig. 4. Nell'astrocitoma di basso grado (A) si nota una cellularità di media densità con lievi atipie cellulari e cellule gemistocitiche, mentre nell'astrocitoma di grado IV (B) si rileva una cellularità a media densità con isolate cellule fortemente atipiche (frecce).

In alcuni casi il reperto RM di una lesione ben circoscritta (Fig. 5 A) permette di sospettare una forma a basso grado di malignità, mentre quello di lesione con margini più irregolari o sfumati (Fig. 5 B) depone per una potenziale malignità. Le caratteristiche degli astrocitomi di grado I-I e III sono riassunte nella Tab. 6.

Astrocitoma pilocitico – Va considerato a parte per la sua maggior incidenza in età giovanile, la preferenziale sede sottotentoriale e l'evoluzione più benigna. Gli astrocitomi pilocitici sono spesso completamente asportabili con garanzie di guarigione completa.

Nelle forme chiasmatiche, ipotalamiche o paraventricolari (Fig. 6) la rimozione può non essere totale ed ancora controversa è l'efficacia della radioterapia frazionata o della radiochirurgia. Le caratteristiche dell'astrocitoma pilocitico sono riassunte nella Tab. 7.

Oligodendroglioma

Costituisce il 25-35% dei gliomi e deriva da una trasformazione neoplastica degli oligodendrociti. Può considerarsi il primo tipo di tumore cerebrale in cui le alterazioni genetiche (come ad es una perdita dell'eterozigosi 1p36.31 o 9q13.33 - 19q13.41) ed i rilievi immunoistochimici di proliferazione cellulare (*marker* Ki-67) hanno rilevante valore prognostico. La sua incidenza presenta due picchi, rispettivamente fra 6-12 anni e 35-44 anni, con lieve prevalenza maschile.

L'oligodendroglioma "tipico" è un tumore a basso grado (II) ben differenziato, a lento accrescimento ma

Tabella 7. Caratteristiche dell'astrocitoma pilocitico (grado I).

Incidenza	~5% dei tumori primitivi in età giovanile, ~2% dei gliomi
Età media	~13 anni circa, nessuna evidente prevalenza di sesso
Sede	Cerebellare, ma anche chiasmatica ed emisferica
Istologia	Moderata cellularità, assenti le mitosi, frequenti aree cistiche o macro-cisti, possibili emorragie
Sintomatologia	Sede sottotentoriale: segni cerebellari, ipertensione intracranica, idrocefalo Sede sovratentoriale: deficit campimetrici, crisi epilettiche, deficit focali
TC-RM	Lesioni prevalentemente ipodense-ipointense frequentemente cistiche, con rare calcificazioni, nodulo murale e cercine periferico, potenziate dopo m.d.c.
Terapia	Exeresi totale frequentemente ottenibile, radioterapia controversa e comunque solo dopo exeresi incompleta
Decorso	Guarigione (exeresi completa), 50% sopravvivenza a 20 anni (exeresi subtotale)

Tabella 6. Caratteristiche degli astrocitomi.

	Astrocitomi (grado I-II)	**Astrocitomi anaplastici (grado III)**
Incidenza	~5% dei tumori cerebrali primitivi, ~30% dei gliomi	5% circa dei tumori cerebrali primitivi, ~15% dei gliomi
Età media	40 anni, soprattutto maschi	45 anni, soprattutto maschi
Sede	Emisferica (frontale 40%, temporale 25%, parietale 25%), talamo e tronco (10%)	Come negli astrocitomi di basso grado
Istologia	Origine astrogliale. Forma mista più frequente delle varianti pure (fibrillare, protoplasmatica, gemistocitica). Scarsa cellularità, pleiomorfismo nucleare e proliferazione vascolare assenti, rare necrosi ed emorragie, cellule tumorali isolate nel parenchima "sano" contiguo alla lesione, accrescimento lento, infiltrante ed espansivo	Ipercellularità e pleiomorfismo cellulare/nucleare modesti, aree anaplastiche focali, possibili necrosi ed emorragie, neo-vascolarizzazione, accrescimento infiltrante e destruente
Sintomatologia	Cefalea, crisi epilettiche (65%), ipertensione intracranica (40%), deficit cognitivi (15%), deficit focali (10%)	Come negli astrocitomi di basso grado
TC-RM	Lesioni omogenee ipo-isodense/intense a margini parzialmente definiti, poco edemigene senza significativo effetto massa, raro potenziamento dopo m.d.c.	Lesioni solitamente disomogenee ipo-isodense/intense, intenso potenziamento dopo m.d.c. (80%), margini frequentemente poco definiti, effetto massa ed edema
D. differenziale	Infarti, tumori epidermoidi, cisti aracnoidee, metastasi, ascessi	Infarti, tumori epidermoidi, cisti aracnoidee, metastasi, ascessi
Terapia	Exeresi (differibile anche per molti anni, in relazione alla sede ed al quadro clinico), spesso incompleta. Radioterapia controversa, non chemioterapia	Exeresi, radio-chemioterapia
Decorso	Sopravvivenza media 4 anni (5 anni nel 30%). Nelle recidive, anaplasia nell'85% dei casi. Prognosi in relazione all'estensione dell'exeresi, all'età, al quadro clinico ed alla sede	Sopravvivenza a 2 anni ~50%, a 5 anni ~20%

infiltrante alla pari di un astrocitoma, con tipica tendenza ad invadere le meningi e metastatizzare per diffusione nel liquor, mentre la forma anaplastica di grado III è molto più rapidamente invasiva.

All'esame isto-criostatico presenta caratteristiche granulazioni calcifiche microscopiche (73%), mentre nelle sezioni in paraffina dimostra aloni chiari perinucleari artefattuali da fissazione che mettono particolarmente in risalto i nuclei, giustificando un tipico aspetto ad "uovo fritto" (Fig. 7).

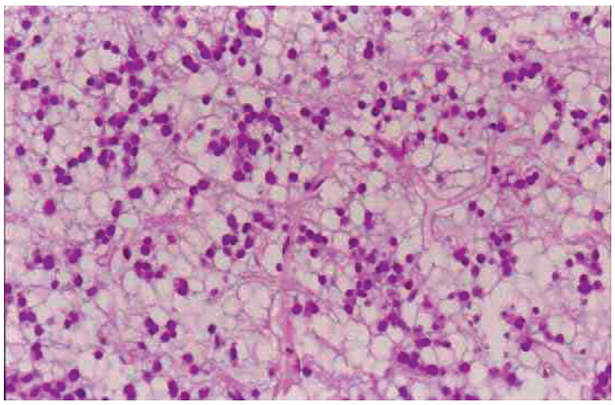


Fig. 7. Oligodendroglioma. Tipiche cellule a citoplasma chiaro non colorabile, nucleo di piccola taglia linfocito-simile, pattern ad alveare.

Nel 90% dei casi si sviluppa prevalentemente nella sostanza bianca sottocorticale frontale e temporale (Fig. 8 A-B), mentre più rare sono le localizzazioni cerebellari, troncoencefaliche, midollari e multiple.

La sintomatologia è caratterizzata da sintomi e segni relativamente aspecifici, rappresentati in ordine di frequenza da crisi epilettiche (86%), emiparesi (58%), disturbi cognitivi (53%), papilledema (50%), paralisi di nervi cranici (42%) e cefalea (23%). La diagnosi può anche essere ritardata di molti anni dopo un esordio epilettico, rimanendo strettamente subordinata all'effettuazione di indagini neuroradiologiche.

L'RX-grafia standard del cranio rivela calcificazioni intracerebrali in oltre la metà dei casi, ma sono soprattutto la TC, ed ancor più la RM che riescono a visualizzare in grande dettaglio la presenza di una lesione disomogenea con grossolane aree calcifiche granulari, elemento distintivo del tumore, mentre all'angiografia cerebrale non si evidenziano speciali peculiarità. La PET può essere utile per distinguere un tessuto gliotico-cicatriziale dal tessuto neoplastico.

Il trattamento è chirurgico, ma spesso la resezione totale non è attuabile, specie nelle forme poco delimitate ove può essere utile la radioterapia (anche se data la lunga sopravvivenza comporta un aumentato rischio di neoplasie post-attiniche), solitamente in associazione ad una chemioterapia. Il trattamento antiepilettico pre e post-operatorio è indispensabile.

La prognosi dipende dall'età, dalla sede del tumore e dalla presenza e dall'entità dei deficit neurologici presenti. Le recidive mostrano una maggiore malignità nel 50% dei casi, ed il 20% di questi tumori degenera in glioblastoma. Le caratteristiche dell'oligodendroglioma sono riassunte nella Tab. 8.

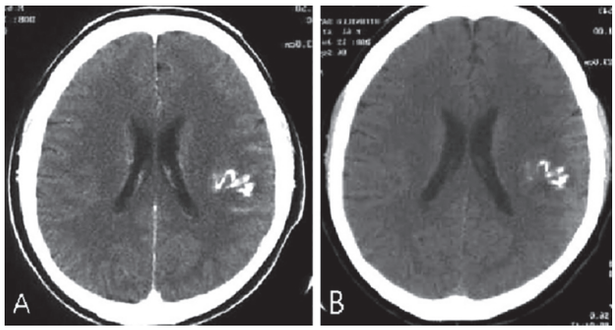


Fig. 8. Oligodendroglioma in sede rolandica sinistra. TC prima (A) e dopo m.d.c. (B). Notare la caratteristica calcificazione in sede sottocorticale circondata da un'area di tenue ipodensità non potenziata dopo contrasto.

Tabella 8. Caratteristiche dell'oligodendroglioma.

Incidenza: ~ 5% dei gliomi
Età media: 45 anni
Sede: emisferica (frontale, temporale e parietale, raramente occipitale)
Sintomatologia: Crisi epilettiche, cefalea, deficit cognitivi, sensitivo-motori, visivi
TC ed RM: lesioni iso-ipodense/intense, frequenti aree calcifiche, aspetti involutivi nelle forme anaplastiche
Terapia: Exeresi, radioterapia nell'asportazione parziale
Decorso: recidive anaplastiche (50%), sopravvivenza a 5 anni: ~ 50%; a 10 anni: 25-30%

Ependimoma

Origina dall'epitelio cubico ependimale e si sviluppa all'interno del sistema ventricolare, del canale centrale del midollo o del *filum terminale*. La superficie di impianto sulla parete ventricolare è di solito ampia. La grande maggioranza (75%) si sviluppa in regione sottotentoriale e solo il 25% in regione sovratentoriale; nei bambini, tipicamente nel tronco encefalico, entro o attorno al IV ventricolo (Fig. 9 A, B, C).

Nell'adulto si manifesta soprattutto a livello spinale, ove si riconoscono fondamentalmente 2 tipi: la forma classica e la forma mixopapillare del *filum terminale*. La forma classica si presenta nelle varie fasi di differenziazione, dalla più benigna alla più maligna. È possibile ma rara

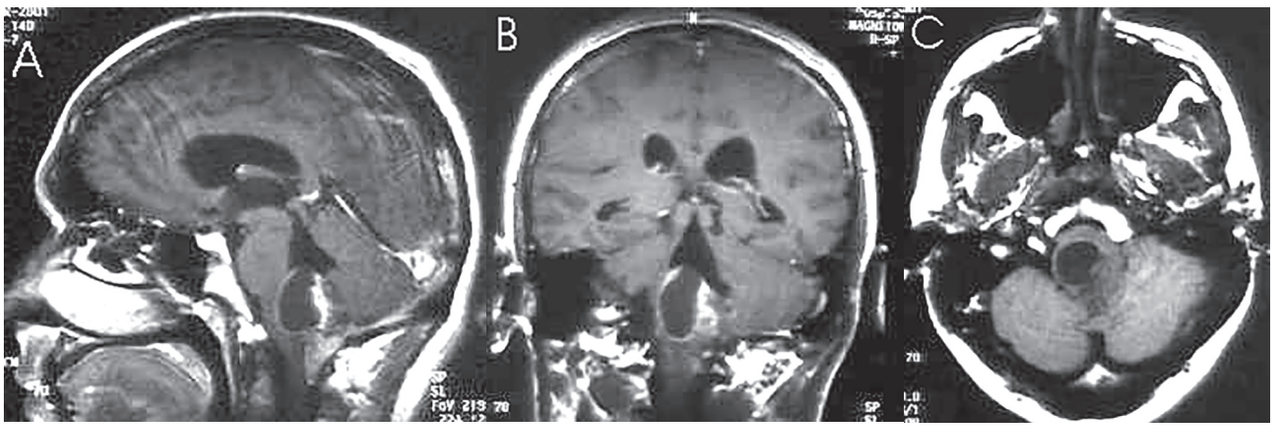


Fig. 9. Ependimoma del IV ventricolo. RM SE-T1 dopo m.d.c. Nelle sezioni sagittali (A), coronali (B) ed assiali (C) si osserva una formazione prevalentemente cistica con parete intensamente potenziata da contrasto che occupa la parte inferiore del IV ventricolo, che appare dilatato, con una quota aggettante nella cisterna magna.

una disseminazione metastatica attraverso le vie liquorali. Non esistono forme mixopapillari anaplastiche.

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche. Prevalgono i segni focali (tardivi) nelle localizzazioni sopratentoriali, i segni di ipertensione intracranica nelle forme infratentoriali ed i segni di compromissione midollare o radicolo-midollare nelle forme spinali.

La diagnosi si basa sulla TC ed RM, che dimostrano la presenza di una massa ipodensa/ipointensa nettamente potenziata dopo contrasto. Un elemento diagnostico importante in età infantile è rappresentato dalla localizzazione nel IV ventricolo, ventricoli laterali o III ventricolo, ed in età adulta, dalla sua localizzazione emisferica profonda.

La terapia è chirurgica, seguita nelle forme di grado II-III da un ciclo di radioterapia. In caso di rimozione totale o subtotale seguita da radioterapia post-operatoria la sopravvivenza a 5 anni raggiunge l'80% nelle forme sopratentoriali ed il 90% nelle forme sottotentoriali. Le recidive sono suscettibili di reintervento anche quando il tumore mostra caratteri di accentuata malignità, a condizione che il soggetto sia in buone condizioni neurologiche. Le caratteristiche degli ependimoni sono riassunte nella Tab. 9.

Tabella 9. Caratteristiche principali degli ependimomi.

Incidenza: ~ 4% dei gliomi
Età media: 5 anni
Sede: intraventricolare, possibile estensione parenchimale
Sintomatologia: ipertensione intracranica, segni cerebellari, idrocefalo acuto
TC-RM: lesioni di densità/intensità mista, potenziare dopo m.d.c., con possibili calcificazioni ed aspetti cistici
Terapia: exeresi, radio- chemioterapia post-chirurgica
Decorso: sopravvivenza a 5 anni: ~ 80%, possibili recidive con viraggio alla malignità

GLIOMI AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ (WHO III-IV)

Glioblastoma

È il tumore cerebrale a più alta incidenza e malignità assoluta (circa 25% di tutti i tumori, 51% dei gliomi, a sede quanto mai variabile e prognosi costantemente infausta. L'aspetto istopatologico caratteristico è l'addensamento cellulare a "palizzata" al confine delle aree di necrosi (Fig. 10).

La neoplasia appare carnosa, di colorito grigiastro e solitamente molto vascolarizzata, con aree necrotiche variegate di rosso, bruno e giallastro ed evidente edema perilesionale, che nell'insieme conferiscono al tumore un aspetto particolarmente irregolare (Fig. 11).

La tendenza a diffondere lungo i fasci della sostanza bianca può comportare un'invasione dell'emisfero controlaterale attraverso il corpo calloso, producendo un tipico aspetto "a farfalla". Spesso coesiste una reazione connettivale, talora con proliferazione fibroblastica di tipo tumorale. Più raramente la neoplasia appare eccessivamente soffice, simulando un linfoma o un infarto cerebrale.

L'eterogeneità regionale e la crescita altamente invasiva sono caratteristiche tipiche e possono anche essere causa di errori di stadiazione. Il glioblastoma può svilupparsi da astrocitomi di grado istologico inferiore ma anche *de novo*. Nonostante la dimostrata capacità a metastatizzare attraverso il sistema liquorale, l'evoluzione clinica del glioblastoma è talmente rapida che solo in una piccola percentuale di casi le metastasi danno segni clinici. Le caratteristiche del glioblastoma sono riassunte nella Tab. 10.

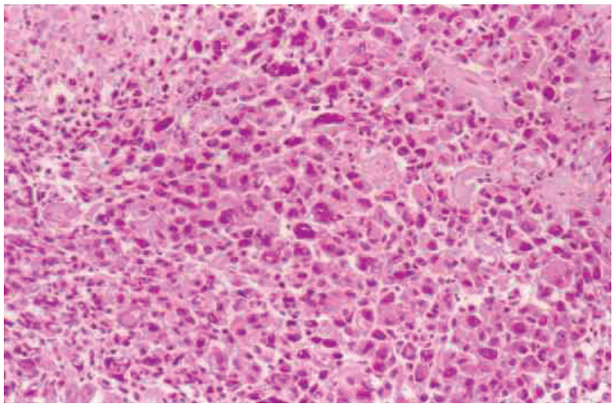


Fig. 10. Glioblastoma multiforme. Cellularità polimorfa, atipica, con presenza di spiccata anaplasia, gigantismi nucleari ed aree rotondeggianti di necrosi.

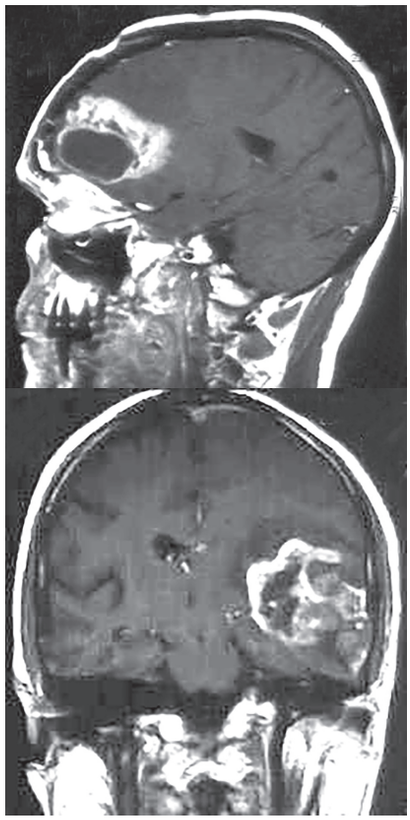


Fig. 11. Glioblastoma multiforme frontale sinistro. RM SE-T1 dopo m.d.c. Nelle sezioni sagittali (A) e coronali (B) si nota in regione frontale sinistra un'estesa area di disomogenea iperintensità potenziata da m.d.c. con un'ampia quota cistico-necrotica al suo interno.

Tabella 10. Caratteristiche del glioblastoma (grado IV).

Incidenza	25% dei tumori cerebrali primitivi, ~50% dei gliomi
Età media	50 anni, soprattutto maschi
Sede	Come negli astrocitomi di basso grado
Istologia	Alta cellularità e pleiomorfismo citoplasmatico e/o nucleare, proliferazione vascolare, aree necrotiche ed emorragiche
Sintomatologia	Ipertensione intracranica, deficit motori, meno frequentemente crisi epilettiche
TC-RM	Lesioni molto disomogenee a margini indistinti, potenziate da m.d.c.
D. differenziale	Neuroradiologicamente ardua nei confronti delle metastasi
Terapia	Exeresi in casi selezionati, utile la radio-chemioterapia
Decorso	Accrescimento rapido, infiltrante e destruente, prognosi invariabilmente infausta (mesi) con sopravvivenza del 10% a 2 anni nei casi più favorevoli per sede, estensione, quadro clinico, età e dopo ciclo terapeutico completo

Gliomi in età pediatrica

Astrocitoma cerebellare (pilocitico)

È una variante astrocitaria benigna tipica dell'età infantile caratterizzata dall'aspetto spesso cistico, con nodulo murale nel 50%. Costituisce il 12% dei tumori pediatrici, ed 1/3 di quelli insorgenti in fossa cranica posteriore, e la sua progressione è lenta. Il liquido cistico è proteico, appena più denso rispetto al liquor. Le forme nodulari sono caratterizzate da una parete cistica non neoplastica, mentre le forme non nodulari hanno una parete neoplastica con scarse cellule tumorali potenziata da contrasto alla TC ed RM.

Si distinguono due tipi, un tipo A caratterizzato dalla presenza di *fibre di Rosenthal* (prolungamenti astrocitari ipertrofici), microcisti, depositi leptomeningei e foci di oligodendroglia, ed un tipo B da *pseudorosette*, alta densità cellulare, mitosi e calcificazioni.

La terapia è chirurgica, limitata al solo nodulo nelle forme nodulari, alla rimozione della cisti nelle forme cistiche, in cui alla TC o RM la parete si impregna di contrasto. La sopravvivenza a 10 anni è alta raggiungendo il 94% nel tipo A e il 29% nel tipo B. La radioterapia è riservata alle forme ricorrenti con chiara componente maligna.

Gliomi del tronco cerebrale

Sono tumori rari nell'adulto, ma rappresentano più del 10% dei tumori intracranici pediatrici con massima incidenza fra i 3 - 9 anni, senza predilezione di sesso.

Il loro sito d'origine più frequente è il ponte. Il tumore causa di solito un ingrossamento diffuso del tronco, talora asimmetrico. L'estensione attraverso i fasci di fibre in direzione craniale, caudale o dorsale verso il cervelletto è comune. L'espansione della massa tumorale produce noduli esofitici verso il IV ventricolo ed il *clivus* inglobando o dislocando l'arteria basilare o l'angolo ponto-cerebellare. Molto spesso questi tumori degenerano in forme più maligne, e nel 60-70% dei casi presentano gli aspetti emorragici, necrotici o pleiomorfi tipici del glioblastoma.

Clinicamente si manifestano con segni di compromissione delle vie sensitivo-motorie, segni cerebellari (atassia statica e della marcia, nistagmo di fissazione) e deficit dei nervi cranici ponto-bulbari (in ordine di frequenza: VII, VI, IX e V). Il sintomo più frequente è l'alterazione della marcia, che può assumere aspetti atasso-spastici, seguito da diplopia e paralisi facciale (bilaterale nel 25% dei casi) per lesione intrassiale rispettivamente del VI del VII. Più tardivamente compaiono disartria, disfonia e disfagia. Una lenta progressione dei sintomi e l'assenza di compromissione dei nervi cranici depongono per la benignità della neoplasia.

La diagnosi si basa sulla RM, essendo in questa sede la TC meno utile per fornire accurati dettagli morfostrutturali 3D e discriminare una malformazione A-V, un'encefalomielopatia necrotizzante subacuta, un ematoma, un tubercoloma o una cisti epidermoide.

Il glioma troncoencefalico è difficilmente operabile. Spesso ci si limita ad una resezione parziale della protrusione neoplastica extra-assiale o aggettante nel IV ventricolo. L'intervento è favorito dalla presenza di componenti cistiche. Nella maggior parte dei casi è indicato solo il trattamento radiante. La morbidità conseguente a biopsia stereotassica raggiunge il 40%. La sopravvivenza media dall'inizio dei sintomi è di 4-10 mesi per le lesioni poco differenziate e di 49 mesi per quelle ben differenziate. La radioterapia migliora il quadro clinico con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 20-30%, ma non è indicato nelle recidive.

Medulloblastoma

Costituisce il 6-8% di tutti i tumori del SNC ed il 12-25% di quelli dell'età pediatrica (corrispondendo allo 0,4-1% dei tumori del SNC per questa fascia di età), ove tipicamente ha un picco di massima incidenza fra 2-7 anni con prevaleza M:F = 2:1.

Origina da cellule neuroepiteliali del velo midollare del tetto del IV ventricolo che dal verme invadono entrambi gli emisferi cerebellari senza infiltrare il pavimento del IV ventricolo (Fig. 12) e possono diffondere negli spazi subaracnoidei circostanti fino al midollo spinale, più raramente alle strutture sopratentoriali.

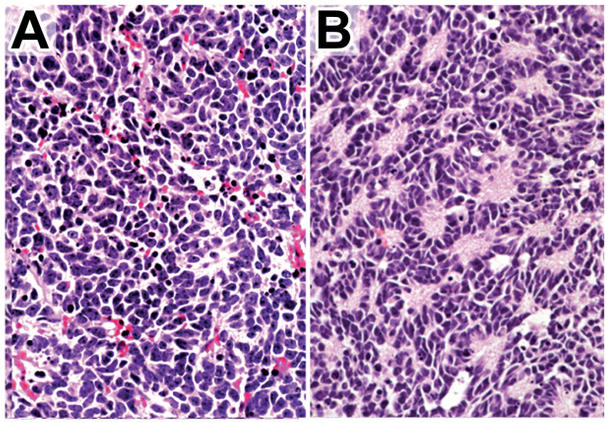


Fig. 12. Medulloblastoma. Notare la densa cellularità monomorfa con nuclei ad aspetto blastico, vasi esili e frequenti (A e B), con tendenza a formare "rosette di Homer-Wright" (B).

La sintomatologia d'esordio è rappresentata da un'atassia cerebellare prevalentemente assiale associata a disartria e ad un quadro di ipertensione intracranica ingravescente per ostruzione delle vie di deflusso liquorali dal IV ventricolo, idrocefalo non comunicante e diplopia per sofferenza del VI nervo.

La TC mostra una lesione ipo o iperintensa, mentre la RM evidenzia una lesione ipointensa in T1 ed iperintensa in T2 del verme cerebellare, ed eventuali metastasi "a goccia" negli spazi subaracnoidei spinali.

Il trattamento di scelta è chirurgico. Il tumore è di per sé molle e facilmente asportabile, ma talora aderisce al pavimento del IV ventricolo e richiede cautela.

Il trattamento radioterapico serve a consolidare il risultato chirurgico, soprattutto in presenza di metastasi a goccia. Al di sotto dei 3 anni d'età, l'irradiazione va ridotta del 20-25%.

La chemioterapia è molto efficace e indicata in tutti i casi, specie nelle recidive tumorali. La sopravvivenza a 5 anni supera il 65%, in caso di metastasi il 50%. L'eventuale reintervento aumenta la sopravvivenza di oltre 2 anni nel 50% dei casi.

Gliomi ottico-chiasmatici ed ipotalamici – I gliomi delle vie ottiche sono rari, si verificano nel 75% dei casi prima dei 12 anni, con un'incidenza di circa il 3% sul totale delle neoplasie cerebrali in età pediatrica. Spesso (60%) si estendono al chiasma ed all'ipotalamo.

Le manifestazioni cliniche in ordine d'importanza sono rappresentate da riduzione del visus (29%), cefalea (23%), ritardo nella crescita (20%), nausea e vomito (14%), anormalità dei movimenti oculari (14%), e disfunzioni endocrine (14%). L'esame neurologico conferma la rilevanza dei deficit visivi manifesti con calo del visus, alterazioni campimetriche (33%), atrofia ottica. Le anomalie endocrine più frequentemente osservate sono un deficit di ormone della crescita (24%),

pubertà precoce (20%), ritardo della pubertà (12%), ed altre (32%). L'idrocefalo è presente nel 60% dei casi e nell'85% richiede uno shunt liquorale.

La diagnosi viene effettuata di solito nei primi 5 anni di vita, quando il tumore ha già un diametro di parecchi centimetri e coinvolge le strutture mediane profonde. Il decorso clinico è variabile, talora con una progressione lenta nel corso di molti anni, oppure con un'aggressività rapidamente fatale.

Recentemente si è osservata una correlazione fra età, decorso clinico e prognosi. I tumori della prima infanzia (fino ad un anno) si manifestano in genere con macrocefalia, difficoltà della crescita e grave deficit visivo. Da 1 a 5 anni si manifesta soprattutto pubertà precoce, ed infine, al di sopra dei 5 anni, predominano le alterazioni visive.

Il disturbo più frequente In assoluto è quello visivo (perdita del visus, alterazioni campimetriche, deficit della motilità oculare). Il 40% dei casi presenta una sindrome diencefalica e il 20-30% convulsioni ed alterazioni del comportamento.

La RX-grafia standard del cranio dimostra spesso un'erosione delle clinoidi anteriori della sella turcica, che assume un aspetto ad "J" coricata. La TC dimostra una lesione isodensa o leggermente iperdensa che però si demarca dopo m.d.c. e talora presenta calcificazioni globulari. La RM è l'esame più utile, perché permette di valutare l'estensione del tumore verso i nervi ottici ed i suoi rapporti con il diencefalo ed i vasi, rendendo superflua l'angiografia. La diagnosi differenziale include il craniofaringioma, il tumore a cellule germinali ed il papilloma dei plessi corioidei.

I tumori di piccole dimensioni asintomatici vanno seguiti clinicamente prima di iniziare qualsiasi trattamento fino a che non vi sia una chiara espansione lumetrica o non compaiano sintomi. La prognosi tende ad essere migliore nella neurofibromatosi.

Il tumore ipotalamico è in genere più piccolo, delimitato e spesso di volume costante nel tempo: in tal caso, non vi è indicazione al trattamento.

La probabilità di una progressione tumorale è di circa il 50% a 5 anni. Esistono tre indicazioni all'intervento: prelievo di tessuto tumorale per la diagnosi, riduzione della massa tumorale e trattamento dell'idrocefalo. Il quadro istologico prevalente è quello dell'astrocitoma pilocitico (37%) o moderatamente anaplastico (49%). Solo raramente si riscontra una marcata anaplasia o un altro glioma.

La lesione può essere classificata in rapporto all'estensione: T1 se limitata ad un nervo ottico, T2 se interessa entrambi i nervi, T3 se è estesa al chiasma ed infine T4, se la lesione invade l'ipotalamo.

Nei bambini al di sotto dell'anno il tumore è in genere di grande volume ed invade l'ipotalamo precocemente nel corso della malattia. Nei bambini più grandi il tumore si localizza prevalentemente a livello del nervo ottico e del chiasma con una crescita molto lenta ed una prognosi relativamente buona per la sopravvivenza.

Una resezione radicale allunga il corso della malattia ed in alcuni casi comporta una guarigione completa. Eventualmente anche le recidive sono da trattare chirurgicamente, eventualmente in associazione alla chemio- e radioterapia (o radiochirurgia).

La radioterapia da sola è inefficace ed il tumore progredisce in oltre il 50% dei casi. Inoltre bisogna considerare gli effetti collaterali delle radiazioni (soprattutto nel primo anno di vita): alta incidenza di ritardo mentale, calcificazioni cerebrali progressive, occlusioni vascolari con conseguenti aree infartuali, ed infine vasculopatia post-attinica a tipo Moya-Moya.

Le probabilità di sopravvivenza a distanza sono maggiori per i gliomi confinati al nervo ottico (44% a 19 anni contro 85% a 17 anni).

Tumori delle guaine dei nervi

Il più frequente è lo schwannoma (neurilemmoma o neurinoma) dell'VIII nervo cranico, mentre i neurofibromi (solitamente nell'ambito di una neurofibromatosi NF-1) sono rari.

Schwannoma dell'acustico

Costituisce il 5% dei tumori intracranici primitivi ed è una manifestazione benigna non infiltrante e non invasiva di una neurofibromatosi, nel 95% circa dei casi ad espressione unilaterale (NF1-1) e nel restante 5% bilaterale (NF-2).

Istologicamente è formato da elementi simili alle cellule di Schwann, e nel 66% dei casi si sviluppa nella divisione superiore del nervo vestibolo-cocleare all'interno del canale acustico, che viene progressivamente eroso e dilatato prima che il tumore si estenda prossimalmente all'angolo ponto-cerebellare (Fig. 13).

Il tumore si manifesta con un'ipoacusia lentamente progressiva senza remissioni (al contrario della sindrome di Ménière), difficoltà nella discriminazione verbale, specie al telefono, ed acufeni a tonalità acuta (66%). Con la crescita del tumore oltre ai 2 cm di diametro compaiono cefalea, parestesie ed ipoestesia facciale con areflessia corneale da compressione della radice del V (33%), disturbi vestibolari con nistagmo periferico (26%), deficit del VII con comparsa di paralisi facciale periferica ipsilaterale (12%), deficit oculomotori (10%). In una terza fase, l'espansione della massa tumorale causa una sindrome dell'angolo ponto-cerebellare con segni d'ipertensione intracranica, segni cerebellari (atassia) e deficit del IX, X e XII (ipofonia, disfagia, pa-

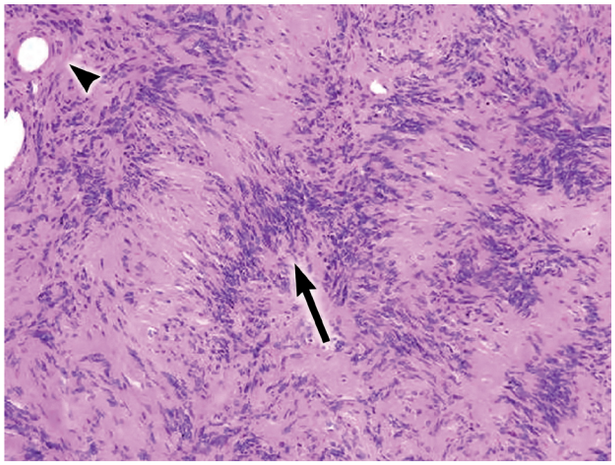


Fig. 13. Schwannoma dell'VIII nervo cranico. Aspetto vorticoso con cellule allungate (freccia), vasi a parete jalinizzata (punta di freccia).

ralisi linguale). La comparsa dell'idrocefalo suggerisce il superamento dei 4 cm di diametro.

Le indagini audio-vestibolari servono a documentare il grado di funzionalità del nervo per una valutazione comparata pre- e post-operatoria, e sono rilevanti per la diagnosi precoce dei tumori intracanalicolari.

La RM presenta una sensibilità del 98% nel dimostrare all'interno del canale acustico la presenza di tumori anche di pochi millimetri di diametro, grazie al loro marcato potenziamento dopo contrasto (Fig. 14), mentre la TC può rilevare con precisione superiore l'allargamento del canale acustico e la pneumatizzazione delle cellule mastoidee, utile nella programmazione dell'intervento chirurgico.

Vanno operati i tumori di diametro >3 cm, e nei soggetti giovani, per preservare l'udito, anche quelli di diametro molto inferiore (sono ritenuti funzionali valori percettivi tonali <50 dB, ed un capacità discriminativa verbale >50%). La possibilità di conservare l'udito è correlata alla dimensione del tumore, mentre il risparmio del nervo facciale è solitamente più concreto. Nelle persone anziane o ad alto rischio anestesiologico, bisogna considerare che il tumore cresce con molta lentezza, può anche ridursi spontaneamente (6%) e le probabilità di preservare l'udito dal lato interessato sono basse, per cui è consigliabile un periodico *follow-up* con RM ed esame audiometrico se l'udito è funzionante. La radiochirurgia stereotassica rappresenta una valida alternativa terapeutica, specie per tumori di piccole dimensioni e nei soggetti ad alto rischio chirurgico.

Altri tumori dell'angolo ponto-cerebellare – Questa regione non è sede esclusiva dello schwannoma dell'acustico, ma può essere invasa da lesioni espansive a partenza da altre strutture, la cui diagnosi differenziale è spesso impossibile senza l'aiuto delle neuroimmagini. Le patologie che più frequentemente causano sindromi dell'angolo ponto-cerebellare sono riportate nella Tab. 11.

Meningiomi

Originano dalle cellule aracnoidee con un'età di massima incidenza tra i 20 ed i 60 anni (picco a 40 anni), e costituiscono il 30% dei tumori cerebrali ed il 25% dei tumori spinali. Il loro aumento percentuale rispetto all'era pre-TC è dovuto essenzialmente all'aumento della vita media ed all'affinamento delle tecniche diagnostiche (TC e RM). Prevalgono nel sesso femminile con un rapporto di 3:1 che aumenta ulteriormente nelle localizzazioni spinali (9:1). Nel 25-30% dei casi è riscontrabile un'anomalia cromosomica 22q mentre altre e soprattutto molteplici anomalie cariotipiche (1q, 6q, 10q, 14q, 18q) sembrano correlate a forme più maligne. Meningiomi multipli su base ereditaria si osservano nella neurofibrimatosi di von Recklinghausen NF-1.

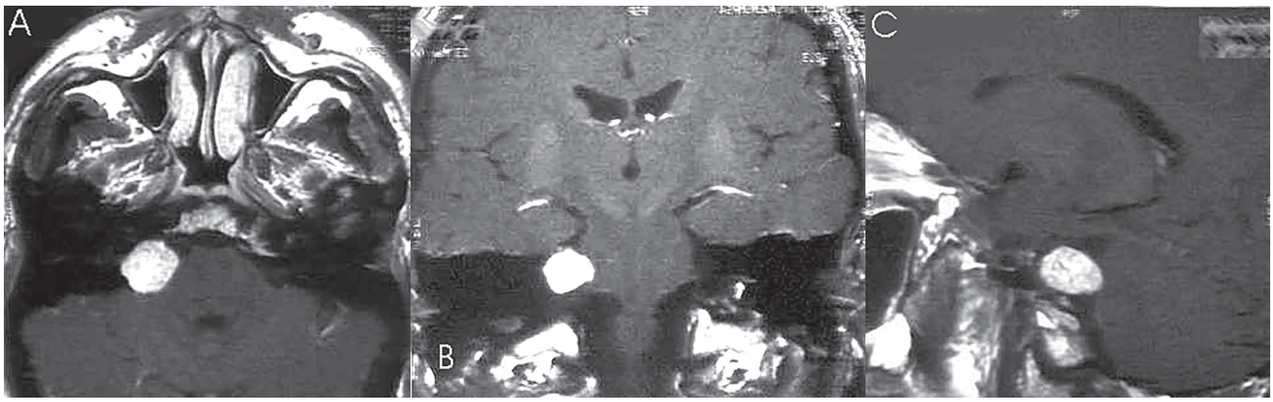


Fig. 14. Schwannoma dell'VIII nervo cranico. A destra, la RM SE-T1 dimostra nelle sezioni assiali (A) coronali (B) e sagittali (C) una neoformazione sferica intensamente potenziata da contrasto localizzata nella regione dell'angolo ponto-cerebellare, che si espande nella cisterna, comprime parzialmente il ponte e si sviluppa in direzione del canale acustico interno, che appare nettamente dilatato.

Tabella 11. Cause di sindromi dell'angolo pontocerebellare.

Schwannoma (neurilemmoma, neurinoma) • **VIII**: 70-80% dei tumori dell'angolo, più frequente nelle donne tra i 40 ed i 50 anni, bilaterale nel 5% (neurofibromatosi II). Tinnito, ipoacusia ingravescente (98%), disequilibrio (senza vertigine) • **V**: dolore neuropatico cronico, associato ad ipoestesia, più raramente nevralgico • **VII**: nel 50% sede intrapetrosa, associato a paralisi o spasmo facciale. Se è coinvolto il n. intermediario o il g. genicolato, ipolacrimia, iposalivazione, ageusia 2/3 anteriori dell'emilingua • **IX-X**: disfagia, ipofonia, voce rauca **Meningioma** • 30-52% dei tumori in fossa posteriore • 3-12% dei tumori dell'angolo • Sede preferenziale extrameatale • Paralisi facciale	**Tumore epidermoide** • 2-6% dei tumori dell'angolo • Accrescimento lento • Deficit tardivi **Cisti aracnoidee** • 1% dei tumori dell'angolo • Vertigini, parestesie, spasmo emifacciale **Lipoma** • Non dolenti • Resezione parziale sufficiente **Tumore glomico** • Orecchio medio, marcata vascolarizzazione ed estensione intracranica **Gliomi del tronco encefalico** • Crescita extra-assiale verso l'angolo • Metastasi **Malformazioni artero-venose ed aneurismi** 1%

Esistono differenti varietà istologiche dei meningiomi, le cui caratteristiche distintive sono sintetizzate nella Tab. 12 ed esemplificate nella Fig. 15 che dimostra quelle principali, la disposizione cellulare a vortice e la presenza di psammomi. Le forme meningoendoteliali e fibroblastiche possono occasionalmente manifestare un decorso maligno, da non confondere con quello del sarcoma maligno di origine meningea.

Le sedi tipiche dei meningiomi e la relativa vascolarizzazione principale, sono riportate nella Tab. 13.

Nel 90% dei casi i meningiomi sono tumori benigni irregolarmente nodulari, rotondeggianti od ovalari, i cui limiti, ben demarcati, ne favoriscono la rimozione totale. Quasi tutti hanno un impianto durale. Sono di consistenza dura con un colorito tipico grigio giallastro.

Nella variante "*en plaque*" si sviluppano stimolando quasi esclusivamente una reazione osteogenica diffusa con effetto massa trascurabile e di conseguenza scarsi fenomeni compressivi sul parenchima cerebrale.

Alcuni meningiomi invadono i tessuti cranici ed extracranici (osso, muscolo, etc.) e recidivano più facilmente. Esistono forme atipiche (5%) e maligne (4%).

Si distinguono particolari tipologie di meningioma: associato alla neurofibromatosi, nell'età pediatrica (forma piuttosto rara ma più aggressiva rispetto all'età adulta e con la caratteristica dell'alta incidenza di forme intraventricolari in assenza di impianto durale), postattinico (altamente atipico, recidivante, multiplo).

Clinicamente, i meningiomi possono restare asintomatici per lungo tempo oppure manifestarsi con una sintomatologia focale molto lentamente ingravescen-

Tabella 12. Forme istologiche di meningioma.

Meningioma meningoendoteliale (sinciziale o endoteliale) • cellule dai contorni citoplasmatici indistinti organizzati in lobuli di media grandezza • talora accumuli xantomatosi o psammomatosi e calcificazioni
Meningioma transizionale • tipici vortici cellulari che degenerando formano psammomi • variante psammomatosa se i vortici cellulari sono particolarmente abbondanti (Fig. 15)
Meningioma fibroblastico • particolare abbondanza di fibre reticoliniche
Meningioma angioblastico • abbondanza di vasi di piccolo calibro • maggiore aggressività biologica
Altre forme • xantomatosa, condromatosa, papillare, atipica

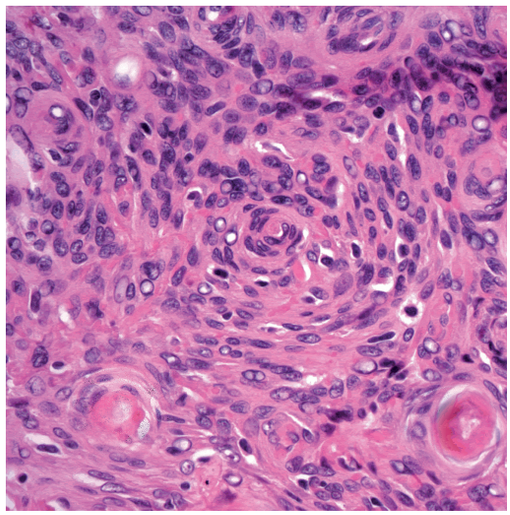


Fig. 15. Meningioma psammomatoso. Notare la cellularità di tipo meningoendoteliale che forma densi vortici e la presenza di corpi psammomatosi tondeggianti acellulari ialini con depositi calcifici.

Tabella 13. Sedi tipiche e vascolarizzazione dei meningiomi.

Sede	Arterie
Convessità	Meningea media
Falce	Oftalmica, meningea media
Doccia olfattoria	Oftalmica
Ala sfenoidale	Oftalmica, meningea media
Diaframma sellare	Carotide interna
Fossa media	Carotide interna, meningea media
Tentorio	Carotide interna
Fossa posteriore rostrale	Carotide interna ed esterna
Fossa posteriore caudale	Vertebrale
Intraventricolare	Corioidea anteriore o posteriore

te, che trova notevole aiuto dalla diagnostica neuroradiologica.

Tipiche alterazioni ossee sono spesso osservabili all'RX-grafia standard del cranio, sotto forma di aree di sclerosi, dilatazione dei canali vascolari ed osteolisi, queste ultime particolarmente indicative di invasione ossea, ma sono soprattutto le indagini TC ed RM a permettere la precisa identificazione della lesione tumorale.

Alla TC il meningioma appare come una massa iperdensa nettamente potenziata in maniera omogenea dopo contrasto, dai margini ben delimitati, talora plurilobata, risultando isodenso nel 10% dei soggetti ed ipodenso in un altro 4%. Nel 50% circa dei casi coesiste edema perilesionale. La RM è molto più sensibile e specifica, specie nelle sequenze T2, ove il tumore appare omogeneamente iperintenso, multilobato, tipicamente con ampio impianto durale, contornato da solchi, circonvoluzioni o cisterne dilatate, e marcatamente potenziato dopo m.d.c., per cui è spesso possibile apprezzarne i rapporti con le strutture vascolari, in particolare i seni durali, e verificare anche se questi ultimi sono pervi. L'angiografia risulta comunque utile non solo per dirimere eventuali dubbi diagnostici, ma anche per visualizzare in dettaglio i vasi afferenti ed i rapporti del tumore con i grossi vasi della base.

Le sedi più frequenti sono in ordine la convessità (20%), l'ala dello sfenoide ed il tubercolo sellare (15%), la doccia olfattiva (10%) (Fig. 16 A-B) e la falce (8%) (Fig. 17 A-B), mentre più rare sono le altre (4%, di cui l'1.2% a sede spinale).

Essendo il meningioma un tumore benigno, la sua rimozione dev'essere quando più possibile radicale ed atraumatica. Il tumore deve essere dissecato lungo il naturale piano di clivaggio costituito dall'aracnoide cercando di raggiungere il suo polo vascolare, disinserendolo contemporaneamente dall'impianto durale.

Sebbene la maggior parte dei meningiomi sia resecabile, sono le loro caratteristiche biologiche a costituire ancora il principale fattore prognostico.

Nelle forme sopratentoriali spesso è richiesto un trattamento antiepilettico che dopo l'intervento va continuato sotto periodico controllo specialistico. Le complicanze post-operatorie immediate sono di tipo emorragico, con possibile recrudescenza dei fenomeni edemigeni. La frequente necessità di un'estesa rimozione durale predispone all'insorgenza di fistole liquorali.

I risultati sono generalmente buoni (84% eccellenti o buoni) con una mortalità dell'1%. Tale situazione ovviamente varia con le dimensioni e con la sede: i meningiomi del terzo medio dello sfenoide, dell'angolo ponto-cerebellare e del *clivus* comportano maggiori problemi per la rimozione e sono quindi gravati da una morbidità più elevata. La probabilità di un'eventuale recidiva è bassa se la rimozione del tumore è stata totale: del 9% se la dura di impianto è stata asportata, del 19% se è stata solo cauterizzata, e del 29% se l'impianto durale non è stato trattato. Per una rimozione incompleta l'indice di recidiva è del 40%.

L'incidenza di ricorrenze per la variante emangiopericitica (nelle ultime classificazioni neppure considerata

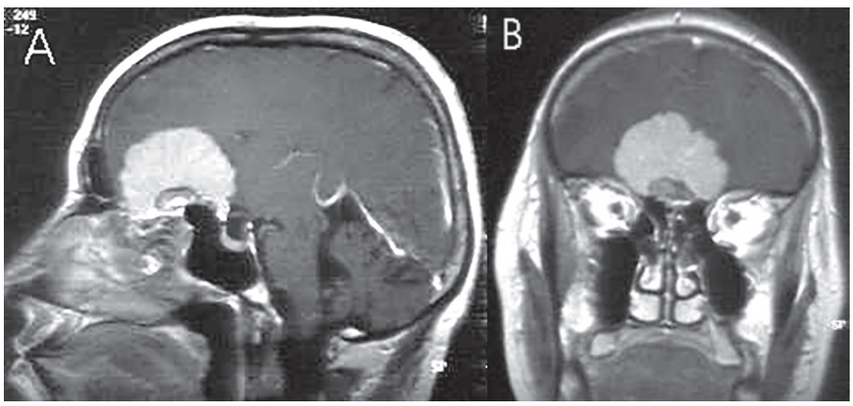


Fig. 16. Meningioma della doccia olfattiva. RM con m.d.c. (SE-T1). Nelle sezioni sagittali (A) e coronali (B) si apprezza una formazione semisferica intensamente potenziata m.d.c., con ampia area di impianto sul pavimento della fossa cranica anteriore (doccia olfattoria), a sviluppo bilaterale simmetrico ed in senso posteriore, con marcato effetto compressivo sulla corteccia fronto-orbitaria.

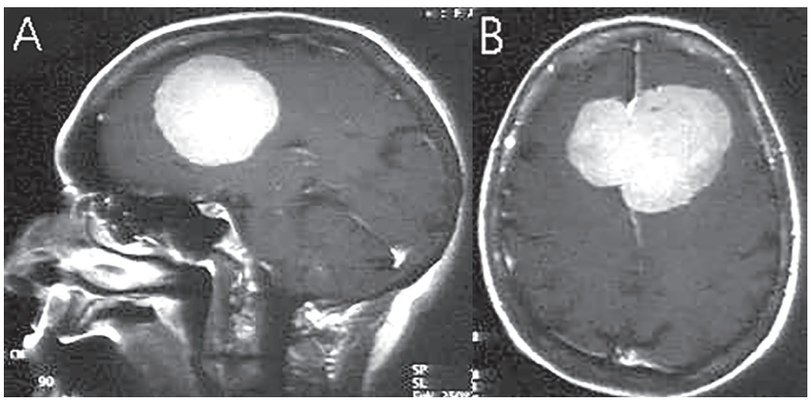


Fig. 17. Meningioma della falce bilaterale. RM con m.d.c. (SE-T1). Nelle sezioni sagittali (A) e coronali (B) si apprezza in regione paramediana frontale una formazione marcatamente potenziata da gadolinio, ben delimitata, di forma bilobata assai più estesa a sinistra, che perfora la falce.

tra i meningiomi) è molto più alta, nell'ordine dell'80% con il 23% di metastasi. Siti metastatici preferenziali sono i polmoni per i 2/3 e l'addome per 1/3 dei casi.

Anche un elevato indice mitotico indica un'aumentata tendenza alla recidiva, ma con valori più bassi. La radioterapia post-operatoria è indicata per il trattamento della forma emangiopericitica e di quelle ad elevato indice mitotico, altrimenti è sconsigliata, essendo di nulla o scarsa efficacia e comportando anche un certo rischio di tumori secondari a comparsa tardiva.

Molto più efficace si è rivelata la radiochirurgia stereotassica di certi meningiomi a sede critica (seno cavernoso, *clivus,* etc.) o dei loro residui post-chirurgici di piccole dimensioni (< 2,5 cm).

Adenomi ipofisari

Sono tumori monoclonali benigni che originano dall'adenoipofisi (ipofisi anteriore di origine epiteliale) e costituiscono il 15- 20% delle neoplasie cerebrali primitive, con un'incidenza globale di 1,5-2:100.000 e prevalenza femminile (M:F = 1:2).

Gli adenomi possono essere distinti in microadenomi (< 1 cm) e macroadenomi (>1 cm) (Fig. 18 A-B-C), ed in forme non-secernenti, o secernenti caratterizzate da sintomatologia disendocrina.

I microadenomi rappresentano il 50% del totale. I macroadenomi, in rapporto alla loro sede ed estensione, sono ulteriormente distinti in *intrasellari*, *soprasellari* ed *invasivi*, con espansione verso i seni cavernosi ed il parenchima cerebrale. Sebbene istologicamente benigni, gli adenomi ipofisari possono essere gravati da significativa morbilità in relazione alla sede critica, alla rispettiva velocità di crescita nonché alla specifica disfunzione endocrinologica che inducono.

Sintomatologia – Clinicamente gli adenomi ipofisari si manifestano con disturbi endocrini, effetti massa o con una loro combinazione, assai più raramente con un'apoplessia ipofisaria. Le patologie da considerare nella diagnosi differenziale, riportate nella Tab. 14, sono spesso trascurate.

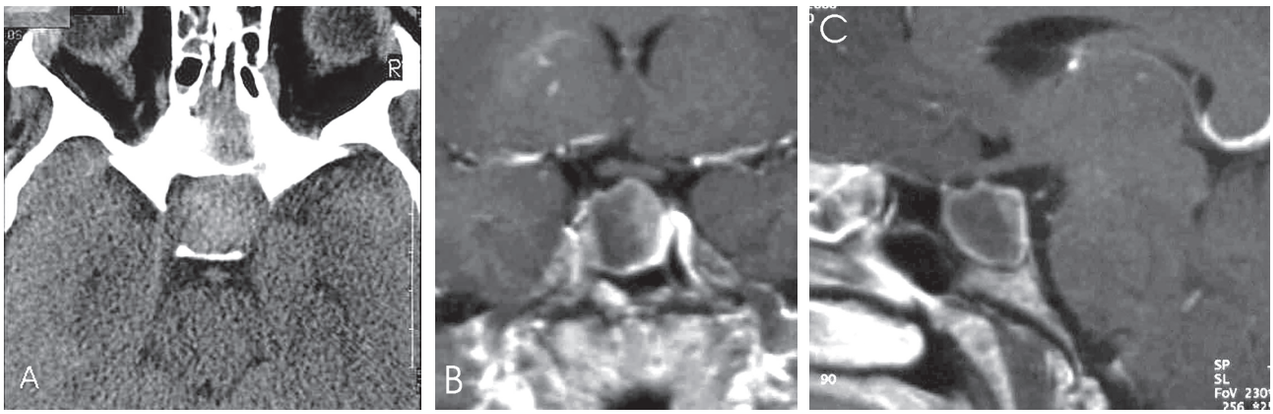


Fig. 18. Adenoma ipofisario, dimostrato nella scansione assiale TC senza m.d.c. (A). La RM (SE-T1) con m.d.c. dimostra nelle sezioni coronale (B) e sagittale (C) una neoformazione intrasellare spontaneamente iperdensa per fenomeni emorragici, con componente cistica al suo interno e parete intensamente potenziata da contrasto. La formazione si sviluppa all'interno della sella turcica (di volume aumentato) e si spinge verso l'alto sollevando il chiasma.

Tabella 14. Patologia della sella turcica.

Empty sella	Glioma del n. ottico	Germinoma
Patologia ipofisaria	Craniofaringiomi	Cordoma
- Iperplasia	Meningioma parasellare	Coristoma
- Carcinoma	Ganglioneuroma	Istiocitosi X
- Metastasi	Amartomi	Metastasi
- Ascessi	Cisti di Rathke	Aneurismi giganti sopraclinoidei
- Ipofisite linfocitica	Cisti epidermoide	
Tumori ipotalamici		

Tabella 15. Frequenza degli adenomi ipofisari.

Secernenti	
Prolattinoma	25-50%
GH	20-25%
ACTH	5-10%
Non secernenti	25-40%
TSH e LH/FSH	<1%

A seconda del comportamento endocrino, gli adenomi si possono suddividere in *prolattinomi* (PRL-secernenti), adenomi *GH-secernenti*, adenomi *ACTH-secernenti* e adenomi *non-secernenti*, la cui frequenza è riportata nella Tab. 15, e le cui caratteristiche cliniche e di diagnosi differenziale sono riportate nella successiva Tab. 16.

Adenomi a prolattina (prolattinomi). Sono i più numerosi e si caratterizzano per un'iperprolattinemia >150 ng/mL che determina una sindrome di amenorrea-galattorrea nella donna e impotenza nell'uomo. L'infertilità completa il quadro clinico in entrambi i casi. A parte i tumori cromofobi, è la varietà che più facilmente si associa a patologia compressiva.

Adenomi a GH – Sono secondi per frequenza tra gli adenomi secernenti, ma forse molti degli effetti sono causati dalla somatomedina C, prodotta dal fegato per effetto del GH. Si manifestano con gigantismo in età prepubere o con acromegalia in età adulta. L'acromegalia si caratterizza con ingrossamento delle estremità (spesso rivelato dalle difficoltà a indossare l'anello o calzare le scarpe), craniomegalia con accentuazione delle bozze frontali, prognatismo, macroglossia, visceromegalia, neuropatie da intrappolamento, cefalea, dolori articolari ed iperidrosi. Predispongono al diabete, ipertensione e cardiopatie.

Adenomi ad ACTH. Si tratta quasi sempre di microadenomi con sella normale, rivelati precocemente dall'imponenza del quadro clinico del *morbo di Cushing* o Cushing ipofisario (80% circa dei casi, Mancini et al., 2010), da distinguere dal quadro del tutto simile

Tabella 16. Diagnosi differenziale delle principali disendocrinopatie causate da adenomi ipofisari.

Iperprolattinemia	**Acromegalia**	**Morbo di Cushing**
Sintomatologia • Femmina (età fertile) Galattorrea Amenorrea Dismenorrea infertilità • Maschio - Perdita libido - Disfunzione erettile - Ginecomastia (galattorrea)	**Sintomatologia** • Deformazione acromegalica del volto ed estremità, cefalea (50-70%), sinusite, iperidrosi e seborrea, neuropatie da intrappolamento (soprattutto tunnel carpale), splancnomegalie (cardiomegalia), artralgie, miopatie, diabete mellito (10%). • Gigantismo in età prepubere	**Sintomatologia** • Obesità centripeta, gibbosità, aspetto pletorico, strie rubre, acne, iperpigmentazione, fragilità capillare, irsutismo, ipertensione arteriosa (85%), edemi, alterata tolleranza al glucosio, ipokaliemia, eritrocitosi, linfo-eosinofilopenia • Ipostenia ed ipotrofia muscolare • Stato ipomaniacale • Infezioni ricorrenti • Osteoporosi
Diagnosi • PRL > 200 µU/ml	**Diagnosi** • Eccesso di GH dopo stimolazione con TRH • Mancata soppressione sotto 2 ng/mL o aumento paradosso del GH dopo carico di glucosio • Eccesso di IGF-I	**Diagnosi** • Ipercortisolismo (>21 µg/dL) • Aumento del cortisolo libero urinario (24h) • Assenza ritmo circadiano di cortisolo ed ACTH • Mancata soppressione del cortisolo sierico dopo 2 mg di desametasone i.v. • Soppressione del cortisolo sierico sotto il 50% del livello basale con 8, 16 o 32 mg di desametasone • ACTH normale o poco elevato (v.n. 20-50 pg/mL), normale risposta di ACTH e cortisolo a CRH i. v. • Cateterismo del seno petroso per escludere una sorgente extraipofisaria di ACTH • RM da sola non diagnostica
Diagnosi differenziale • Gravidanza • Farmaci (anti-DA, anti H2, α-metildopa, oppiacei) • Iperprolattinemia funzionale (altri tumori ipofisari e parasellari) • *Empty sella* • Ipotiroidismo	**Diagnosi differenziale** • Adenoma GH ectopico (sfenoidale o parafaringeo) • Neoplasie GH-secernenti (polmonari, ovariche, mammarie) • Iperproduzione di rh-GH (amartoma o coristoma ipotalamico, tumore delle isole pancreatiche, carcinoidi)	**Diagnosi differenziale** • Sindrome di Cushing • Sindrome di Nelson

IGF-I: *insulin like growth factor I* (somatomedina C)
rh-GH: *GH releasing hormon*

della *sindrome di Cushing* o ipercortisolismo secondario ad iperplasia, adenomi o tumori corticosurrenalici, o di natura paraneoplastica o iatrogena (20%). Valori patologici di ACTH (20% dei malati) si osservano anche nel contesto della *sindrome di Nelson*, conseguente ad adrenalectomia per il trattamento della sindrome di Cushing. La riduzione della produzione steroidea porta ad un'increzione eccessiva della pro-opiomelanocortina (POMC), precursore non solo dell'ACTH, ma anche dell'ormone melanocito-stimolante (MSH), la cui iperincrezione causa una coesistente iperpigmentazione cutanea.

Adenomi non secernenti. Sono quelli che raggiungono i volumi più cospicui e si manifestano più frequentemente per l'effetto massa. In passato venivano identificati con gli adenomi cromofobi, ma ciò si è rivelato inesatto perché alcuni cromofobi contengono granuli secretori (contenenti prolattina, GH, TSH).

Oltre ai sintomi e segni disendocrini, questi adenomi comprimono il chiasma ottico determinando emianopsie bitemporali incongrue per lesione dei fasci ottici provenienti dalle metà retiniche nasali che si decussano al centro del chiasma.

La compressione dell'ipofisi tende a causare ipopituitarismo più o meno marcato, più raramente diabete insipido. La possibile estensione al seno cavernoso si manifesta con deficit oculomotori, parestesie in territorio trigeminale V1 e V2, ed in ultimo, una sindrome del seno cavernoso con proptosi e chemosi.

Diagnosi – Il quadro clinico è molto suggestivo, ma per la diagnosi è necessario uno *screening* ormonale e la dimostrazione neuroradiologica dell'adenoma.

L'esame più appropriato è la RM che dimostra i rapporti fra adenoma ed ipofisi sana, seni cavernosi, carotidi, diaframma sellare, chiasma e pavimento sellare.

La RM permette inoltre un esame accurato della morfologia e delle condizioni del seno sfenoidale (meglio definite alla TC) utilizzato per l'approccio chirurgico transfenoidale. Nel 75% dei casi l'adenoma appare ipodenso in T1 ed iperdenso in T2, e dopo m.d.c. anche un microadenoma può essere visualizzato negativamente per almeno 30 minuti, a causa della diffusione del contrasto in un contesto ghiandolare normale ben vascolarizzato e privo di barriera ematoencefalica.

La TC deve comprendere dei tagli coronali in caso di microadenomi e per chiarire meglio i rapporti locali. Anche in questo caso la ghiandola si impregna più precocemente del tessuto adenomatoso, ma l'incremento contrastografico dei macroadenomi è netto. Tuttavia, in caso di microadenomi risulta suggestiva anche la deviazione controlaterale del peduncolo ipofisario e lo slivellamento omolaterale del pavimento sellare.

La RX-grafia standard del cranio è evocativa in presenza di aumento del diametro sellare A-P (normalmente 9 mm, ma 11 mm nelle donne tra i 13 e i 35 anni), di un'erosione del *dorsum sellae* e di uno slivellamento del pavimento sellare.

L'angiografia è stata sostituita dalla RM per escludere la presenza di aneurisma a proiezione intrasellare, mentre risulta ancora utile la flebografia retrograda del seno petroso per la valutazione dei livelli di ACTH rilasciato dall'ipofisi nel caso si sospetti una sua produzione ectopica (specie da parte di un carcinoma bronchiale).

L'esame del campo visivo va praticato in tutti i casi di adenoma ad estensione soprasellare per quantificare il deficit visivo campimetrico, rappresentato come si è detto da un'emianopsia bitemporale asimmetrica.

Terapia – È chirurgica con alcune eccezioni. L'approccio transfenoidale è possibile nel 90% dei casi, ma presenta delle limitazioni nei tumori extrasellari o a sviluppo parasellare subfrontale, subtemporale o retrosellare, nei tumori soprasellari senza capsula (che non elevano il segmento A1 della cerebrale anteriore), nell'accesso sellare angusto o nelle infezioni paranasali. La mortalità è dello 0,9%, la morbidità include l'eventualità di fistole liquorali, meningite (1%), sinusite (5%), ipopituitarismo (4%) e, più raramente, diabete insipido. Sono inoltre possibili danni dell'a. carotide interna, dell'ipotalamo e dei nervi cranici adiacenti.

L'approccio transcranico è usato se quello transfenoidale è controindicato e comunque quando la componente intracranica dell'adenoma è prevalente e non rimovibile per via transfenoidale. È necessaria l'osservazione in terapia intensiva in presenza di importanti alterazioni endocrine, come ad es. nel m. di Cushing, nel diabete insipido, in presenza di disturbi elettrolitici, cardiomiopatie da acromegalia, diabete mellito grave ed in caso di approccio transcranico.

La terapia medica rappresenta un'alternativa reale solamente per i prolattinomi e, in misura nettamente minore, per gli adenomi ACTH (Schteingart, 2009; Mancini et al., 2010) e GH secernenti, mentre integra la terapia chirurgica o radiante negli altri casi (Tab. 17).

La terapia medica normalizza anche nel 90% dei casi i valori della prolattina ma rende spesso il soggetto farmaco-dipendente. La *bromocriptina* viene usata a partire da 2,5 mg giornalieri con incrementi progressivi fino a 15 mg per i prolattinomi e 30 mg per gli adenomi a GH. Più recentemente è stata introdotta nella terapia dei prolattinomi la *cabergolina* in somministrazioni bisettimanali, con dosaggi iniziali di 1 mg.

Il trattamento farmacologico degli adenomi GH-secernenti ha avuto inizio, nella pratica clinica, con l'introduzione degli analoghi della somatostatina ad emivita più lunga (*octreotide*); più di recente un notevole passo avanti si è ottenuto con preparazioni a più lento rilascio quali *lanreotide* (1 fl ogni 15 gg) e *somatostati-*

Tabella 17. Terapia degli adenomi ipofisari.

Prolattinomi	GH secernenti	ACTH secernenti	Non secernenti
Terapia medica • Microadenomi: DA-agonisti PRL inibitori (*bromocriptina*) - Blocco della crescita tumorale (99%) - Gravidanza possibile (11% aborti spontanei, malformazioni 3.3%) - Recidive dopo sospensione terapia **Terapia chirurgica** PRL < 500 mU/ml: guarigione - Miglioramento immediato della vista nel 30% dei soggetti intolleranti ai DA-agonisti o nei tumori refrattari (bormocriptina post-exeresi) **Risultati** • Guarigione definitiva: - Microadenomi (PRL< 4000): 70-80% - Microadenomi (PRL> 4000): 40-50% - Macroadenomi sellari: 25-35% - Macroadenomi invasivi: 0% DA: dopamina; PRL: prolattina	**Terapia medica** • Octreotide a lento rilascio o Lanreotide preintervento o nelle iperincrezioni residue • Bromocriptina (adenomi misti GH-PRL) **Terapia chirurgica** • Exeresi precoce • Radioterapia per i tumori invasivi, dopo reintervento o per valori elevati di GH **Risultati** • Guarigione se GH<1 ng/ml dopo test soppressivo al glucosio con GH basale < 2ng/ ml ed IGF normale • Remissione a 5 anni: - microadenomi: 80-90% - macroadenomi 45% • Ricorrenza: 0% (se GH <1ng/ml dopo test di soppressione)	**Terapia medica** • Inibitori ACTH preintervento o dopo radioterapia (2-4 anni) nei soggetti ad alto rischio. - Metirapone - Ketoconazolo - Aminoglutetimide - Mitotane - Etomidate - Ciproeptadina **Terapia chirurgica** • Exeresi ardua nel 75% di adenomi non localizzabil • Radioterapia-radiochirurgia • Ipofisectomia • Adrenalectomia (rischio di sindrome di Nelson) **Risultati** • Guarigione (cortisolo < 2 mg/dl dopo 2 mg di desametasone; deficit post-exeresi di ACTH da carenza di CRF) - 75-80% di remissione - 10-25% di ricorrenza	**Terapia medica** • Octreotide **Terapia chirurgica** • Exeresi • Radioterapia post-exeresi parziali o recidive **Risultati** • Scarso effetto delle terapie • Recidive

na LAR (1 ffl ogni 30 gg) (Resmini et al., 2007; Schteingart, 2009). Tali trattamenti si sono rivelati efficaci nel controllare l'iperincrezione di GH e quindi la sindrome ormonale, molto meno nello stabilizzare o ridurre la massa tumorale. La loro utilizzazione è pertanto da considerare ancora complementare alla chirurgia. La terapia sostitutiva in caso di ipopituitarismo richiede *cortisone* (cortone, 25-50 mg/die, v.n. cortisolemia > 9 µg/dl) e *tiroxina* (50-100 µg/die).

Radioterapia e radiochirurgia stereotassica – Sono efficaci nel controllare la malattia ma sono gravate da potenziale rischio a distanza di ipopituitarismo, turbe visive e radionecrosi. La radioterapia convenzionale (45-50 Gy in 25 sedute) o ad alta energia viene effettuata a completamento del trattamento chirurgico negli adenomi invasivi o se vi sono evidenze di persistente attività ormonale non controllabile con la terapia medica, anche in assenza di residui tumorali evidenti alla RM, poiché riesce a ridurre l'incidenza di recidive e permette di controllare la crescita tumorale nel 93% dei casi (vs l'83% ottenibile con la sola chirurgia).

Il diabete insipido post-operatorio recede in genere entro la 2-3° giornata, altre volte dura mesi, ancora con possibilità di regressione. Raramente si osserva una risposta trifasica, in cui il diabete insipido ricompare dopo una recessione iniziale. È sempre preferibile sollecitare le possibilità di compenso dell'organismo semplicemente rimpiazzando le perdite idriche al 90-95% per un flusso urinario inferiore ai 500 ml/ora.

Apoplessia ipofisaria – Interviene come complicanza di un adenoma ipofisario (nel 2% circa dei casi) per un'emorragia tumorale, spesso sotto forma di infarto emorragico. Nel 25% dei casi vi è una causa scatenante farmacologica (bromocriptina), ormonale (estrogeni), o traumatica (sia trauma psichico che che fisico).

Fortunatamente non sempre l'emorragia tumorale comporta un quadro di apoplessia ed un certo numero di casi passa inosservato.

L'incidenza è massima nella 5° decade di vita. Il quadro clinico si caratterizza per l'improvvisa comparsa di cefalea (88%), nausea (56%), diminuzione del visus (56%), alterazioni campimetriche (69%), deficit del III nervo (44%), turbe della coscienza (25%) e sindrome meningea (13%).

La TC rivela l'emorragia nel 50% circa dei casi, talora con livello ematico, ma l'identificazione del tessuto adenomatoso residuo è possibile solo dopo contrasto, mentre la RM è più sensibile e specifica (accuratezza del 90% a 12 ore), dimostrando sia in T1 che in T2 un versamento ematico circoscritto e ben definito all'interno dell'adenoma.

La terapia va istituita immediatamente con desametasone 8mg × 4/die i.v. o i.m., ma il trattamento elettivo d'emergenza è quello chirurgico transfenoidale per

decomprimere rapidamente il chiasma ottico e il seno cavernoso. Più precoce è l'intervento maggiori sono le possibilità di risparmio della vista, il cui recupero è possibile anche dopo 7 giorni.

Sindrome della sella vuota (empty sella) – Definisce un quadro neuroradiologico peculiare, meglio definibile come "diverticolo aracnoideo intrasellare", asintomatico o associato a sintomi e segni neurologici, che può avere un'origine *primitiva* (50% circa dei casi, prevalentemente donne fra 40-49 anni), riferibile ad un difetto del diaframma della sella turcica con discesa intrasellare dell'aracnoide, o *secondaria* a pregresse patologie ipofisarie (iperplasia con apoplessia, ipofisiti autoimmuni, sindrome di Sheehan o necrosi ipofisaria *post-partum,* adenomi ipofisari trattati chirurgicamente o con radioterapia o bromocriptina).

Il sintomo preminente è la cefalea frontale con eventuale irradiazione alla radice del naso ed alle orbite, tipicamente aumentata dalla manovra di Valsalva, ma sono anche possibili disturbi visivi per trazione sul chiasma (emianopsia bitemporale incongrua, riduzione dell'acuità visiva), la cui incidenza però è alta solo nelle forme secondarie. Sul piano ormonale è possibile osservare un'iperprolattinemia (< 250 µU/mL), più raramente altri disturbi endocrini.

La RX-grafia standard del cranio dimostra un allargamento simmetrico della sella, con eventuale demineralizzazione del dorso, mentre la TC e la RM evidenziano un diverticolo sellare con tipica densità/intensità liquorale. La RM riesce anche a documentare il tessuto ghiandolare residuo schiacciato su pavimento sellare, le condizioni del peduncolo ed il suo rapporto con il chiasma.

Il trattamento è quasi sempre conservativo, salvo in presenza di un deficit visivo ingravescente, ove l'impianto chirurgico di spirali in *silastic* offre una prognosi eccellente (Spaziante et al., 2003).

Craniofaringioma

Rappresenta l'1,2-3% dei tumori cerebrali con un'incidenza di 0,5-2:1.000.000, con frequenza leggermente superiore in età infantile rispetto a quella adulta. Il tumore si sviluppa dall'organo dello smalto o da residui epiteliali della tasca di Rathke nella regione sellare e parasellare e può assumere due aspetti istopatologici: una classica *forma adamantinosa* calcificata, con noduli di cheratina e frequente componente cistica (Fig. 19, A-B) ed una più rara *forma papillare* che non s'osserva in età pediatrica, costituita da epitelio squamoso solido nel 50% dei casi.

Sintomatologia – Si distinguono varie forme in rapporto alla cavità sellare ed ai ventricoli: endosellare infradiaframmatica, endo e soprasellare o infra e sopradiaframmatica, sopradiaframmatica parachiasmatica extraventricolare, intraventricolare ed occasionalmente, epidurale o extracranica.

I sintomi sono fondamentalmente di 3 tipi: alterazioni visive, alterazioni ipotalamo-ipofisarie ed alterazioni mentali. Nei 2/3 dei casi le alterazioni visive sono rappresentate da emianopsie bitemporali, seguite da deficit omonimi emianoptici o quadrantanoptici, che in un cospicuo numero di soggetti evolvono in cecità uni o bilaterale.

Le disfunzioni ipotalamo-ipofisarie nel bambino sono costituite, in ordine di frequenza, da ritardo della crescita, diabete insipido ed obesità, nell'adulto da obesità, amenorrea, disfunzione erettile e diabete insipido. Molti soggetti sono portatori di un idrocefalo conclamato con segni più o meno evidenti di deterioramento cognitivo, e circa il 40% richiede l'impianto di una derivazione ventricolare prima o dopo l'intervento.

Diagnosi – È essenzialmente neuroradiologica, risultando agevolata dalle peculiari caratteristiche della neoplasia. Alla TC il tumore è tipicamente disomogeneo con elementi calcifici o cistici ed è scarsamente poten-

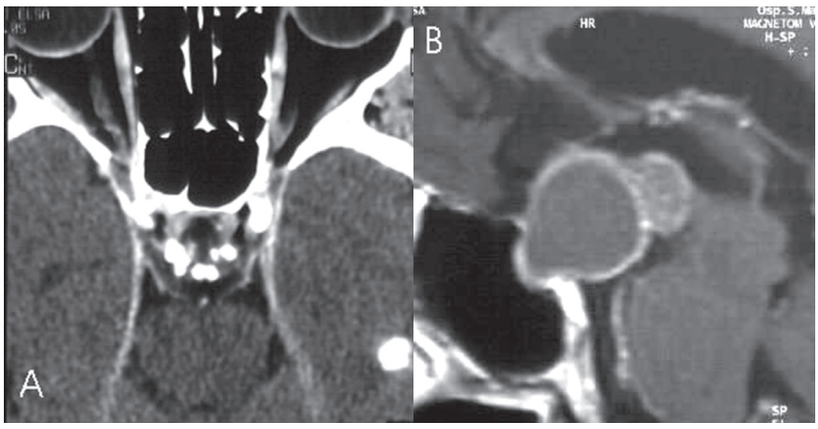


Fig. 19. Craniofaringioma. La TC (A, scansione assiale con m.d.c.) dimostra caratteristiche calcificazioni della parete cistica del tumore. La RM (B, sezione sagittale in SE-T1 con m.d.c.) visualizza una formazione cistica bilobata, a partenza dalla sella turcica ma con assai maggiore sviluppo in sede soprasellare, con sollevamento delle strutture ottico-chiasmatiche e della parete anteriore del III ventricolo. Notare il secondo nodulo di aspetto solido, che si sviluppa al polo superiore del nodulo principale e comprime e sposta posteriormente il mesencefalo.

ziato da m.d.c. La RM, al contrario, riesce ad esaltare le caratteristiche strutturali del tumore, nelle cui forme cistiche il contenuto è fortemente paramagnetico, e soprattutto permette un'analisi dettagliata dei rapporti con le formazioni contigue. Le dimensioni del tumore possono essere piccole (<2 cm), medie (2-4 cm), grandi (4-6 cm) e giganti (> 6 cm).

Terapia – Idealmente la resezione chirurgica dev'essere totale e ciò è possibile nell'80-90% dei casi. Il 70-80% dei pazienti è autonomo dopo l'intervento. I risultati sono leggermente migliori negli adulti. L'80% circa degli operati diventa portatore di un diabete insipido permanente, con un incremento di circa il 60% sulla percentuale preoperatoria. Al contrario, l'acuità visiva ed i deficit campimetrici migliorano nel 65-70% dei casi, con un ulteriore aggravamento nel 5-15%. L'intervento comporta una morbidità operatoria del 16-25% con mortalità del 15-20%, ed i risultati tendono ad essere migliori nei soggetti operati per la prima volta.

L'indice di recidiva raggiunge il 7-10% dopo la rimozione totale, ma è quasi nullo per le forme papillari squamose. Nelle resezioni non totali si associa un ciclo di radioterapia anche interstiziale. Nelle forme prettamente cistiche ha dato buoni risultati la marsupializzazione della cisti nel seno sfenoidale o verso un *reservoir* sub-galeale (di Ommaya), svuotato periodicamente o secondo necessità (Spaziante e de Divitiis, 1997).

Tumori intraventricolari

A livello intraventricolare possono presentarsi i tipi istologici di tumore descritti nella Tab. 14, cui vanno aggiunti i tumori ad origine pineale. Solitamente, però, i tumori intraventricolari vengono suddivisi in relazione alla loro sede.

Tumori dei ventricoli laterali – Costituiscono meno dell'1% dei tumori intracranici, sono per la maggior parte benigni (alcuni a bassa malignità), con lunghe sopravvivenze, ma raggiungono dimensioni notevoli prima della manifestazione clinica, con difficoltà di exeresi. La scelta della via d'approccio dipende dalla posizione del tumore. I principi guida possono essere così sintetizzati: minima retrazione, massima esposizione, esposizione precoce del polo vascolare.

Le possibili complicanze sono rappresentate da danni parenchimali, infarto venoso per chiusura di scarichi venosi nel seno sagittale o della vena di Trolard, che incrocia il campo in regione parietale, sanguinamento intraventricolare ed idrocefalo post-operatorio.

Tumori del III ventricolo – Nell'adulto sono rappresentati da cisti colloidi, metastasi, linfoma, meningioma, glioma e tumori pineali, e nel bambino da astrocitomi sub-ependimali a cellule giganti, astrocitoma pilocitico, neurofibroma, germinoma, glioma, craniofaringioma, papilloma dei plessi coroidei e tumori pineali.

Le cisti ependimali e la cisticercosi hanno la stessa incidenza sia negli adulti che nei bambini. La manifestazione più comune è l'idrocefalo.

Cisti colloide. Si tratta di un tumore tipico del III ventricolo, è di natura benigna e costituisce lo 0,5-1% dei tumori intracranici. Istologicamente risulta costituita da epitelio colonnare secretorio eosinofilo, ed è situata nel quadrante antero-superiore del ventricolo.

La scoperta è spesso occasionale ed a parte l'idrocefalo, si associa a cefalea, talora sensibile ai cambiamenti di posizione, e meno frequentemente a disturbi della deambulazione, delle funzioni cognitive ed a segni di ipertensione intracranica.

Alla TC la cisti colloide si rivela come lesione iperdensa nel 50% dei casi, quasi sempre potenziata dopo m.d.c., mentre alla RM si caratterizza per un cercine iperintenso in T1 ed una marcata ipointensità in T2.

Il trattamento è conservativo per cisti asintomatiche di diametro <0,5 cm, ma aggressivo per quelle sintomatiche. La resezione chirurgica è difficoltosa, più agevole e sicura è la resezione endoscopica o aspirazione ed ampia fenestrazione. L'aspirazione stereotassica comporta la recidiva quasi certa. Il solo trattamento dell'idrocefalo con shunt ventricolare risulta efficace per il controllo della pressione intracranica, ma non risolve i sintomi dovuti alla pressione sul fornice e sull'ipotalamo. Talora si osserva un deterioramento acuto in seguito a malfunzione dello shunt.

Lo scopo dell'intervento chirurgico è quello di ripristinare la circolazione liquorale, stabilire la diagnosi e possibilmente rimuovere la lesione.

Fig. 20. Neurocitoma centrale. La RM (SE-T1 assiale, dopo m.d.c.) evidenzia una neoplasia a sviluppo nel ventricolo laterale destro con inserzione sulla parete laterale, aspetto disomogeneo ed irregolare potenziamento dopo m.d.c. Le strutture mediane appaiono dislocate controlateralmente. La cella media del ventricolo laterale destro è compressa, ed il corno occipitale e frontale appaiono notevolmente dilatati per ostruzione del forame interventricolare di Monro.

Tumori IV ventricolo – Sono comuni nei bambini, e molto spesso si tratta di ependimomi (30% dei tumori intracranici prima dei 3 anni, 2/3 dei quali nel IV ventricolo). Seguono medulloblastomi, astrocitomi e dermoidi. Nell'adulto i tumori del IV ventricolo sono rari: si tratta di ependimomi, papillomi dei plessi coroidei, meningiomi, astrocitomi, dermoidi e metastasi. Si manifestano con idrocefalo e segni di compressione in fossa cranica posteriore. Particolare rilievo acquista il vomito per irritazione del pavimento ventricolare.

Papilloma dei plessi coroidei – Questo tumore è molto raro (0,4-0,5% dei tumori cerebrali), con maggiore incidenza in età pediatrica (4% dei tumori pediatrici). Negli adulti si sviluppa prevalentemente nel IV ventricolo, talora con estensione nell'angolo pontocerebellare, mentre nei bambini prevale nei ventricoli laterali, ove talvolta ne infiltra la parete.

Spesso si manifesta con idrocefalo ostruttivo, ma anche l'iperproduzione liquorale può contribuire alla dilatazione ventricolare. I sintomi sono aspecifici; prevale la cefalea, ma sono possibili deficit dei nervi cranici e crisi sincopali. Nei bambini possono comparire deficit del campo visivo, emiparesi e convulsioni.

La TC e più ancora la RM evidenziano la lesione coi suoi rapporti. Peraltro, la RM aggiunge dei dettagli sulla vascolarizzazione, che altrimenti dev'essere studiata angiograficamente. Caratteristica è l'ipertrofia delle arterie corioidee. La rimozione del tumore dev'essere possibilmente totale, per mantenere basso il rischio di recidive (in questo caso pari al 10%), poiché nelle resezioni subtotali il rischio aumenta sensibilmente senza che la terapia radiante possa migliorare la prognosi.

La radioterapia nelle sue varie forme va riservata alle recidive, ma solo dopo un reintervento, anche questo idealmente radicale.

Neurocitoma centrale – È un tumore raro a sviluppo intraventricolare con massima incidenza intorno ai 28 anni. Spesso viene confuso con l'oligodendroglioma o l'ependimoma. Si manifesta nel 77% dei casi con ipertensione intracranica, idrocefalo ed eventualmente perdita di memoria, apatia e disorientamento.

L'aspetto TC è quello di una massa intraventricolare che occupa uno od entrambi i ventricoli, di densità normale o aumentata, moderatamente potenziata dopo m.d.c., con piccole cisti periferiche ed eventuali piccole calcificazioni. La RM precisa meglio i rapporti anatomici del tumore ed è utile nella diagnosi differenziale col papilloma (Fig. 20). La prognosi è ottima trattandosi di un tumore con scarsa tendenza alla recidiva (1 su 16 casi) che non necessita di radioterapia.

Tumori della regione pineale

Rappresentano circa l'1% dei tumori intracranici, per la maggior parte sotto i 30 anni e comprendono 4 gruppi.

Tumori delle cellule germinali o germinomi (70%) – Originano da cellule germinali bloccate nel processo di migrazione. Tumori simili si riscontrano nella regione soprasellare, nel mediastino e negli spazi retroperitoneali. Più comuni nei giovani maschi, sono molto maligni ed hanno una spiccata tendenza alla disseminazione sub-aracnoidea, ma in compenso sono altamente radiosensibili. Segue nel gruppo il teratoma (20%), lentamente evolutivo, capsulato, lobulato e cistico (contenente muco, sebo o materiale acquoso), talora con capelli, denti, osso, cartilagine, etc. La forma maligna viene indicata come teratocarcinoma. Del gruppo fanno parte anche il carcinoma a cellule embrionali, il coriocarcinoma ed il carcinoma del sacco vitellino.

Tumori parenchimali della pineale (25%) – Comprendono il pinealocitoma, il pinealoblastoma ed il tumore pineale misto. Il pinealocitoma, che costituisce il 25% di questo gruppo, è istologicamente ben differenziato, è ben circoscritto ad evolve lentamente, ma è scarsamente radiosensibile

Il pinealoblastoma, istologicamente indifferenziato e simile al medulloblastoma, pur essendo molto invasivo e con tendenza alla disseminazione per via liquorale, è spiccatamente radiosensibile.

Tumori gliali (25%) – Si tratta generalmente astrocitomi cistici o solidi, più raramente di ependimomi ed oligodendrogliomi. Gli astrocitomi cistici sono facilmente dissecabili con buona prognosi. Gli astrocitomi solidi sono invasivi e di difficile rimozione, comportando una prognosi peggiore.

Altri tumori – Sono spesso cisti della ghiandola pineale silenti e benigne, scoperte solo casualmente, che possono però causare idrocefalo per pressione sull'acquedotto. In questa regione si possono manifestare anche meningiomi, emangioblastomi, papillomi dei plessi coroidei, adenocarcinomi, chemodectomi, linfomi e metastasi.

Sintomatologia – La tipica manifestazione disendocrina causata dai tumori pineali è la *pubertà precoce*, più evidente nei maschi ed in presenza di teratoma; seguono l'ipogonadismo ed il diabete insipido. La compressione esercitata da questi tumori sulle regioni mesencefaliche dorsali può causare disturbi dello sguardo coniugato e della motilità pupillare (*sindrome di Parinaud*), occlusione dell'acquedotto di Silvio con formazione di un idrocefalo ostruttivo triventricolare non comunicante, ed anche quadri atassici per sofferenza dei peduncoli cerebellari superiori.

Diagnosi – La RX-grafia standard del cranio conserva un valore storico perché permette di visualizzare la ghiandola pineale per le calcificazioni di cui è sede nel 60% circa degli adulti, ed in caso di tumore, documentarne l'ingrossamento (>10 mm) o lo spostamento laterale; inoltre, prima dei 10 anni di età, ogni calcificazione pineale va ritenuta patologica.

La TC mostra alcuni caratteri peculiari: i germinomi sono iperdensi ed incrementano marcatamente col contrasto, con limiti netti, ma possono confondersi con il coriocarcinoma, il carcinoma a cellule embrionali e con il carcinoma del sacco vitellino. I teratomi appaiono disomogenei, con aree a contenuto "grasso", mentre i pinealocitomi ed i pinealoblastomi sono isodensi, talora calcificati ed assumono moderatamente contrasto.

La RM dimostra dettagliatamente le relazioni anatomiche del tumore con le vene cerebrali interne, ma la distinzione tra grasso, emorragia e calcificazioni può essere ingannevole, per cui può risultare comunque utile la TC. La RM dopo m.d.c. permette di visualizzare l'eventuale espansione subaracnoidea del tumore e di distinguerla da un aneurisma della vena di Galeno. L'angiografia, peraltro, rimane l'esame più indicato per distinguere i tumori della pineale dagli aneurisma della vena di Galeno, dall'angioma e dal meningioma.

Gli esami bioumorali sono indispensabili per la diagnosi e per il *follow-up* post-operatorio, in particolare l'esame citologico del liquor dimostra una sensibilità del 50% nell'accertare un'eventuale diffusione subaracnoidea delle lesioni maligne. Il tasso ematico o liquorale della beta HCG (gonadotropina corionica) risulta elevato nei coriocarcinomi, carcinoma a cellule embrionali e germinomi. L'assenza di melatonina plasmatica conferma la completa resezione della pineale.

Terapia – Il 30-40% delle lesioni sono benigne e rimovibili, ma l'approccio non è facile. La radioterapia è specialmente indicata per i germinomi, assai meno per teratomi maligni, pinealoblastomi ed astrocitomi solidi. La riduzione della massa tumorale favorisce sempre la risposta terapeutica. La disseminazione spinale va trattata con radioterapia. La presenza di uno shunt liquorale favorisce la disseminazione del tumore. La chemioterapia è indicata in caso di recidiva dopo radioterapia o prima della radioterapia per ridurre il volume tumorale e nei bambini sotto i 2 anni al posto della radioterapia. La mortalità operatoria raggiunge ancora il 10-25% ed è naturalmente connessa al tipo di tumore, al tipo di approccio ed al rischio di danno del diencefalo e del tronco.

Tumori orbitari

Numerosi processi patologici, non solo neoplastici, interessano l'orbita, con effetto massa a sviluppo endo o extraconico. La presentazione è simile e caratterizzata da esoftalmo con o senza alterazioni visive e chemosi. Le lesioni endoconiche tendono a produrre esoftalmo con precoce alterazione del visus e diplopia, al contrario delle forme extraconiche. Lo sviluppo nel canale ottico comporta una perdita precoce del visus ed edema del disco ottico. Tumori invasivi dell'apice orbitario quali meningiomi e carcinomi comportano una sindrome della fessura orbitale superiore.

La RX-grafia standard deve valutare il diametro del canale ottico in rapporto al controlaterale, mettendo in evidenza eventuali erosioni o deformazioni. La TC con finestra ossea dà informazioni più precise sulle condizioni del canale osseo e permette di visualizzare sia la massa tumorale, sia i suoi rapporti con le strutture circostanti: nella m. di Graves, i muscoli appaiono nettamente edematosi, mentre nel meningioma orbitario si nota l'ombra del nervo ottico nel contesto della massa tumorale. La RM permette l'esame multiplanare del contenuto orbitario; l'angiografia è necessaria in caso di lesioni vascolari, specie fistolose. L'ecografia orbitaria è utile specialmente nel m. di Graves per la valutazione dei muscoli.

Meningioma orbitario – È responsabile del 5-15% di casi di esoftalmo unilaterale, prevale nella femmina nella 4-5 decade di vita ed è spesso di tipo sinciziale o transizionale. Alcuni casi si presentano prima dei 20 anni, spesso in associazione a neurofibromatosi, ed hanno prognosi peggiore.

Meningiomi primitivi del n. ottico – Si sviluppano dalla guaina nervosa, all'estremità craniale del canale per cui richiedono un'esposizione intracranica.

Meningiomi della fessura orbitaria superiore – Si caratterizzano per l'invasione della periorbita, mentre i meningiomi della cresta sfenoidale possono espandersi nella cavità orbitaria attraverso il canale ottico e confondersi con un meningioma del nervo ottico. L'aspetto radiologico più caratteristico è l'eventuale presenza di iperostosi e calcificazioni "a nuvola". L'approccio più indicato è l'orbitotomia transcranica che permette di esporre tutto il tumore e di visualizzare il canale ottico.

Tumori dei nervi periferici orbitari – Rappresentano il 5-15% dei tumori orbitari, spesso originando dalla branca ciliare del nervo nasociliare. Comprendono i neurofibromi semplici, diffusi e plessiformi e gli schwannomi. Per l'intervento risultano ugualmente appropriate sia l'orbitotomia laterale che transcranica.

Neurofibroma semplice. È usualmente localizzato nel quadrante orbitario laterale.

Neurofibroma diffuso. Invade il tessuto orbitario ed è di difficile resezione

Neurofibroma plessiforme. Si caratterizza per la presenza di fascicoli nervosi abnormemente dilatati, con difetti ossei sfenoidali, talora associati a glaucoma, glioma dell'ottico o meningioma.

Schwannoma. Istologicamente simile a quello dei nervi craniali, molto più raramente degenera rispetto al neurofibroma.

Tumori fibro-ossei orbitari – Comprendono vari tipi istologici.

Osteoma dell'orbita. Origina dai resti embrionali delle cellule etmoidali anteriori e si sviluppa in forma peduncolata.

Displasia fibrosa. Caratteristica dei bambini e dei giovani adulti, si localizza all'ala sfenoidale o al tetto dell'orbita, e può diventare possibile causa di cecità per compressione del n. ottico. È radioresistente, ed il suo trattamento elettivo è chirurgico.

Altri tipi. Comprendono la cisti aneurismatica, il sarcoma osteogenico ed il fibroma ossificante.

Tumori orbitari di origine vascolare – Possono manifestarsi in età infantile o adulta.

Emangioma cavernoso retrobulbare o intracanalicolare. Si manifesta soprattutto tra i 30 ed i 50 anni, e cresce lentamente fino ad apparire come una massa rotonda o ovale incrementata dal contrasto, la cui escissione è agevole attraverso un'orbitotomia laterale.

Emangioblastoma capillare. Si osserva in età pediatrica.

Linfangioma. Pur essendo istologicamente benigno è clinicamente aggressivo. Si osserva nei giovani e può progredire rapidamente per l'occorrenza di un'emorragia intratumorale o un'infezione delle vie aeree superiori. Assume contrasto irregolarmente ed è di difficile escissione totale per mancanza di una capsula.

Altri tipi. Comprendono l'emangioma capillare, l'emangiopericitoma e le malformazioni artero-venose.

Tumori orbitari mesenchimali – Comprendono il rabdomiosarcoma e l'istiocitoma fibroso.

Rabdomiosarcoma. È il tumore orbitario più comune in età pediatrica, con un picco intorno ai 7 anni. La diagnosi è urgente perché la radioterapia e la chemioterapia eradicano il tumore nel 70% dei casi. L'approccio transcranico è controindicato per il rischio di diffusione intracranica.

Istiocitoma fibroso. È tipico degli adulti, e pur essendo istologicamente benigno, può recidivare.

Tumori orbitari metastatici – Sia dei tessuti molli, sia con invasione ossea, l'origine più comune è mammaria o polmonare. Si caratterizzano per il dolore ed edema palpebrale, esoftalmo e diplopia.

Cisti dermoide – Di solito si localizza anteriormente nel quadrante nasale o temporale, e alla TC ed RM in T1 si presenta come massa ipodensa/iperintensa. Deve essere escissa totalmente; il contenuto può risultare irritante per le strutture orbitarie.

Tumori della ghiandola lacrimale – Si tratta di tumori epiteliali benigni e maligni tra cui il cilindroma (maligno). In presenza di invasione si richiede l'exenterazione oculare.

Altri tumori orbitari – Comprendono infiltrati di tessuto linfomatoso o leucemico, tumori retinici (retinoblastoma e melanoma) e lesioni orbitarie non neoplastiche.

Esoftalmo endocrino. È una delle più comuni cause di esoftalmo nell'adulto, più spesso nelle donne. Si caratterizza per la retrazione palpebrale ed i segni di ipertiroidismo, ma talora gli ormoni tiroidei sono nella norma. I gravi fenomeni infiammatori possono produrre fibrosi dei muscoli oculari. La terapia corticosteroidea è efficace, ma talora si richiede orbitotomia decompressiva. Alla TC ed alla RM si osserva iperplasia muscolare.

Pseudotumor orbitario. Si manifesta con edema palpebrale, chemosi, proptosi e limitazione dei movimenti oculari. Da un punto di vista istologico si caratterizza per i segni di un'infiammazione aspecifica o quelli di un granuloma linfocitico. La TC e la RM non riescono a differenziare questa condizione da un processo neoplastico, per cui l'esplorazione orbitaria è spesso necessaria. Si richiede una lunga terapia steroidea e talora radioterapia (10-20 Gy).

Mucocele dei seni paranasali. Dolore, esoftalmo e chemosi sono i segni principali, con l'occhio spinto lateralmente. La TC con finestra ossea e la RM dimostrano la continuità con i seni paranasali.

Encefalocele e meningocele. Può essere di origine post-traumatica per difetto osseo, oltre che congenito. Si caratterizza per l'esoftalmo pulsante. Il trattamento è intracranico con ricostruzione del tetto orbitario e riparazione della dura madre

Tumore glomico o paraganglioma

Deriva dalle cellule paragangliari, per cui il termine "paraganglioma" è più appropriato. Si sviluppa nell'orecchio medio o nel foro giugulare in rapporto al glomo giugulare o più raramente (10%) vagale. È un tumore molto vascolarizzato, nutrito dall'a. faringea ascendente, secernente catecolamine nel 5% dei casi ed a carattere benigno con scarse mitosi, che cresce lentamente, dimostrando un'invasività ed un'aggressività tipicamente locale.

Il 10% ha origine multicentrica (ganglio carotideo e nodoso, tiroide o surrenali), talora nel contesto di un'adenomatosi multipla, e presenta una certa familiarità.

Nell'orecchio medio il tumore causa ipoacusia, talora secrezione siero-ematica auricolare, e può essere anche visibile come massa retro-timpanica.

La sua espansione verso la base cranica è rivelata dalla comparsa di dolore auricolare con comparsa di un deficit periferico del VII nervo associata a una sindrome del forame giugulare (IX-X: disfonia e disfagia): in questo caso, la massa tumorale può addirittura essere palpabile al collo.

La diagnosi si basa sulle neuroimmagini. La TC, assai meglio dell'RX-grafia standard del cranio, dimostra la presenza di una massa tumorale con erosione delle strutture ossee limitrofe, mentre la RM precisa i rapporti anatomici del tumore con i grossi vasi del collo e la dura mare (di solito la lesione rimane extradurale). Lo studio vascolare può essere completato con l'angiografia, che eventualmente permette la chiusura preoperatoria dell'a. faringea ascendente. Il dosaggio plasmatico delle catecolamine è fondamentale per conoscere la situazione secretiva del tumore e quindi prevenire con fentolamina eventuali crisi ipertensive intraoperatorie, mentre l'audiometria è utile per confermare la presenza di un'ipoacusia.

La diagnosi differenziale va posta verso le altre lesioni espansive dell'angolo ponto-cerebellare e quelle più rare della base cranica (cordoma del *clivus*, carcinoma della base, tubercolosi, osteomielite, colesteatoma, istiocitosi X, linfoma e lesioni granulomatose).

Il trattamento è chirurgico. Se il tumore è piccolo le strutture dell'orecchio medio possono essere salvate. Tra le complicanze post-operatorie bisogna considerare la polmonite *ab ingestis*, le fistole liquorali e la paralisi facciale periferica completa con rischio di cheratite neuroparalitica. Il valore della radioterapia è controverso, ma può servire nei tumori voluminosi per ridurne la massa.

Emangioblastoma

È un tumore benigno, tipico dell'età adulta, che rappresenta l'1,5% dei tumori intracranici e nell'85% dei casi ha sede cerebellare, costituendo il 9% dei tumori in fossa cranica posteriore. Nel 3% dei casi si localizza nel midollo spinale, ove costituisce il 2% dei tumori midollari, e nel 20% dei casi è una delle manifestazioni della malattia di Von Hippel-Lindau, caratterizzata da angioma encefalico o retinico, lesioni viscerali neoplastiche o cistiche a sede pancreatica o renale e da feocromocitoma.

Talora si presenta con localizzazioni multiple e frequentemente esordisce in corso di gravidanza. Nel 70% dei casi il tumore è cistico con un nodulo murale, molto vascolarizzato, rosso, immerso in un fluido giallo. La parete cistica non contiene cellule neoplastiche.

La sintomatologia è aspecifica, costituita da segni di sofferenza cerebellare o deficit di nervi cranici, ma talora può presentarsi ictalmente come emorragia cerebellare. Frequente è il riscontro di eritrocitosi, causata dalla produzione di eritropoietina da parte dal tumore.

Eventuali crisi ipertensive gravi suggeriscono la coesistenza di un feocromocitoma, da accertare rapidamente mediante dosaggio delle catecolamine plasmatiche ed urinarie.

Alla TC il tumore cistico appare ipodenso, con la parte nodulare che si impregna intensamente, mentre le forme solide appaiono isodense, con marcato potenziamento dopo m.d.c. La RM mostra aspetti morfologici simili, ma rivela il polo vascolare per la presenza di vuoti di segnale e mostra i residui emosiderinici di precedenti perdite ematiche.

Il trattamento è chirurgico. In caso di tumore cistico si rimuove solo il nodulo coagulando il suo peduncolo vascolare, mentre se si tratta di un tumore solido l'emostasi è più difficile, simile a quella di una MAV, ed il tumore dev'essere isolato alla periferia prestando particolare attenzione alle affluenze vascolari.

Tumori dermoidi ed epidermoidi

Sono tumori rari (1%) originanti da isole epiteliali ectopiche. L'epidermoide, noto anche come colesteatoma, è 10 volte più frequente del dermoide, ha una massima incidenza nella V° decade di vita ed è più frequente nel maschio. I tumori dermoidi prevalgono tra la I e la II decade, e la loro sede tipica è la linea mediana sopra e sotto-tentoriale, o la cauda equina, spesso in associazione ad altre malformazioni cutanee quali il seno dermico, ciuffi di peli, pigmentazione focale, o spina bifida. Talora vengono interessati lo scalpo, l'orbita o la regione paranasale.

A parte va considerato il colesteatoma dell'orecchio medio, il cui sviluppo sarebbe influenzato da processi infiammatori cronici. È stato perfino osservato lo sviluppo di colesteatomi intratecali per dislocazione involontaria di frammenti cutanei in seguito a punture lombari seriali (questa eventualità si associa all'uso di aghi senza mandrino).

Questi tumori hanno un aspetto rotondeggiante, multilobato e liscio dal colore perlaceo, ed entrambi contengono tessuti cutanei.

Gli epidermoidi sono costituiti solo da epitelio dermico con uno strato connettivale, ed al loro interno si riscontra materiale caseoso, secco, costituito dall'accumulo di residui epidermici cheratinizzati.

I dermoidi includono invece anche annessi cutanei quali follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare, occasionalmente denti, e contengono oltre ai residui cheratinizzati anche materiale sebaceo e peli.

Sono tumori a lento accrescimento, i cui sintomi dipendono essenzialmente dalla sede della neoplasia. Occasionalmente la rottura della cisti negli spazi liquorali si manifesta con una sindrome meningea acuta da irritazione chimica.

La Rx-grafia standard del cranio può fornire informazioni preziose nelle localizzazioni ossee, dimostrando nelle lesioni a sviluppo intradiploico un'area osteolitica circondata da un sottile orlo osteosclerotico, aspetto

osservabile anche nelle lesioni intrapetrose in corrispondenza dell'orecchio medio.

Se il rapporto col cranio è di pura contiguità si rileva invece un'impronta osteolitica con margini sclerotici che interessa il tavolato esterno od interno, a seconda del punto di appoggio della lesione.

La TC evidenzia una lesione molto ipodensa, a margini ben delimitati, non impregnabile, e nei tumori dermoidi talora anche abbozzi dentari di densità ossea.

A differenza di altre lesioni, anche in presenza di uno sviluppo ventricolare o paraventricolare, raramente compare idrocefalo poichè il tumore si modella nello spazio disponibile senza deformare le strutture circostanti. La RM fornisce immagini compatibili con l'alto contenuto lipidico della lesione: ipointense in T1 ed iperintense in T2. I margini sono anche in questo caso molto ben definiti.

La terapia è chirurgica e la rimozione del tumore deve essere idealmente completa, cosa possibile nel 100% delle forme extracraniche ma solo nel 50-80% delle forme intracraniche e spinali.

Cordomi

Sono tumori rari (0.2% dei tumori cranici e 1-4% dei tumori ossei maligni), originati dai resti della notocorda embrionale, a crescita lenta e progressiva.

Le localizzazioni al basicranio (35%) determinano cefalea, deficit dei nervi cranici, segni cerebellari, segni di compressione delle vie lunghe, talora segni di ipertensione intracranica o di ostruzione rinofaringea.

Nelle localizzazioni vertebrali (50% nei segmenti sacrococcigei, 15% altri segmenti, specie il tratto cervicale). Il sintomo più frequente è il dolore, associato a disfunzione rettale nelle localizzazioni sacro-coccigee.

La Rx-grafia standard è molto importante ai fini diagnostici perché rivela la presenza di una distruzione ossea circoscritta accompagnata dall'ombra tumorale.

La TC evidenzia una massa di densità disomogenea in rapporto con il clivus e con la sella, circondata da erosioni caoticamente osteolitiche della colonna.

Alla RM la lesione appare ipo-isointensa in T1 ed iperintensa in T2 ed il suo omogeneo potenziamento dopo m.d.c. permette di apprezzarne la forma settata o lobulata nel 70% dei casi. Il condroma condroide si impregna molto più marcatamente.

Coesistono VES e della fosfatasi alcalina elevate, il cui aumento permette di controllare nel tempo l'evoluzione del tumore.

La diagnosi differenziale va posta verso altre lesioni osteoinvasive, quali il condroma, il condrosarcoma, i tumori ipofisari, il carcinoma nasofaringeo con invasione ossea e i tumori dell'angolo ponto-cerebellare.

Linfoma primitivo

I linfomi del SNC costituiscono lo 2,4-3% di tutti i tumori cerebrali, e il 4-6% di tutti i linfomi extranodali. L'incidenza media è pari a 0,7: 100.000, con picco fra la 5° e 6° decade (età media 56 anni, M:F= 3:2), con incremento in questi ultimi 20 anni dopo la 6° decade.

L'eziologia è sconosciuta. Le forme primarie (PCNSL), insorgono in soggetti immunocompetenti, sono costituite da linfociti B, più raramente T/NK e non si associano a altre malattie o a presenza virale (HHV6-8; SV40, BK e EBV). Il rischio di PCNSL aumenta sensibilmente sia nelle immunodeficienze congenite (atassia-telangiectasia, s. di Wiskott-Aldrich, deficienza di IgA), sia nelle immunodeficienze acquisite da immunosoppressione e soprattutto da infezione HIV-AIDS, in cui è frequente la coesistenza di EBV. Un linfoma non Hodgkin sistemico può preesistere in meno del 5% dei casi, ma non fa mai seguito alla localizzazione cerebrale.

Il tumore si sviluppa negli spazi perivascolari come "linfoma solitario" o lesione multifocale simil-metastatica, si associa ad edema lesionale/perilesionale e tende ad infiltrare il tessuto circostante assai più che a comprimerlo. La sede tipica è paraventricolare subfrontale con invasione dei gangli della base, talora con diffusione controlaterale "a farfalla", disseminazione meningea o sub-ependimale e infiltrazione di nervi cranici o spinali.

Particolari localizzazioni vascolari sono quella angiocentrica e angiodistruttiva della granulomatosi linfomatoide in corso di AIDS (26%) e quella del linfoma B-cell esclusivamente intravascolare, che si manifestano con necrosi intratumorali e infarti ischemici.

La sintomatologia esordisce con cefalea, deficit neurologici focali o di tipo ictale, e nelle frequenti localizzazioni frontali, con disturbi cognitivo-comportamentali, della personalità e dell'umore e turbe visive nelle diffusioni al n. ottico e retina.

La TC dimostra una lesione di aspetto iperdenso per l'elevata ipercellularità, con marcato potenziamento dopo m.d.c., mentre la RM in T2 evidenzia una lesione iso o iperintensa rispetto alla sostanza grigia. L'esame del liquor è diagnostico nel 10% dei casi, particolarmente nelle localizzazioni periventricolari e sub-ependimali o con diffusione sub-aracnoidea, dimostrando un quadro di iperproteinorrachia con normoglicorrachia associato alla presenza di cellule linfatiche monoclonali nel citosedimento.

La diagnosi differenziale può essere molto ardua, riguardando nei soggetti immunodepressi la toxoplasmosi cerebrale, e nei soggetti immunocompetenti le metastasi cerebrali, i gliomi, i meningiomi, e gli ascessi cerebrali. Qualora l'esame del liquor risulti inconclu-

sivo, può rendersi necessaria una biopsia stereotassica per dimostrare istologicamente la natura della lesione.

La terapia di scelta è il trattamento corticosteroideo, capace di ridurre sia l'edema perilesionale che la massa neoplastica. La prognosi prevede una sopravvivenza di 1-5 mesi, non modificata dalla resezione chirurgica del linfoma. La radioterapia diffusa dell'encefalo fino al segmento midollare C2 allunga il tempo di sopravvivenza di 10-18 mesi. Spesso si associa una chemioterapia con metotrexate per via intratecale o intraventricolare tramite *reservoir* sub-galeale tipo Ommaya, ma il vantaggio di un ulteriore allungamento della sopravvivenza è controbilanciato da un aumentato rischio di leucoencefalopatia se il trattamento è effettuato dopo la radioterapia. Una disseminazione sistemica del linfoma avviene nel 7-34% dei soggetti, e la sopravvivenza a 5 anni riguarda al massimo un 5% circa di casi.

Metastasi

Le metastasi cerebrali rappresentano i tumori cerebrali più frequenti, poiché almeno il 25% dei tumori maligni sviluppa una metastasi cerebrale, con incidenza forse anche doppia a quella comunemente riportata in letteratura (14:100.000). Le più comuni metastasi al SNC derivano in ordine di frequenza da neoplasie polmonari, mammarie, cutanee (melanoma), colo-rettali, renali, prostatiche ed utero-ovariche (v. Fig. 1). Il singolo maggior predittore di sopravvivenza è il l'asportazione o il controllo della neoplasia di partenza.

La localizzazione intraparenchimale più frequente è quella intraparenchimale (Fig. 21 A-B), a sede sopratentoriale (80%), cerebellare (16%), troncoencefalica (3%) e sotto forma di singola lesione nel 40-45% dei casi. La localizzazione leptomeningea è comune nelle leucemie, specie acute, nei linfomi non Hodgkin e nel carcinoma mammario. Le metastasi prostatiche prediligono il cranio e la dura e talora simulano un meningioma per via della reazione osteoaddensante che producono.

Le manifestazioni cliniche sono rapidamente ingravescenti o a esordio ictale nel 10% dei casi. I sintomi sono costituiti da cefalea (50-60%), deficit motori focali (40%), atassia (20%) e crisi epilettiche (15-20%). Nelle localizzazioni leptomeningee i sintomi sono spesso di difficile interpetazione.

L'aspetto TC caratteristico è quello di una lesione ipodensa potenziata dopo m.d.c., con notevole edema (90%). Tumori con diametro maggiore di 2 cm. sono più spesso eterogenei. Un aspetto cistico con opacizzazione del contorno ad anello pone problemi di diagnosi differenziale nei confronti dell'ascesso cerebrale e talora del glioblastoma. In taluni casi l'aspetto iperdenso e la contiguità con la dura simulano un meningioma, mentre nei portatori di neoplasie maligne l'occorrenza non infrequente di lesioni emorragiche o ischemiche (15%) contraddistinte da potenziamento dopo m.d.c. può simulare una lesione metastatica.

All'altro estremo, alcune metastasi, come quelle da melanoma, possono manifestarsi con un ematoma nel cui contesto si cela la massa neoplastica, di solito svelata dal suo potenziamento dopo m.d.c. Un altro problema non meno importante ai fini terapeutici riguarda la necessità di distinguere un'area radionecrotica, specie se accompagnata da un certo effetto massa, da una nuova lesione metastatica.

La terapia chirurgia è indicata nelle metastasi cerebrali uniche e nei soggetti con aspettativa di vita di oltre 6 mesi (15-20% del totale). La mortalità operatoria è pari al 2% ma se sono presenti metastasi in altre sedi sale al 30%. La radioterapia o la radiochirurgia possono essere usate da sole o più spesso a consolidamento del risultato chirurgico. L'irradiazione focalizzata sulla metastasi è preferibile, avendo la stessa efficacia dell'irradiazione generalizzata ai fini della sopravvivenza, con minor rischio di danni cerebrali e di deterioramento cognitivo post-irradiazione, e non escludendo la possibilità di ulteriori trattamenti per eventuali recidive. La sopravvivenza a 1 anno è pari al 75%, a 2 anni al 24%.

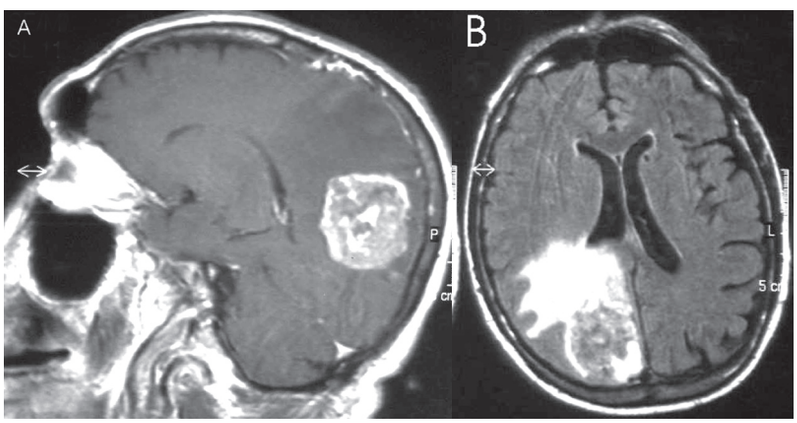


Fig. 21. RM di metastasi parietale posteriore sinistra da carcinoma polmonare a grandi cellule. Le sezioni sagittali SE-T1 (A) ed assiali T2 FLAIR (B) visualizzano una neoformazione rotondeggiante ben delimitata, nettamente potenziata dopo m.d.c., circondata da notevole edema perilesionale.

Sia nei soggetti con patologia di base non controllata ma con lesione cerebrale resecabile, sia in quelli con patologia sistemica controllata, il trattamento resta ancora controverso anche se recenti evidenze dimostrano che la resezione chirurgica o radiochirurgia stereotassica associata a radioterapia permettono la sopravvivenza più lunga. La radioterapia da sola è indicata qualora vi sia una aspettativa di vita superiore ai 3 mesi ma a dosi concentrate di 20-30 Gy in 1 settimana.

Sfortunatamente meno della metà dei soggetti hanno lesioni uniche mentre sono prevalenti i casi di lesioni multiple sulle quali qualunque tipo di trattamento risulta infruttuoso e la terapia rimane puramente corticosteroidea per il controllo dell'edema (desametasone 10 mg iniziali e 4 mg ogni 6 ore).

Fig. 22. Ependimoma della cauda. La RM (SE-T2, sezione sagittale) visualizza una neoplasia isointensa che occupa l'intero canale spinale nella sua parte terminale.

TUMORI DEL MIDOLLO, DELLE RADICI SPINALI E DEL RACHIDE

R. Spaziante, C. Rivano, E. Bruzzone

Comprendono il 15% dei tumori del SNC. A seconda dello sviluppo si distinguono in *intramidollari* (5%), *intradurali-extramidollari* (40%) ed *extradurali* (55%). Il 90% delle forme intradurali sono benigne e potenzialmente asportabili. Nel gruppo dei tumori extradurali sono incluse le metastasi ed i linfomi che non sempre giungono all'osservazione neurochirurgica.

Tumori intramidollari

Sono molto rari, prevalgono nell'adulto e nella stragrande maggioranza dei casi sono rappresentati da ependimomi (45%) (Fig. 22) ed astrocitomi (35%).

L'ependimoma si manifesta di preferenza tra la 3°-6° decade di vita con una leggera prevalenza nei maschi. Gli astrocitomi sono soprattutto benigni (rapporto 3:1 nei confronti dei maligni), 1,5 volte più frequenti nei maschi e con picco d'incidenza fra la 3°-5° decade di vita.

L'emangioblastoma ed il lipoma rappresentano rispettivamente il 2-3% delle neoplasie intramidollari. Gli angiomi cavernosi, i tumori dermoidi ed epidermoidi, i teratomi e le metastasi sono molto più rari. L'1% dei neurofibromi ha sede intramidollare. Il riscontro di oligodendrogliomi è solo occasionale. La localizzazione prevalente è toracica e cervico-toracica tranne che per l'ependimoma, nel 50% dei casi localizzato nel *filum terminale*.

Sintomatologia – La fase preclinica di questi tumori è in genere lunga, intorno ai 7 anni nelle casistiche più datate, ma tende a ridursi con l'uso sempre più diffuso della RM che ne ha permesso una diagnosi più precoce.

I sintomi principali consistono in algie al collo, al rachide, o anche di tipo radicolare, associate a parestesie, ipoestesia, ipostenia ed atrofia muscolare agli arti inferiori. Nella maggior parte dei casi la paraparesi è di grado modesto e non impedisce la deambulazione.

Diagnosi – Si basa sulle neuroimmagini, in epoca pre-TC rappresentate dalla mielografia, che dimostrava un allargamento della *silhouette* midollare con eventuale erosione dei peduncoli vertebrali, ed attualmente dalla RM del midollo spinale, che dimostra con chiarezza la lesione ed i suoi rapporti col midollo nelle proiezioni assiali e sagittali, permettendo di distinguere un'eventuale cavità cistica midollare situata in posizione polare rispetto alla neoplasia, la cui lunghezza generalmente si estende per 4-5 metameri midollari, sia negli astrocitomi che negli ependimomi. La TC si può ritenere esame di seconda scelta per approfondire lo studio del rachide.

Trattamento – L'intervento consiste in una mielotomia longitudinale effettuata con tecnica microchirurgica che permette di accedere alla lesione e solitamente dà buoni risultati, permettendo di stabilizzare e migliorare le condizioni cliniche del malato. In particolare, l'ependimoma risulta ben dissecabile dal circostante tessuto midollare e dev'essere rimosso completamente per ottenere percentuali di guarigione che superano l'80%, mentre la sua rimozione subtotale comporta recidive quasi certe. L'astrocitoma si comporta invece come un tumore infiltrante anche a livello midollare, ed in questo caso la sopravvivenza non sembra dipen-

dere dalla radicalità della resezione, ma piuttosto dal grado istologico della neoplasia. La radioterapia è indicata sia negli astrocitomi, sia nelle resezioni incomplete degli ependimomi.

Tumori extramidollari intradurali

Il più comune dei tumori extramidollari intradurali è lo *schwannoma* (Fig. 23) (30%) seguito dal *meningioma* (Fig. 24) (25%). Altri tumori sono più rari. I sintomi dipendono dalla localizzazione del tumore. Circa l'80% dei meningiomi ed il 40% degli schwannomi interessano il segmento toracico. I meningiomi sono 3 volte più comuni nella donna e fra la 5°-7° decade, a differenza degli schwannomi in cui non si osservano differenze d'età o di sesso.

Sintomatologia – Esordisce progressivamente con dolori irradiati al torace o all'addome, tipicamente più intensi durante la notte, tanto da impedire il sonno, ed a chiara distribuzione radicolare negli schwannomi. Successivamente compare un quadro da compressione midollare, espresso da una compromissione della via corticospinale e delle vie lunghe ascendenti, con comparsa di una paraparesi ingravescente, disturbi sfinterici (minzione imperiosa, incontinenza vescicale) ed ipo-anestesia agli arti inferiori ed all'addome con livello sensitivo. Poiché questi tumori tendono ad occupare una posizione eccentrica nel canale spinale ed il loro effetto compressivo è asimmetrico, l'incidenza di sindromi da emisezione trasversa tipo Brown-Séquard è alta e costituisce un elemento di diagnosi differenziale importante nei confronti delle lesioni intramidollari.

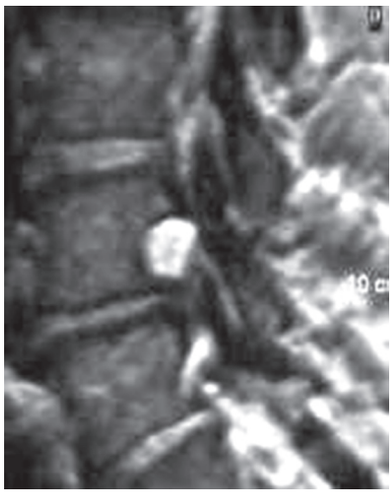


Fig. 23. Schwannoma spinale. La RM con m.d.c. (sezione sagittale SE-T1) dimostra una neoformazione fortemente iperintensa che si sviluppa all'altezza del corpo di L4 in direzione del forame di coniugazione originando dalla radice L5.

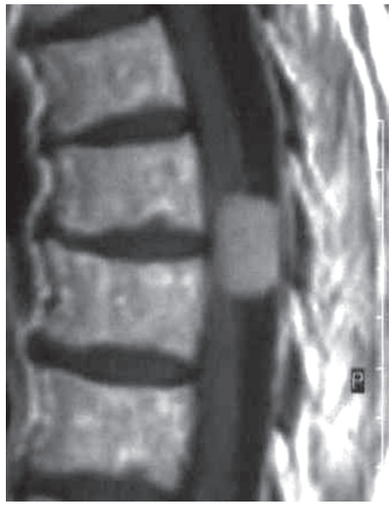


Fig. 24. Meningioma spinale. La RM con m.d.c. (sezione sagittale SE-T1) dimostra in corrispondenza dello spazio D12-L1 una massa nodulare potenziata dopo m.d.c., che origina dalla dura madre postero-laterale e sposta il midollo spinale in direzione opposta.

Diagnosi – L'RX-grafia standard e la TC del rachide dimostrano talora un'erosione dei peduncoli e nello schwannoma un allargamento del forame di coniugazione. L'esame più completo rimane tuttavia la RM, capace di dimostrare la posizione della lesione rispetto al midollo ed agli involucri durali, la reale estensione della lesione, i rapporti con le radici e gli aspetti del tessuto neoplastico, che risalta nettamente dopo m.d.c.

Trattamento – La rimozione deve essere completa, ma talora si richiede il sacrificio di una o più radici, quasi sempre negli schwannomi. Il midollo non va retratto né in alcun modo danneggiato, specie a livello toracico. I residui tumorali possono essere irradiati, o meglio, seguiti con controlli TC o RM seriali ed irradiati se aumentano di volume. Il recupero è proporzionalmente migliore nei soggetti con deficit preoperatori lievi. Talora il miglioramento della deambulazione e del deficit sfinterico è immediato. Le complicazioni, fra cui la fistola liquorale, sono rare.

Tumori extradurali

Metastasi

Rappresentano la maggioranza dei tumori spinali ma solo una parte giunge all'osservazione neurochirurgica. Si verificano nel 5% dei casi di carcinoma, di solito del polmone o della mammella, ed una quota è di origine linfomatosa. L'intervallo tra lo sviluppo del tumore primitivo e la metastasi può raggiungere anche 20 anni, specie per il cancro della mammella. L'età di massima incidenza è compresa fra 40-65 anni.

Fig. 25. Metastasi spinale. La RM (sezione sagittale SE-T2) dimostra un'estesa area rotondeggiante isointensa che coinvolge i somi T11-T12-L1 in modo destruente ed invade lo spazio epidurale comprimendo gli ultimi tratti del midollo spinale (cono midollare).

Caratteristicamente il disco intersomatico viene rispettato, pur in presenza di estensione della lesione al corpo vertebrale contiguo (al contrario, nella discite la lesione interessa preminentemente il disco) (Fig. 25). Anche la dura è quasi sempre rispettata, tranne nell'1-4% dei casi. Nel 17% dei casi le lesioni sono multiple, anche con un intervallo libero tra una manifestazione clinica e l'altra.

Sintomatologia – Il dolore è il sintomo iniziale nel 96% dei casi e precede gli altri sintomi di almeno 2 mesi nel 50% dei casi. Un'ipostenia agli arti, specie inferiori, si osserva nel 76% dei pazienti; il 15% è paraplegico alla diagnosi.

Più della metà dei malati presenta disturbi sfinterici ed una percentuale analoga lamenta parestesie agli arti, quale segno di sofferenza delle vie lunghe sensitive. Poiché spesso lo sviluppo della lesione è acuto, il deficit motorio è solitamente di tipo flaccido. Il livello motorio è più attendibile del deficit sensitivo, spesso asimmetrico.

Frequentemente si osserva dolore provocato a livello della lesione. La presenza di ritenzione urinaria dev'essere verificata mediante cateterizzazione postminzionale (residuo > 150 ml).

Diagnosi – La RX-grafia standard del rachide dimostra tipiche erosioni ossee del corpo vertebrale o dei peduncoli con rispetto dei piatti discali (elemento differenziale importante nei confronti dell'osteomielite). Caratteristico è l'aspetto iperostotico "eburneo" delle metastasi da carcinoma prostatico.

La RM dimostra l'estensione, il livello ed il rapporto della metastasi con i tessuti paravertebrali, oltre ad eventuali altre lesioni vertebrali asintomatiche in più chiaro rapporto con i piatti discali.

La scintigrafia ossea mediante SPECT con [^{99m}Tc]-MDP (metilene-bifosfonato) ma soprattutto mediante PET con [^{18}F]-NaF (sodio fluoruro) confermano la presenza di metastasi ossse e rachidee ed orientano la scelta terapeutica.

Trattamento – Mira al recupero della motilità e del controllo sfinterico. L'intervento deve essere fatto il più precocemente possibile per un risultato ottimale.

L'approccio è di solito posteriore, ma la decompressione può essere estesa anteriormente se il peduncolo è malacico e il tessuto tumorale facilmente asportabile.

L'approccio anteriore o antero- laterale va considerato per lesioni strettamente anteriori, specie toraciche, con sostituzione del corpo vertebrale mediante acrilato e/o supporto metallico.

Il 60% dei malati che deambulano al momento dell'intervento rimangono tali, ma solo il 35% di quelli paraparetici riescono poi a camminare; in ogni caso, l'intervento riesce a ridurre la sintomatologia algica.

La mortalità post-operatoria è alta, essendo strettamente legata all'evoluzione del processo tumorale primitivo (12% il primo mese), e nell'11% dei malati si verifica un peggioramento delle condizioni neurologiche. Un trattamento corticosteroideo perioperatorio è sempre necessario, specie in corso di radioterapia.

L'intervento è necessario nel caso di un peggioramento causato da instabilità vertebrale o insorto dopo un lungo periodo di benessere, di una compressione ossea, di una mancata regressione del tumore dopo la radioterapia o quando la diagnosi è dubbia.

La radioterapia tavolta risulta sorprendentemente efficace, migliorando la motilità e riducendo il dolore. I tumori fortemente radiosensibili (linfoma di Hodgkin, linfomi non Hodgkin, mieloma multiplo, seminoma, neuroblastoma) devono essere trattati solo con la radioterapia, che produce risultati migliori (50% dei casi) anche rispetto al trattamento combinato.

Tumori benigni

Lo schwannoma ed il neurofibroma sono chiaramente extradurali nel 15% dei casi. In un altro 15% assumono una configurazione "a clessidra", con estensione intra o extradurale ed occupano il canale di coniugazione. I meningiomi sono extradurali nel 15% dei casi. Per tutti questi tipi, la localizzazione più frequente è quella toracica (1/2 degli schwannomi e neurofibromi, 2/3 dei meningiomi).

Altre lesioni vertebrali

Angioma vertebrale

Può essere considerata la lesione vertebrale di riscontro più comune, sia nella forma capillare che ca-

vernosa (2% dei riscontri autoptici). L'incidenza massima è a livello toracico. Nel 75% dei casi interessa solo un corpo vertebrale e nel restante 25% è multiplo ed interessa fino a 5 corpi vertebrali. Prevale oltre la 4° decade di vita.

La RX-grafia standard del rachide dimostra una tipica area di rarefazione ossea con trabecolature verticali sclerotiche, a volte con allargamento o collasso del corpo vertebrale, usualmente con conservazione dei piatti discali. A volte l'alterazione dei peduncoli vertebrali e la presenza di una massa paravertebrale simula una metastasi. La TC chiarisce questi dettagli mostrando il grado di interessamento del canale vertebrale, mentre la RM può dimostrare oltre alla lesione anche la sua la ricca vascolarizzazione, rendendo spesso superflua l'angiografia.

Il sintomo fondamentale è il dolore, variabilmente associato con deficit motori o sensitivi in rapporto al livello compressivo.

Trattamento. È chirurgico. Da considerare il rischio di emorragie e la necessità di ricostituire la colonna vertebrale con osso autologo, fibula o cresta iliaca, o metacrilato, spesso con barre intervertebrali di supporto. L'embolizzazione preoperatoria riduce il sanguinamento durante l'intervento. La radioterapia costituisce una valida alternativa al trattamento chirurgico nei casi in cui questo non risulti di facile realizzazione.

Cordomi

Originano dalla notocorda embrionaria, rappresentano circa l'1% dei tumori ossei ed hanno un'incidenza massima tra la 4°-5° decade di vita, con un rapporto M:F 2:1. Il 50% circa ha sede in corrispondenza della regione sacro-coccigea, il 35% della base del cranio ed il 15% nel resto della colonna vertebrale.

Il dolore è il sintomo più frequente (72%), seguito da turbe sfinteriche (17%) e da altri segni di compressione midollare per i tumori localizzati della regione cervicale e toracica.

L'RX-grafia standard del rachide dimostra marcate alterazioni morfologiche che si estendono a due o più corpi vertebrali contigui attraverso gli spazi discali, talora circondate da aree marginali sclerotiche.

La TC mostra una lesione isodensa rispetto ai tessuti molli, non potenziata da contrasto e contenente calcificazioni, la cui estensione nello spazio epidurale è agevolmente apprezzabile.

L'exeresi permette guarigioni definitive nel 10% dei casi, date le frequenti le recidive entro il 1° anno. La radioterapia è un utile trattamento integrativo.

Masse presacrali

Possono essere di natura congenita, neurogenica, ossea, neoplastica varia, ed infiammatoria. La sintomatologia è spesso sfumata al punto che possono raggiungere dimensioni notevoli prima della diagnosi.

Va sempre considerata la possibilità di una comunicazione con gli spazi durali, come nel caso del teratoma, del meningocele e del lipoma, le lesioni più comuni del neonato. Il trattamento è spesso plurispecialistico.

Riferimenti bibliografici

Beard, J. (1902). Embryological aspects and etiology of carcinoma. Lancet, 1, 1758–1761.

Boman, B. M., & Huang, E. (2008). Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. J Clin Oncol, 26(17), 2828-2838.

Broderick, J. A., & Zamore, P. D. (2011). MicroRNA therapeutics. Gene Ther, 18(12), 1104-1110.

Callahan, D. E., Forte, T. M., Afzal, S. M., et al. (1999). Boronated protoporphyrin (BOPP): localization in lysosomes of the human glioma cell line SF-767 with uptake modulated by lipoprotein levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45(3), 761-771.

Castriconi, R., Daga, A., Dondero, A., et al. (2009). NK cells recognize and kill human glioblastoma cells with stem cell-like properties. J Immunol, 182(6), 3530-3539.

Colabufo, N. A., Berardi, F., Cantore, M., et al. (2010). Perspectives of P-glycoprotein modulating agents in oncology and neurodegenerative diseases: pharmaceutical, biological, and diagnostic potentials. J Med Chem, 53(5), 1883-1897.

Daumas-Duport, C., Scheithauer, B., O'Fallon, J., et al. (1988). Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer, 62(10), 2152-2165.

de Robles, P., Fiest, K. M., Frolkis, A. D., et al. (2015). The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol, 17(6), 776-783.

El-Zaria, M. E., Ban, H. S., & Nakamura, H. (2010). Boron-containing protoporphyrin IX derivatives and their modification for boron neutron capture therapy: synthesis, characterization, and comparative in vitro toxicity evaluation. Chemistry, 16(5), 1543-1552.

Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol, 75(1), 5-14.

Gore, A., Li, Z., Fung, H. L., et al. (2011). Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. Nature, 471(7336), 63-67.

Gould, V. E. (1986). Histogenesis and differentiation: a re-evaluation of these concepts as criteria for the classification of tumors. Hum Pathol, 17(3), 212-215.

Hadjipanayis, C. G., & Van Meir, E. G. (2009). Brain cancer propagating cells: biology, genetics and targeted therapies. Trends Mol Med, 15(11), 519-530.

Kankaanranta, L., Seppala, T., Koivunoro, H., et al. (2011). L-boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a Phase I study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 80(2), 369-376.

Khan, T., Akhtar, W., Wotton, C. J., et al. (2011). Epilepsy and the subsequent risk of cerebral tumour: record linkage retrospective cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82(9), 1041-1045.

Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., et al. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol, 29(2), 134-141.
Locatelli, F., & Quintarelli, C. (2018). The EURE-CART project as a prototype model for CAR T-cell immunotherapy in Europe. Eur J Immunol, 48(2), 216-219.
Mancini, T., Porcelli, T., & Giustina, A. (2010). Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Ther Clin Risk Manag, 6, 505-516.
Mehta, P., & Smith-Bindman, R. (2011). Airport full-body screening: what is the risk? Arch Intern Med, 171(12), 1112-1115.
Oganesian, L., & Karlseder, J. (2011). Mammalian 5' C-rich telomeric overhangs are a mark of recombination-dependent telomere maintenance. Mol Cell, 42(2), 224-236.
Olivecrona, H. (1967). The surgical treatment of intracranial tumors. In H. Olivecrona & W. Tonnis (Eds.), Handbuch der Neurochirurgie (Vol. IV, pp. 1–300). Berlin: Springer-Verlag.
Owens, L., Tiede, B., & Kang, Y. (2009). Cancer Stem Cells and Metastasis: Emerging Themes and Therapeutic Implications. In S. Majumder (Ed.), Stem cells and cancer (pp. 91-109). New York: Springer.
Raizer, J. (2010). Issues in developing drugs for primary brain tumors: barriers and toxicities. Toxicol Pathol, 39(1), 152-157.
Rees, J., Bradford, R., Brandner, S., et al. (2016). Neuro-Oncology. In C. Clarke, R. Howard, M. Rossor & S. D. Shorvon (Eds.), Neurology: a Queen Square textbook (pp. 849-904). Oxford (UK): John Wiley & Sons, Ltd.
Resmini, E., Dadati, P., Ravetti, J. L., et al. (2007). Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. J Clin Endocrinol Metab, 92(5), 1592-1599.
Salvati, M., Frati, A., D'Elia, A., et al. (Eds.). (2015). A comprehensive textbook of brain metastases (1st ed.). In Cancer Etiology, Diagnosis and Treatment. Hauppauge, NY: Nova Science, 246 pp.
Schteingart, D. E. (2009). Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. Expert Opin Emerg Drugs, 14(4), 661-671.
Sell, S. (2006). Potential gene therapy strategies for cancer stem cells. Curr Gene Ther, 6(5), 579-591.
Smedby, K. E., Brandt, L., Backlund, M. L., et al. (2009). Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. Br J Cancer, 101(11), 1919-1924.
Soffietti, R., Cornu, P., Delattre, J. Y., et al. (2006). EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol, 13(7), 674-681.
Soffietti, R., Baumert, B. G., Bello, L., et al. (2010). Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol, 17(9), 1124-1133.
Spaziante, R., & de Divitiis, E. (1997). Drainage techniques for cystic craniopharyngiomas. Neurosurgery Quarterly, 7(3), 183-208.
Spaziante, R., Zona, G., & Testa, V. (2003). Primary empty sella syndrome. Surg Neurol, 60(2), 177-178; author reply 178.
Stupp, R., Taillibert, S., Kanner, A., et al. (2017). Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. Jama, 318(23), 2306-2316.
Sul, J., & Posner, J. B. (2007). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. In J. J. Raizer & L. E. Abrey (Eds.), Cancer Treatment and Research (1st ed., Vol. 136, pp. 1-21). New York: Springer.
Van Meir, E. G., Hadjipanayis, C. G., Norden, A. D., et al. (2010). Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. CA Cancer J Clin, 60(3), 166-193.
Virchow, R. (1855). Editorial. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 3, 23.
Wicha, M. S., Liu, S., & Dontu, G. (2006). Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. Cancer Res, 66(4), 1883-1890; discussion 1895-1886.
Wurth, R., Barbieri, F., Bajetto, A., et al. (2011). Expression of CXCR7 chemokine receptor in human meningioma cells and in intratumoral microvasculature. J Neuroimmunol, 234(1-2), 115-123.
Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., et al. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science, 318(5858), 1917-1920.

Testi di Riferimento

Bailey, P., & Cushing, H. (1926). A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: Lippincott, 175 pp.
Bapat, S. (2009). Cancer stem cells (1st ed.). Hoboken (New Jersey): John Wiley & Sons, xiv, 245 pp.
Bodey, B., Siegel, S. E., H. E. Kaiser, H. E. K. A., et al. (2005). Molecular Markers of Brain Tumor Cells: Implications for Diagnosis, Prognosis and Anti-Neoplastic Biological Therapy. New York: Kluver, xvii, 362 pp.
Conheim, J. F. (1885). Vorlesungen über Allgemeine Pathologie. Berlin: E. Wagner.
Cushing, H., & Eisenhardt, L. (1962). Meningiomas. New York: Hafner.
Ganz, J. C. (2011). Gamma Knife Neurosurgery. New York: Springer, xii, 376 pp.
Greenberg, M. S. (2016). Handbook of Neurosurgery (8° ed.). New York: Thieme, lvi, 1661 pp.
Günel, J. M., Piepmeier, J. M., & Baehring, J.-M. (2017). Malignant Brain Tumors: State-of-the-Art Treatment. New York: Springer, xi, 297 pp.
Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestier, O. D., et al. (Eds.). (2016). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (4th ed.). In F. T. Bosman, E. S. Jaffe, S. R. Lakhani & H. Ohgaki (Eds.), IARC WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC, 408 pp.
Majumder, S. (2009). Stem cells and cancer. New York: Springer, xiv, 296 p.
Moore, A. J., & Newell, D. W. (Eds.). (2006). Tumor Neurosurgery: Principles and Practice. In J. lumley (Ed.), Springer Specialist Surgery Series. New York: Springer, xi, 350 pp.
Müller, J. (1838). Über den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin: G. Reimer.
Proctor, M. R., & Black, P. M. (2005). Minimally Invasive Neurosurgery. Totowa (N.J.): Humana Press, xii, 431 pp.
Raizer, J. J., & Abrey, L. E. (Eds.). (2007). Brain Metastases. In S. T. Rosen (Ed.), Cancer Treatment and Research. New York: Springer, xiii, 233 pp.
Ribbert, H. (1904). Geschwulstlehre. Bonn: Verlag Cohen.
Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's principles of neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, 1654 pages.
Tu, S.-M. (2010). Origin of cancers: clinical perspectives and implications of a stem-cell theory of cancer. New York: Springer, xviii, 239 pp.

Walther, W., & Stein, U. (Eds.). (2009). Gene Therapy of Cancer: Methods and Protocols (2nd ed.). In J. M. Walker (Ed.), Methods in Molecular Biology. New York: Humana Press, xiv, 731 pp.

Zülch, K. J. (1986). Brain Tumors: their Biology and Pathology (3rd. completely rev. ed.). Berlin; New York: Springer-Verlag, xvi, 704 pp.

Capitolo 35

Demenze

P. Nichelli, M. Tondelli

Definizione di demenza

Il termine *"dementia"* fu coniato da Celso (*"De Medicina"*, 20 d.C.; Lat.: *demens, de*= fuori, *mens*= mente) per indicare l'essere privato della propria mente, ma diventò poi impropriamente usato anche come sinonimo di follia fino all'800 (*dementia praecox* di Kraepelin, o schizofrenia ad esordio adolescenziale).

Per demenza s'intende un disturbo mentale acquisito ed irreversibile delle funzioni cognitive, da distinguere sia dallo stato confusionale o delirium, che ne definisce il deterioramento acuto potenzialmente reversibile, sia dall'insufficienza mentale, condizione congenita caratterizzata da un difetto del loro sviluppo.

Demenza è quindi un termine che implica un giudizio non solo di gravità, ma anche di irreversibilità e che comporta una valutazione delle conseguenze sociali del processo patologico che ne è la causa.

Per questo motivo si tratta di una diagnosi che dovrebbe essere posta con estrema cautela. Ad un primo esame, infatti, una persona anziana potrebbe apparire demente, quando invece è solo confusa per un disturbo metabolico o per l'effetto degli analgesici utilizzati ad es. in un trattamento antalgico post-operatorio.

Al termine di demenza è stato associato il significato di "deterioramento globale progressivo e irreversibile delle funzioni cognitive", riportato sotto forma sostanzialmente sovrapponibile nei criteri globali adottati per una sua generica definizione indipendente dalle cause da NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (Tab. 1) e dal DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association*) (Tab. 2).

Tabella 1. Criteri NINCDS-ADRDA per la diagnosi generica di demenza.

La demenza è diagnosticata quando vi sono sintomi cognitivi o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

1. Interferiscono con le funzioni lavorative o le usuali attività;
2. Rappresentano un declino rispetto ad un precedente livello di funzionalità ed efficienza;
3. Non sono spiegati da delirium o disturbi psichiatrici maggiori;
4. La compromissione cognitiva è identificata e diagnosticata attraverso la combinazione di:
   a. storia raccolta dal malato e da persona informata;
   b. valutazione cognitiva obiettiva, sia mediante un'esame dello stato mentale al letto, o mediante test neuropsicologici, qualora l'anamnesi o l'esame al letto non permettano una diagnosi affidabile
5. La compromissione cognitiva o comportamentale coinvolge un minimo di due fra i seguenti domini:
   a. ridotta capacità di acquisire e ricordare nuove informazioni – I sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, errato posizionamento degli effetti personali, dimenticanza di eventi o appuntamenti, perdersi in un percorso familiare;
   b. ridotta capacità di ragionamento, di gestione di nuovi compiti e di giudizio – I sintomi includono: scarsa comprensione dei rischi per la sicurezza, incapacità a gestire le proprie finanze, scarse capacità decisionali, incapacità a programmare attività complesse o in sequenza;
   c. ridotte capacità visuospaziali – I sintomi includono: incapacità a riconoscere i volti o gli oggetti comuni, a trovare gli oggetti in vista nonostante una buona acuità visiva, ad utilizzare strumenti semplici o ad aggiustarsi i vestiti;
   d. ridotte capacità di linguaggio (parlare, leggere, scrivere) – I sintomi includono: difficoltà a trovare parole comuni nel parlare, esitazioni, errori nelle parole, nella pronuncia e nella scrittura;
   e. modificazioni di personalità e di comportamento – I sintomi includono: fluttuazioni non caratteristiche dell'umore sotto forma di agitazione, riduzione delle motivazioni, dell'iniziativa, apatia, perdita degli stimoli, ritiro sociale, riduzione degli interessi per le precedenti attività, perdita di empatia, comportamenti compulsivi, ossessivi o socialmente inaccettabili.

(modificata da McKhann et al., 2011)

Tabella 2. Criteri DSM-V per la diagnosi clinica di demenza.

A. Evidenze di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzioni percettivo-motorie o di cognizione sociale) basate su:
1. asserzioni del soggetto, di testimoni informati o del medico curante che vi è stato un significativo declino cognitivo;
2. sostanziale deterioramento della performance cognitiva, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standard o, in loro assenza, da altra valutazione clinica quantificata;

B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza del soggetto nelle attività quotidiane (e come minimo richiedono assistenza in attività pratiche complesse, come ad es. pagare le bollette o gestire farmaci).

C. I deficit cognitivi non si manifestano esclusivamente nel contesto di un delirium (stato confusionale acuto)

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia)

Specificare se il disturbo è causato da:

malattia di Alzheimer, degenerazione lobare frontotemporale, demenza con corpi di Lewy, demenza vascolare, trauma cranico, uso di sostanze o farmaci, infezioni da HIV, malattie da prioni, m. di Parkinson, m. di Huntington, altre condizioni mediche, eziologie multiple, o se dipende da cause non specificate

(adattata da DSM-V, *American Psychiatric Association, 2013*)

DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE

Questo concetto, noto come MCI (*Mild Cognitive Impairment*) nacque per definire una fase di un *continuum* che va dal normale invecchiamento cognitivo alla demenza, con la previsione che potesse includere soggetti negli stadi iniziale di malattia di Alzheimer o di altre malattie associate a demenza.

I criteri per definire la diagnosi di MCI sono stati modificati nel corso del tempo. Quelli originariamente proposti (Petersen et al., 1999) includevano:

1. Un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborato da un informatore esterno.
2. Una normale funzionalità cognitiva.
3. Una normale capacità di svolgere le attività della vita quotidiana.
4. Un deficit di memoria in relazione all'età e alla scolarità.
5. Assenza di demenza.

Tali criteri erano anche recepiti nel DSM, inclusa la sua quinta versione 2013, analogamente a quelli riguardanti la demenza, con l'unica differenza di un disturbo cognitivo modesto rispetto ad uno significativo.

Successivamente è stata proposta una classificazione più articolata del deterioramento cognitivo minimo che include una forma di MCI amnestico (o del singolo dominio mnestico), una forma di MCI con interessamento lieve di più domini cognitivi e una forma di MCI di un dominio non-mnestico (Winblad et al., 2004; Petersen et al., 2009).

Il vantaggio di questa classificazione dovrebbe essere quella di distinguere i quadri clinici a maggior rischio di evoluzione verso una forma di demenza (Tab. 3).

Gli studi sulla conversione di una diagnosi di MCI in una di demenza mostrano che circa il 40% dei soggetti con MCI sviluppa un quadro di demenza entro 4 anni, ma che, trascorso questo periodo di tempo, il tasso di conversione ritorna pari a quello della popolazione anziana con patrimonio cognitivo indenne.

È stato anche notato che molti soggetti inizialmente classificati come affetti da MCI non solo non peggiorano negli anni successivi, ma addirittura ritornano alla normalità cognitiva.

Queste osservazioni dimostrano che la diagnosi di MCI è clinicamente di scarso aiuto, poiché molti individui classificabili come MCI hanno in realtà una malattia di Alzheimer, o un'altra malattia associata a demenza, mentre altri sono affetti da alterazioni cognitive compatibili con la fisiologia dell'invecchiamento.

Tabella 3. Classificazione del deterioramento cognitivo lieve (MCI) e sua possibile evoluzione.

MCI amnestico (o del singolo dominio mnestico)	Solitamente progredisce verso la malattia di Alzheimer
MCI di più domini cognitivi	Può progredire verso la malattia di Alzheimer, la demenza vascolare o può rappresentare una condizione di invecchiamento normale
MCI di un dominio non-mnestico	Progredisce verso la demenza frontotemporale, la demenza con corpi di Lewy, la demenza vascolare, l'afasia progressiva, la malattia di Alzheimer

(adattata da Petersen et al., 2001)

Per questo motivo, nel corso degli ultimi anni è aumentato l'interesse per tutti quegli indicatori o marcatori biologici che, associati alle caratteristiche cliniche e neuropsicologiche del deterioramento cognitivo, possono essere utilizzati per identificare precocemente i soggetti in fase di iniziale encefalopatia degenerativa (Frisoni et al., 2010; Jack et al., 2010), destinati a peggiorare fino a giungere nel giro di pochi anni ad una diagnosi di demenza.

Epidemiologia

Esistono al mondo almeno 46,8 milioni di persone che convivono con una forma di demenza, stima che risulta più alta del 12-13% rispetto a quella del 2009, ed è destinata quasi a raddoppiare ogni 20 anni, raggiungendo 74,7 milioni di persone nel 2030 e 131,5 milioni nel 2050 (cfr. World Alzheimer Report 2015, www.worldalzreport2015.org; Alzheimer's Association, 2014-2015).

La prevalenza della demenza nella popolazione di età superiore ai 60 anni varia dal 4,6% nei paesi dell'Europa Centrale all'8,7% in Nord Africa e nel Medio Oriente, mentre in tutte le altre aree del pianeta la prevalenza si attesta tra il 5,6% e il 7,6%.

Il 58% di tutte le persone con demenza vive in Paesi a reddito medio o basso, ma la percentuale è destinata ad aumentare, raggiungendo il 63% nel 2030 e il 68% nel 2050.

L'incidenza globale della demenza è stimata in 9,9 milioni di nuovi casi all'anno, stima superiore del 30% rispetto a quella 2010 del WHO.

In Europa si prevede un aumento dei casi di demenza da 7,7 milioni nel 2001 a 15,9 milioni nel 2040: in Italia, l'attuale prevalenza globale della demenza è pari a circa un milione di casi (1,67:100), di cui il 54% è attribuibile a malattia di Alzheimer (AD) e il 16% a demenza vascolare (VaD).

L'incidenza annuale aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età e raddoppia progressivamente ogni 6,3 anni, aumentando dal 3,9:1.000 nella fascia d'età fra 60-64 anni, fino al 104,8:1.000 dopo i 90 anni.

In genere la malattia di Alzheimer è responsabile del 60-80% di tutte le demenze, ma in almeno il 50% di questa percentuale si sovrappongono altre cause, soprattutto la demenza vascolare, che seconda in ordine di frequenza, copre isolatamente il 10% dei casi.

Non vi sono differenze significative di sesso nella prevalenza complessiva della demenza, ma tranne la malattia di Alzheimer, leggermente più frequente nelle femmine in tutte le classi di età, mentre tutte le altre forme sono più frequenti nei maschi, specie quella alcolica.

I questi ultimi quindici anni, mentre la prevalenza della mortalità causata da patologia cardiaca, cerebrovascolare e HIV si è progressivamente ridotta (rispettivamente -16%, -23% e -42%), quella causata da demenza ha continuato a crescere in maniera inarrestabile (+68%), costituendo per i prossimi decenni uno dei problemi socio-economici quantitativamente più rilevanti, oltre che una delle più importanti sfide per la salute della nostra specie.

La prevalenza delle varie forme di demenza varia sensibilmente fra le diverse indagini epidemiologiche disponibili, considerando le differenti modalità e dimensioni dei campionamenti effettuati in epoche successive, la disomogeneità delle diagnosi cliniche (in parte legate all'adozione di nuovi criteri diagnostici e al tipo di osservatorio) e la relativa scarsità di studi neuropatologici suffficientemente rappresentativi di tutte le forme.

Ciò spiega la frequente presentazione di percentuali approssimative, spesso mediate da più lavori. Appare quindi utile proporre le stime più recenti ottenute sulla popolazione del Regno Unito di età ≥ 65 anni mediante il metodo di approssimazione *"Expert Delphi Consensus"* e quelle derivanti dall'analisi dei codici diagnostici ICD-9 relativi alla popolazione USA di età ≥ 68 anni complessivamente assistita da *Medicare&Medicaid* per demenza codificata secondo il manuale ICD-9, dalle quali emerge che la demenza di Alzheimer è la

Tabella 4. Prevalenza dei principali tipi di demenza.

A. Popolazione UK		**B. Popolazione USA (Studio ICD-9)**		
	%		**%**	**M:F**
M. di Alzheimer	62	M. di Alzheimer	43,5	0,89
Demenza vascolare	17	Demenza vascolare	14,5	1,09
Demenza mista	10	Demenza con corpi di Lewy	5,4	1,86
Demenza con corpi di Lewy	4	Demenza frontotemporale	1,0	1,44
Demenza frontotemporale	2	Demenza alcolica	0,7	3,50
Demenza parkinsoniana	2	Altre demenze definite	0,2	1,50
Altre forme	3	Demenze non altrimenti definite	92,9	0,98
(adattata da Dementia UK: 2014)		(adattati da Goodman et al., 2016)		

forma più frequente in assoluto, seguita dalla demenza vascolare-forme miste e dalla demenza con corpi di Lewy (Tab. 4).

Non meno incerta è la prevalenza delle demenze secondarie reversibili e potenzialmente trattabili, la cui stima, nei Paesi occidentali, si è progressivamente ridotta dal 20% circa di fine anni '70 fino a percentuali inferiori all'1% (Weytingh et al., 1995; Clarfield, 2005).

I motivi sono verosimilmente da attribuirsi alla disponibilità di criteri ed esami diagnostici più precisi per le demenzie primarie, all'identificazione e cura più tempestive delle patologie sistemiche o neurologiche più frequentemente un causa, ed al maggior controllo dell'evoluzione del disturbo cognitivo, che dopo un periodo di remissione più o meno parziale, nel giro di un paio d'anni può nuovamente peggiorare e comportare aumentata mortalità, rimettendo in discussione la diagnosi iniziale ed il concetto stesso di reversibilità.

Analoghe considerazioni valgono per l'evoluzione del deterioramento cognitivo lieve (MCI), a cui è applicabile lo stesso concetto e lo stesso dovere di ricercarne le possibili cause, nella speranza di studi epidemiologici e definizioni operative più precisi utilizzabili anche sul piano prognostico.

Approccio al soggetto con deterioramento cognitivo

L'indagine clinica in un soggetto con deterioramento cognitivo è un processo complesso che deve essere adattato al problema clinico, guidato da un'indagine anamnestica dettagliata e da un esame clinico completo. La prima priorità è, in ogni caso, quella di escludere una condizione reversibile.

Anamnesi

Spesso richiede un controllo incrociato delle informazioni che è possibile raccogliere dal soggetto con quelle fornite dai suoi parenti più prossimi o dalle persone che lo conoscono meglio.

Dal soggetto è possibile ottenere notizie che riguardano il suo grado di consapevolezza della malattia e che consentono di impostare la valutazione del suo stato mentale, ma spesso solo i parenti possono riportare episodi che confermano la natura patologica dei presunti deficit cognitivi.

Scopo dell'inchiesta anamnestica è innanzitutto confermare la presenza di deficit cognitivi, datare l'esordio delle prime manifestazioni patologiche e indagare la presenza di disturbi analoghi o malattie ereditarie negli ascendenti e nei collaterali per poter ricostruire un completo albero genealogico.

Elementi da valutare con particolare attenzione sono le patologie internistiche pregresse o in atto (cardiovascolari, dismetaboliche, disendocrine, etc.), gli squilibri nutrizionali, l'uso di farmaci, l'abuso di alcol o sostanze psicoattive, eventuali esposizioni a tossici e la storia di precedenti patologie neurologiche o psichiatriche.

I familiari sono la principale fonte di informazione per valutare l'impatto di un eventuale deterioramento cognitivo sulle attività della vita quotidiana, potendo ragguagliare sia su modificazioni della vita sociale e lavorativa e su disturbi cognitivo-comportamentali suggestivi (apatia, abulia, rallentamento, episodi confusionali, depressione), sia su variazioni della condotta oro-alimentare, frequenti e precoci nella degenerazione lobare frontotemporale (bulimia e iperoralità) o più tardivi nelle fasi avanzate della malattia di Alzheimer (rifiuto del cibo).

A questo scopo esistono scale di utilizzo rapido, come la ADL per le attività quotidiane (Katz et al., 1970) e la IADL per le attività strumentali della vita quotidiana (Lawton e Brody, 1969), che permettono di quantificare e monitorare i cambiamenti in atto.

Intervista neuropsichiatrica

La raccolta dell'anamnesi dal soggetto è anche l'occasione per una prima valutazione del suo stato mentale e dei suoi disturbi. Questa parte si configura come una vera e propria intervista neuropsichiatrica e richiede che il soggetto sia esaminato da solo, senza i suoi accompagnatori. Per inciso, ciò consente di "contrattare" assieme quella successiva fase di controllo delle informazioni anamnestiche che è spesso opportuno raccogliere dai familiari o conoscenti in assenza del soggetto stesso.

Nel corso dell'intervista l'esaminatore deve porre attenzione agli aspetti descritti di seguito.

Aspetto fisico e comportamento generale – Come si presenta il soggetto e qual è la prima impressione che dà? Quali sono le sue condizioni igieniche e quanta cura ha nel vestirsi? È collaborante o ostile, cauto, appartato, incoerente, preoccupato, irritabile o indifferente?

Molti soggetti con demenza sono incerti della risposta da dare e si rivolgono all'esaminatore per un aiuto o una conferma. Questo comportamento è invece molto più raro nei soggetti depressi.

Comportamento motorio – Anomalie della postura e dell'andatura si possono osservare in molte patologie psichiatriche (ad esempio nella depressione), così come in patologie neurologiche associate a demenza (ad es. nella demenza con corpi di Lewy).

Acinesia, bradicinesia e ipercinesie di vario tipo si possono incontrare in numerose patologie neurologiche e psichiatriche.

Movimenti involontari di tipo coreico, distonico, mioclonico sono presenti in malattie neurologiche come la corea di Huntington e la degenerazione cortico-basale.

Stereotipie e manierismi sono caratteristici delle sindromi schizofreniche in fase cronica.

L'acatisia, o impulso ad alzarsi e muoversi, si osserva nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson, ma è anche un frequente effetto avverso dei farmaci antipsicotici.

Lo sguardo che rimane fissato a lungo lateralmente può suggerire che il soggetto abbia allucinazioni.

Umore e stato emozionale – Il termine "umore" si riferisce alle emozioni di fondo così come sono esperite e riportate dal soggetto, mentre il termine "stato emozionale" si riferisce alle manifestazioni dell'umore del soggetto così come appaiono all'esaminatore.

Questi due aspetti sono solitamente fra loro correlati, ma possono apparire dissociati nel riso o pianto patologici (v. 1° Vol., Cap. 17 Sindromi cognitivo-comportamentali).

L'umore si descrive facendo riferimento ai termini utilizzati dal soggetto stesso oppure in termini riassuntivi quali: neutrale, eutimico, disforico, rabbioso, ansioso, apatico, abulico.

Va inoltre valutata la presenza di disturbi accomunati da un significato psicopatologico e cognitivo-comportamentale, quali:

- *l'alessitimia,* o incapacità a riconoscere e descrivere i propri sentimenti ed emozioni, eventualmente attraverso l'uso della *Toronto Alexithymia Scale* (Yuroyen et al., 2017);
- *l'anedonia* o incapacità di provare piacere;
- *l'apatia*, o stato d'indifferenza mentale, affettiva e comportamentale, frequente negli stati pre-demenziali (Sherman et al., 2017);
- *l'abulia*, o mancanza di inziativa volizionale, solitamente legata all'apatia.

Produzione verbale – In questa parte dell'esame si prende nota essenzialmente degli aspetti motori (o paralinguistici) e linguistici del linguaggio:

- aspetti paralinguistici: ritmo, prosodia, intonazione, qualità fonatoria, articolazione, rapidità, spontaneità e latenza della produzione linguistica;
- aspetti linguistici: fluenza (o la non-fluenza), presenza di anomie, circonlocuzioni, uso di parole *passepartout* o l'intrusione di parafasie fonemiche, verbali o semantiche.

Caratteristiche del pensiero – Si prendono in considerazione la forma del pensiero (quantità, la rapidità del flusso e coerenza logica del pensiero) e il suo contenuto così come è descritto dal soggetto o come si può inferire dal suo comportamento.

Disturbi della forma del pensiero si riferiscono ad alterazioni delle normali relazioni fra idee: fuga delle idee, perseverazione, bradifrenia (lentezza eccessiva dei processi mentale), tachifrenia (rapidità eccessiva dei processi mentali), tangenzialità (digressione del pensiero senza ritornare all'argomento iniziale), deragliamento, blocco del pensiero, vaghezza, povertà, illogicità.

La descrizione del contenuto del pensiero dovrà prendere in considerazione le idee deliranti, le ossessioni, le fobie, le preoccupazioni eccessive (o ruminazioni) e le confabulazioni. Con quest'ultimo termine ci si riferisce a narrazioni fantasiose con le quali un soggetto, spesso amnesico o con disturbi di tipo frontale, sostituisce ciò che non riesce a rievocare. Le confabulazioni, a differenza delle idee deliranti, non sono stabili, ma variano continuamente sullo stesso argomento, e mancano di "investimento affettivo".

Percezione – Le anomalie percettive possono essere classificate in relazione al canale sensoriale interessato (visive, uditive, tattili, olfattive, gustative) o in relazione alle caratteristiche con cui si presentano.

Fra i fenomeni "positivi" si annoverano le allucinazioni, le illusioni (metamorfopsia, macropsia, micropsia) e la palinopsia (persistenza di un'immagine visiva anche quando lo stimolo che l'ha generata non è più presente).

Sono fenomeni percettivi "negativi" le agnosie, l'acromatopsia, la negligenza spaziale unilaterale.

Le allucinazioni uditive sono tipiche delle psicosi, assai più raramente di natura epilettica, mentre le allucinazioni visive sono solitamente indicative una epilessia, una demenza con corpi di Lewy, un'intossicazione da farmaci o una sospensione brusca di sostanze d'abuso.

Valutazione dello stato cognitivo

Il complemento naturale dell'intervista neuropsichiatrica è una breve valutazione cognitiva standardizzata. Due-tre test di rapida somministrazione, pur senza sostituire una valutazione neuropsicologica più accurata, permettono una prima caratterizzazione del profilo cognitivo al letto del malato o in ambulatorio e possono essere utili per cogliere la direzione di un cambiamento in relazione a risultare spontanee o all'uso di terapie.

Il test MMSE (*Mini Mental State Examination,* Folstein et al., 1975, v. 1° Vol., Cap. 16 Valutazione neuropsicologica) è semplice ed in grado di fornire in circa 10 minuti una valutazione globale della situazione cognitiva. Il suo limite è la mancanza di sensibilità nel cogliere deficit cognitivi lievi o isolati, specie se collegati ad aspetti linguistici o ad alterazioni delle funzioni esecutive.

Un altro test di rapida e facile somministrazione è rappresentato dal MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*, Nasreddine et al., 2005), utile soprattutto nello *screening* del deterioramento cognitivo lieve, in quanto valuta più aspetti cognitivi anche di tipo esecutivo, sostanzialmente assenti nel MMSE.

Un utile complemento sul versante linguistico è lo studio della fluenza semantica. In pratica, in ambito clinico, si chiede al soggetto di fornire in un minuto l'elenco di tutti gli animali che conosce (i valori normali sono 18 ± 6).

Per l'esame delle funzioni esecutive può essere utilizzato il test FAB (*Frontal Assessment Battery*, Dubois et al., 2000), una raccolta di prove che si sono rivelate sensibili alle patologie che interessano il lobo frontale. Anche i risultati ottenuti a questi semplici test, per essere interpretati, dovranno essere corretti per le variabili demografiche (età e scolarità) che li influenzano.

Esame obiettivo generale

L'EOG può orientare sulla presenza di patologie sistemiche o d'organo che possono complicare il quadro ed il cui riconoscimento e trattamento rappresentano un momento terapeutico fondamentale.

La valutazione dello stato funzionale non può prescindere dal riconoscimento di tutte quelle condizioni patologiche (ad es. i deficit della vista e dell'udito) che, sommandosi alla demenza, riducono il livello di autosufficienza del soggetto.

Esame neurologico

Oltre a dimostrare segni e sintomi deficitari di significato focale, l'EN può dimostrare anche la ricomparsa di riflessi arcaici o di liberazione quali segni generici di sofferenza cortico-frontale (riflesso di prensione forzata o *grasping,* riflesso del muso, riflesso palmo-mentoniero). Di seguito sono segnalati altri sintomi o segni da ricercare con attenzione.

Disturbi olfattivi – Possono indicare lesioni del bulbo olfattorio indotte da un trauma o da una neoplasia della doccia olfattoria, ma anche costituire un indice precoce della malattia di Parkinson e di Alzheimer.

Anello corneale di Kayser-Fleischer – Va ricercato soprattutto nel deterioramento cognitivo ad esordio giovanile, eventualmente assieme ai marcatori bioumorali specifici per la malattia di Wilson.

Alterazioni della motilità oculare coniugata – Il rallentamento o la scomparsa dei movimenti saccadici verticali possono indicare una paralisi sopranucleare progressiva, mentre l'impossibilità ad eseguire movimenti anti-saccadici (movimenti rapidi di rifissazione in direzione opposta ad un bersaglio) rafforza l'iptesi di una corea di Huntington.

Disfonia, disartria e disfagia – Caratterizzano il quadro della paralisi pseudobulbare, e si associano ad iperreflessia masseterina e faringea.

Alterazioni del tono muscolare – Oltre alla spasticità delle lesioni piramidali e la rigidità dei parkinsonismi, va segnalata la presenza di paratonia (o "*Gegenhalten*"), o resistenza irregolare di tipo opposizionistico ai movimenti passivi per disinibizione di meccanismi arcaici frontali di tipo protettivo, o di flessibilità "cerea" in situazioni di tipo catatonico (v. 1° Vol., Cap. 17 Sindromi cognitivo-comportamentali).

Segni frontali – Fra di essi si segnalano l'impersistenza motoria (incapacità di mantenere la lingua protrusa o gli occhi chiusi per un periodo prolungato), tipica della corea di Huntington, la perseverazione (nelle prove di "*tapping*" con l'indice e con il piede) ed i riflessi arcaici di liberazione, quali l'inesauribilità del riflesso glabellare (segno di Myerson), il riflesso di prensione forzata (indicativo di una lesione della corteccia supplementare motoria), il riflesso di suzione e i riflessi labio- e palmo-mentoniero.

Indagini paracliniche

Gli esami bioumorali, assieme all'ECG e lo studio RX del torace, mirano ad escludere le forme di deterioramento cognitivo secondarie ad altre patologie sistemiche metaboliche, disnutrizionali, disendocriniche o d'organo. Comprendono l'esame emocromocitometrico, il profilo biochimico ed endocrino tiroideo (T3-T4, FT$, TSH) ed il dosaggio della vitamina B12, dei folati e dell'omocisteina plasmatici. Ulteriori esami da decidere caso per caso comprendono la valutazione neuropsicologica, la ricerca di marcatori liquorali e plasmatici per le demenze primarie e lo studio per neuroimmagini, in accordo con le linee guida EFSN (*European Federation of Neurological Societies*, Sorbi at. al, 2012).

Valutazione neuropsicologica – Il suo scopo è duplice: da un lato caratterizzare in modo preciso i domini cognitivi che sono interessati dal processo patologico, dall'altro quantificare l'entità dei deficit in modo da consentire una valutazione accurata dell'evoluzione della malattia nel tempo e dell'eventuale risposta ai farmaci. (v. 1° Vol., Cap. 16 Valutazione neuropsicologica).

Marcatori liquorali per le demenze primarie – Marcatori liquorali per le demenze primarie - La ricerca di marcatori biologici affidabili per l'accertamento precoce delle varie demenze neurodegenerative caratterizzate da abnormi depositi proteici e della demenza vascolare è iniziata con il dosaggio delle relative proteine "chiave" (cioè soggette ad aggregazione) rilasciate nel liquor dalle amiloidopatie (Aβ40/Aβ42), taupatie (t-tau/p-tau), sinucleinopatie (α-sinucleina) e prionopatie (proteina prionica cellulare PrPC; proteina 14-3-3).

Tabella 5. Principali marcatori liquorali delle malattie neurologiche causa di demenza.

	AD	MCI	FTD	sCJD	DLB	VaD
Specifici						
t-tau	↑	↑	↑ / –	↑	–	↑ / –
p-tau	↑	↑	–	↑/	–	–
Aβ42	↓	↓ / –	↓ / –	↓	↓	↓ / –
Aβ40	–	–	–	↓	–	–
Aβ-oligomeri	↑	↑	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
α-sinucleina	↑ / –	–	–	↑	↓	↓
PrP^{C}	↓ / –	n.d.	n.d.	↓	↓	n.d.
14-3-3	–	–	–	↑	–	–
Alternativi						
mtDNA	↓	n.d.	–	–	n.d.	n.d.
NF-L	↑	↑	↑	↑	↑	↑
GAP43	↑	n.d.	↓	n.d.	n.d.	↓

AD= m. di Alzheimer; FTD= demenza frontotemporale; DLB= demenza con corpi di Lewy; MCI= deterioramento cognitivo lieve; sCJD= m. di Creutzfeld-Jakob sporadica; VaD= demenza vascolare; 14-3-3= proteina regolatoria; Aβ42 e Aβ40= frammenti Aβ patogeni; GAP43= proteina di crescita assonale; mtDNA= DNA mitocondriale; NF-L= subunità leggera dei neurofilamenti (68-70 kDa); PrP^{c} = proteina prionica cellulare; p-tau= tau fosforilata; t-tau= tau totale; ↑= aumento; ↓= riduzione; – = invariato; n.d.= dati non disponibili.

(adattata da Llorens et al., 2016)

Tale approccio, volto a diagnosticare tempestivamente e con accuratezza il tipo di una demenza primaria, mista o secondaria, si è esteso anche ad altri potenziali marcatori proteici (fra cui le proteine NF-L dei neurofilamenti, la TDP-43, la GAP43), non proteici (mtDNA, microRNA) ed a metaboliti aminoacidici e lipidici (Llorens et al., 2016). Le modificazioni dei livelli liquorali dei marcatori risultati più utili per la diagnosi delle principali demenze primarie e secondarie sono riportate nella Tab. 5.

Sensibilità e specificità dei singoli marcatori, tuttavia, non hanno valore diagnostico assoluto, o comunque paragonabile a quello di marcatori prionici come la proteina prionica PrP^{SC}, identificabile nel liquor anche in minime tracce e con una specificità del 100% tramite induzione-amplificazione dei suoi precipitati fibrillari mediante la tecnica RT-QUIC *(Real-Time Quaking-Induced Conversion).*

Considerando che a tutt'oggi l'esame routinario del liquor non include il dosaggio dei marcatori neurodegenerativi, saranno brevemente considerati solo quelli riguardanti i frammenti Aβ40/ Aβ42 e t-tau/p-tau, effettuabili in casi particolari presso laboratori qualificati.

Amiloide Aβ. È il principale componente delle placche senili. Si forma dalla proteina precursore dell'amiloide (APP), una proteina transmembrana, la cui attività fisiologica non è ancora del tutto nota. Nel liquor sono presenti diversi frammenti di β-amiloide troncati in corrispondenza dell'estremità C-terminale, fra cui quello Aβ42 è il più patogeno e con maggiore maggiore tendenza ad aggregarsi in fibrille nelle placche senili o attorno ai vasi.

Il liquor dei soggetti con malattia di Alzheimer presenta livelli di Aβ42 inferiori rispetto a quelli dei soggetti di controllo. Secondo alcuni studi con controllo autoptico, i livelli liquorali di Aβ42 sono inversamente correlati con la numerosità delle placche senili nella neocorteccia e nell'ippocampo. La riduzione dei livelli di Aβ42 nel liquor dei soggetti con malattia di Alzheimer sarebbe dunque riferibile, almeno in parte, alla deposizione di Aβ2 nelle placche senili.

Non vi sono invece modificazioni del livello di Aβ40 nel liquor dei soggetti con malattia di Alzheimer, nei quali, di conseguenza, si riscontra una marcata riduzione del rapporto Aβ42/Aβ40.

Il ruolo patogeno dei frammenti β-amiloidi nella genesi della demenza di Alzheimer è ulteriormente avvalorato dal riscontro di un rischio di malattia ridotto nei portatori anziani della rara variante A672T del gene *APP* (Jonsson et al., 2012), in cui i livelli plasmatici di Aβ40 e Aβ42 sono inferiori del 28% rispetto ad una vasta popolazione di controllo (Martiskainen et al., 2017).

Proteina tau. È una proteina associata ai microtubuli, di cui promuove l'assemblaggio e la stabilità, fondamentali per il trasporto assonale. Processi di *splicing* alternativo dell'RNA messaggero producono 6 isoforme tau di lunghezza variabile, dotati di oltre 30 potenziali siti di forforilazione: normalmente, viene fosforilata solo la quota necessaria per l'assemblaggio della tau sulle molecole di tubulina (3-7), mentre una sua iperfosforilazione patologica ne causa la precipitazione sotto forma insolubile con formazione dei grovigli neurofibrillari, destabilizzazione dei microtubuli ed avvìo del processo neurodegenerativo.

Sono stati messi a punto metodi per ricercare e quantificare nel liquor sia la tau totale (t-tau, cioè tutte le isoforme della proteina tau indipendentemente dallo stato di fosforilazione), sia la tau fosforilata (p-tau) in corrispondenza di diversi siti.

Nella malattia di Alzheimer si riscontrano livelli liquorali di t-tau incrementati di circa 3-4 volte rispetto ai livelli riscontrati nei soggetti di controllo. Un aumento dei livelli di t-tau si riscontra anche nella malattia di Creutzfeldt-Jakob e nell'ictus in fase acuta. In questo caso il valore di t-tau riscontrato appare in correlazione con l'estensione della zona infartuata misurata dalla TC cerebrale.

Per questo motivo il livello di t-tau è considerato espressione dell'intensità del danno e della degenerazione neuronale e assonale.

Nella malattia di Alzheimer si osserva un aumento da moderato a marcato dei livelli di p-tau nel liquor, mentre nella malattia di Creutzfeldt-Jakob sono normali o solo lievemente aumentati (nonostante il mar-

cato aumento di t-tau), e non si modificano in seguito ad ictus.

Il livello di p-tau non costituisce dunque un indicatore aspecifico di degenerazione neuronale, ma riflette la degenerazione neurofibrillare che causa i *tangles* specifici della malattia di Alzheimer.

I valori liquorali di Aβ42, tau totale e p-tau e le rispettive correlazioni costituiscono un test dotato di elevata sensibilità e specificità nella diagnosi di malattia di Alzheimer rispetto all'invecchiamento normale. Gli stessi marcatori sono anche utili per identificare precocemente i casi di MCI che evolveranno in AD. Nella diagnosi differenziale fra i diversi tipi di demenza il valore aggiunto da questi dosaggi è più limitato, anche se non trascurabile (soprattutto se i dosaggi includono la p-tau) (Tab. 5).

Neuroimmagini – Ogni soggetto con deterioramento delle funzioni cognitive dovrebbe effettuare almeno una TC cerebrale, per identificare le demenze secondarie a patologie vascolari, neoplastiche o d'altro tipo (Filippi et al., 2012).

La RM permette di visualizzare in dettaglio l'ippocampo e la corteccia temporo-mesiale tipicamente colpiti da atrofia nella malattia di Alzheimer, e di quantificare in modo preciso sede ed estensione dell'atrofia corticale o di eventuali alterazioni della sostanza bianca associate associate ad un'encefalopatia vascolare sottocorticale.

PET e SPECT consentono invece di misurare in vivo specifici processi biochimici cerebrali. In particolare, la PET con [^{18}F]-FDG (fluorodesossiglucosio) permette di quantificare il consumo locale di glucosio, indice diretto dell'attività cerebrale regionale.

La SPECT con [^{99m}TC]-HMPAO, più accessibile e meno costosa della PET, consente di valutare la distribuzione del flusso ematico regionale, parametro strettamente connesso al fabbisogno metabolico.

In questi ultimi anni sono stati introdotti nuovi ligandi radioattivi specifici per visualizzare i depositi di Aβ nelle placche senili o perivascolati, come il composto Pittsburgh [^{11}C]-PIB, il [^{18}F]FDDNP (ligando anche per la tau-p), il [^{18}F]florbetapir, il [^{18}F]flutemetamol ed il [^{18}F]florbetaben.

Tabella 6. Classificazione delle demenze.

Demenze primarie	
• Malattia di Alzheimer (AD) • Demenza con corpi di Lewy (DLB) • Demenza frontotemporale (FTD)	
Demenze secondarie	
1. Patologie neurodegenerative • Malattia di Parkinson • Corea di Huntington • Paralisi sopranucleare progressiva • Degenerazione corticobasale • Sclerosi laterale amiotrofica • Degenerazione spinocerebellare • Epilessia mioclonica progressiva • Prionopatie (malattia di Creutzfeldt-Jakob) **2.** ***Patologie neurologiche*** • Demenza vascolare • Traumi cranici • Ematoma subdurale cronico • Encefalopatia anossica • Idrocefalo (comunicante, ostruttivo, normoteso) • Tumori cerebrali • Infezioni del SNC - batteriche (meningoencefaliti, ascessi, m. di Whipple) - fungine (criptococcosi) - spirochetosiche (neurosifilide, neuroborreliosi), - virali (HIV/AIDS-demenza, HSV1-2, CMV, leucoencefalopatia multifocale progressiva) - protozoarie (toxoplasmosi, tripanosomiasi) - prionopatie • Malattie demielinizzanti infiammatorie (SM) • Malattie paraneoplastiche • Vasculiti cerebrali • Neurosarcoidosi	***3. Malattie endocrine e metaboliche*** • Ipotiroidismo (tiroidite di Hashimoto) • Ipo- ipercorticosurrenalismo (s. di Cushing) • Ipoparatiroidismo • Encefalopatia epatica • Encefalopatia uremica • Encefalopatia respiratoria e apnee ipniche ostruttive • Porfiria ***4. Malattie da accumulo*** • Malattia di Fabry • Malattia di Alexander • Niemann-Pick di tipo C • Malattia di Kufs • Malattia di Gaucher • Malattie di Krabbe • Malattia di Wilson • Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro ***5. Malattie carenziali*** • Ipovitaminosi gruppo B - B1: sindrome di Wernicke-Korsakoff - B12-folati: sindrome neuroanemica - PP (niacina): pellagra ***6. Encefalopatie tossiche e da farmaci*** • Alcolismo (m.di Marchiafava-Bignami) • Metalli pesanti, Al (demenza dialitica), CO, cianuri • Neurotossine vegetali • Farmaci neurotropi e sostanze d'abuso

Questi traccianti, non ancora entrati nella pratica diagnostica di routine, consentono una visualizzazione diretta delle anomalie alla base della demenza di Alzheimer ed è probabile che modifichino in un prossimo futuro l'approccio alla diagnosi preclinica e terapia preventiva della malattia.

Classificazione delle malattie associate a demenza

Le malattie causa di demenza sono solitamente suddivise nelle due grandi categorie delle demenze primarie e secondarie (Tab. 6).

Tale classificazione eziopatogenetica è però abbastanza criticabile. Esistono infatti considerevoli possibilità di embricazione fra la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare (Jellinger, 2007; Schneider et al., 2007) e fra alcune demenze primarie (come la DLB e la FTD) ed altre malattie neurodegenerative del SNC (come la malattia di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica) che, pur esprimendosi con fenotipi clinici molto differenti fra loro, condividono meccanismi genetici e patogenetici simili e nel tempo possono sfociare in quadri demenziali.

Su queste tematiche la ricerca genetica a tappeto GWAS *(Genome-Wide Association Study)* e di biologia molecolare stanno producendo continue sorprese, e lasciano aperte nuove possibilità di inquadramento nosografico delle principali patologie neurodegenerative, in particolare quelle connsesse a demenza.

Le demenze primarie includono la malattia di Alzheimer, la demenza con corpi di Lewy diffusi e la demenza frontotemporale.

Le demenze secondarie, talora impropriamente definite reversibili, sono quelle in cui la demenza fa parte del quadro di alcune malattie neurodegenerative, oppure è conseguenza di una sofferenza cerebrale secondaria ad altre patologie del SNC (vascolari, traumatiche, infettive, infiammatorie, neoplastiche, etc.) o a malattie sistemiche metaboliche, disendocrine, carenziali e tossiche, la cui tempestiva identificazione e correzione può arrestare la progressione del processo demenziale o addirittura determinarne la regressione completa.

DEMENZE PRIMARIE

Malattia di Alzheimer

Sebbene i termini "malattia di Alzheimer" e "demenza di Alzheimer" siano correlati, non sono sinonimi. La malattia di Alzheimer (AD, *Alzheimer Disease*) è un processo patologico ben definito che solitamente determina la sindrome clinica denominata demenza di Alzheimer, caratterizzata nelle fasi conclamate da un quadro clinico caratteristico che comporta deficit in vari domini cognitivi e difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

Nelle sue fasi iniziali, tuttavia, la malattia si può esprimere con deficit di memoria di grado minore, inquadrabili nell'ambito molto generico di un deterioramento cognitivo lieve (MCI). Alcuni soggetti con malattia di Alzheimer possono anche presentare deficit cognitivi che non sono caratteristici della demenza di Alzheimer (ad es. l'afasia progressiva) e possono invece essere assimilati a quelli che tipicamente si incontrano nell'ambito di altre malattie degenerative associate a demenza. Più spesso, comunque, la malattia di Alzheimer si manifesta come demenza di Alzheimer.

Epidemiologia

L'AD è la demenza più frequente in Italia (circa il 54%) e la quarta causa di morte per le età > 65 anni.

Il principale fattore di rischio è l'età: infatti, la prevalenza attuale globale di 1,67:100 (1 milione su 59.788.104 abitanti) cresce rapidamente dall'1-2% a 65 anni al 15% a 75 anni, fino al 30-50% a 85 anni, con rapporto F:M crescente dai 65-69 anni (0,7%:0,6%) fino alla fascia > 90 anni (23,6%: 17,6%). Il secondo fattore di rischio è la familiarità (25% dei casi).

Genetica e fattori di rischio

L'AD è una malattia eterogenea che comprende una maggioranza di forme sporadiche ad esordio tardivo (≥65 anni: >95%) ed una minoranza di forme familiari ad esordio precoce (25-65 anni: 2-10%) correlate a 3 geni con mutazioni autosomiche dominanti: *APP (Amyloid 4 Precursor Protein)*, *PSEN1* (presenilina 1) e *PSEN2* (presenilina 2). Le mutazioni di tali geni portano ad una cascata patogenetica comune, caratterizzata da un'anomala produzione ed accumulo della proteina amiloide Aβ: la mutazione più comune è quella di PSEN1, responsabile di circa il 75% di tutte le forme familiari giovanili.

Gli studi genetici di associazione (GWAS) hanno permesso di identificare a tutt'oggi polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) di vario tipo in altri 21 differenti loci di suscettibilità, correlati a forme di AD sporadica e familiare, alcune delle quali riportate nella Tab. 7, la cui importanza patogenetica è ancora oggetto di indagine (v. omim.org e Van Cauwenberghe et al., 2016).

Fra i fattori di rischio genetici, la variante allelica dell'apoliproteina APOE ε4 +/+ (ed anche ε4 +/-) è quello più noto e più fortemente associato con la forma tardiva di AD, sia familiare che sporadica. APOE ε4

Tabella 7. Mutazioni genetiche causali e principali fattori genetici di suscettibilità associati con la malattia di Alzheimer.

Gene	Proteina	Trasmissione	Esordio	Clinica
Mutazioni genetiche causali				
APP (21q21.3)	Amiloide beta-A4	AD	Precoce	Rara, simula la AD sporadica
PSEN1 (14q24.2)	Presenilina 1	AD	Precoce	Come sopra
PSEN2 (1q14.13)	Presenilina 2	AD	Precoce	Come sopra
Fattori genici di suscettibilità				
APOE (19q13.32)	APOE ε4	Aplotipo, SNP	Tardivo	APOE ε4 $^{+/+}$ aumenta 3 volte il rischio di AD
ABCA7 (19p.13.3)	Trasportatore ABCA7	SNP / AD	Tardivo	Fattore modulante
TREM2 (6p.21.1)	TREM2	SNP	Tardivo	Fattore modulante
SORL1 (11q24.1)	SORL1	SNP	Tardivo	Fattore modulante
UBQLN1 (9q21.32)	Ubiquilina	SNP	Tardivo	Solo casi familiari
CLU (8p.21.1)	Clusterina	SNP	Tardivo	Fattore modulante

ABCA7: *ATP-binding cassette transporter A*; AD: autosomica dominante; SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*; SORL1: *Sortilin Related Receptor 1*; TREM2: *Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*;

gioca un ruolo fondamentale nel trasporto del colesterolo, ma l'esatto meccanismo con cui promuove la malattia a livello molecolare e ne ne riduce l'età d'esordio rimane incerto.

Recentemente, in famiglie con malattia di Alzheimer ad esordio tardivo sono state descritti innumerevoli polimorfismi di singoli nucleotidi in corrispondenza di loci genici connessi a tre principali funzioni: 1) metabolismo e trasporto del colesterolo e dei lipidi; 2) sistema immune e infiammatorio e 3) riciclo delle vescicole endosomali. Tuttavia, il rischio di AD connesso ai fattori di suscettibilità finora emersi dagli studi di associazione GWAS rimane in larga misura indeterminato, inclusa la variazione molecolare nel recettore neuronale della sortilina (gene *SORL1*), il cui ruolo nell'elaborazione dell'APP e quindi nello sviluppo della malattia è ancora da chiarire.

Fattori di rischio non genetici per lo sviluppo della malattia sono rappresentati dal genere e dall'educazione. Le femmine sono più a rischio di sviluppare la malattia rispetto ai maschi, anche dopo correzione per la maggiore età di sopravvivenza. Alti livelli di scolarità sono invece associati ad un minore rischio di malattia, probabilmente in relazione alla presenza di una maggiore "riserva cognitiva" garantita da un alto livello di educazione (la progressione biologica della malattia deve avanzare di molto prima che la riserva cognitiva venga oltrepassata e il sintomo cognitivo si manifesti).

Neuropatologia ed eziopatogenesi

Ciò che attrasse in modo particolare Alois Alzheimer (1906-1907) nel primo caso da lui osservato e descritto (quello di Augustine D.) fu l'esordio clinico con manifestazioni deliranti di tipo paranoideo in una soggetto giovane (cinquantenne) e l'associazione con un insolito quadro neuropatologico caratterizzato da depositi fibrillari argirofili intraneuronali, descritti come *tangles* (grovigli neurofibrillari) e da un tappeto di placche argirofile disseminate in tutta la corteccia, descritte come "placche senili o neuritiche".

Nei decenni seguenti fu appurato che tali placche extracellulari erano costituite da un *core*:

- amiloide con forte affinità per il Rosso Congo e la Tioflavina S, formato da precipitati di proteina beta-amiloide (Aβ) derivante dal clivaggio proteolitico del precursore APP *(Amyloid Precursor Protein)*:
- acetilcolinesterasi (AChE);
- neurofilamenti fosforilati precipitati sotto forma fibrillare insolubile.

La proteina Aβ è normalmente prodotta dal metabolismo cellulare attraverso l'azione di due proteasi, β e γ-secretasi, e si deposita nel parenchima cerebrale sotto forma di placche senili, placche diffuse e manicotti perivascolari.

Il processo patologico si instaura quando la normale produzione di oligomeri Aβ inizia ad eccedere la loro *clearance* (Hardy e Selkoe, 2002).

Particolare neurotossicità hanno il frammento Aβ1-42 e vari oligomeri solubili interferenti con le funzioni sinaptiche.

La degenerazione neurofibrillare si esprime con la formazione di *tangles* intraneuronali composti dalla proteina tau, normalmente associata alla stabilizzazione dei microtubuli citoscheletrici somato-dendritici ed assonali, la cui forma defosforilata, deputata all'assemblaggio dei microtubuli è normalmente in equilibrio con la forma fosforilata, che ne favorisce il disassemblamento.

Nella malattia di Alzheimer, tau è abnormemente iperfosforilata e precipita formando agglomerati di fibrille elicoidali insolubili (*PHF, Paired Helical Filaments* con periodicità di 22 nm) comportando un danno cellulare

progressivo ed irreversibile che si esprime con un collasso neuronale e la persistenza nel tessuto nervoso di grovigli neurofilamentosi argirofili, corrispondenti ai residui citoscheletrici di somi, assoni e terminazioni assoniche.

L'ipotesi della cascata dell'amiloide è tuttora quella la più accreditata per spiegare la patogenesi dell'AD secondo questa sequenza:

abnorme taglio del precursore APP → eccessivo accumulo di Aβ1-42 →formazione di placche neuritiche → iperfosforilazione di tau → formazione di tangles → morte neuronale.

Sintomatologia

L'aspetto clinico distintivo della demenza di Alzheimer è il deficit di memoria. I primi sintomi riportati dal soggetto o dai suoi familiari sono dimenticanze che s'impongono all'attenzione per la gravità e per le caratteristiche insolite.

I deficit motori e dei sistemi sensoriali sono assenti fino alle fasi avanzate della malattia, mentre spesso sono riconoscibili precocemente deficit in altri domini cognitivi quali il linguaggio, la prassia e la capacità di riconoscimento.

Il decorso della malattia è graduale e tipicamente lento (con una durata media di circa 10 anni fra il momento della diagnosi e la morte). La malattia di Alzheimer evolve di regola attraverso il passaggio in tre stadi (Tab. 8).

Primo stadio – È caratterizzato da un deficit di apprendimento e di memoria associato ad una compromissione degli aspetti semantici del linguaggio spontaneo, che rivela un impoverimento del contenuto e un maggior ricorso a circonlocuzioni e parole *passepartout*, con particolare difficoltà a generare parole appartenenti ad una particolare categoria (ad esempio animali).

L'EN è negativo e le neuroimmagini TC-RM dell'encefalo, indispensabili per escludere diagnosi alternative (ad esempio tumori, ictus ischemici, ematomi extradurali, etc.), mostrano solitamente atrofia corticale, in particolare nella regione temporomesiale, ma questo dato non è specifico della malattia.

Nella presentazione linguistica o logopenica, il linguaggio spontaneo è fluente con pause anomiche, circonlocuzioni, uso di parole *passepartout* e saltuarie parafasie fonologiche; è presente uno spiccato deficit di ripetizione di frasi e di pseudoparole, ma è mantenuta una buona comprensione del significato delle parole, pur con difficoltà di comprensione di strutture sintatticamente più complesse.

Tabella 8. Principali aspetti clinici negli stadi evolutivi della demenza di Alzheimer.

Manifestazioni	**Primo stadio (2-4 anni)**	**Secondo stadio (2-10 anni)**	**Terzo stadio (1-3 anni)**
Memoria alterata	breve termine	breve e lungo termine	non esplorabile
Attenzione	distraibilità	nettamente alterata	non esplorabile
Ideazione	non alterata o lievemente ridotta	progressivo declino ideativo, sospettosità immotivata	non esplorabile
Funzioni simboliche	conservate	turbe afasiche, agnosiche, aprassiche, visuo-spaziali	incapacità comunicativa verbale e gestuale
Affettività	ansia, depressione	ansia marcata, depressione	grave apatia
Comportamento e personalità	normale o lievi modificazioni	affaccendamento inoperoso, vagabondaggio, agitazione, aggressività, delirium serale (*sundowning*)	inerzia e progressiva immobilità fino all'allettamento obbligato
Sonno	talora insonnia o sonnolenza diurna	frammentazione, inversione S/V, aumento ore-sonno totali	frammentazione, inversione S/V, aumento ore sonno, OSAS
Autonomia e cura di sé	conservate	ridotte (dipendenza da altri)	dipendenza completa, nutrizione parenterale
Controllo sfinterico	normale	alterato	incontinenza vescicale e rettale
Riflessi arcaici	assenti	presenti	molto marcati
Segni piramidali	assenti	iperreflessia profonda, segno di Babinski	tetraplegia in flessione
Segni extrapiramidali	assenti	paratonia	rigidità diffusa
Mini-Mental (max 30)	27-20	< 10	non valutabile
EEG	normale	ritmo alfa lento – theta (4-8 Hz)	ritmo delta (2,5-3 Hz)
TC-RM encefalo	atrofia temporo-mesiale	atrofia temporo-parieto-occipitale	grave atrofia cerebrale diffusa

Questa forma è associata ad atrofia perisilviana posteriore sinistra che gradualmente si estende al lobo parietale e alle porzioni inferiori del lobo temporale.

Secondo stadio – Tutte le funzioni cognitive si deteriorano ulteriormente. Il linguaggio spontaneo si caratterizza per la presenza di parafasie semantiche, meno frequentemente fonemiche. È presente un deficit di comprensione, mentre la ripetizione è relativamente preservata. Si osserva un peggioramento dei deficit di memoria che riguardano, a questo punto, tutti gli aspetti della memoria. Si aggravano inoltre i disturbi visuospaziali, l'aprassia e l'agnosia. La forza e la coordinazione motoria sono normali, ma i soggetti diventano inquieti e cominciano a vagare in modo incessante.

Un'ideazione delirante è presente nel 50% circa dei soggetti, ma le allucinazioni sono molto più rare (dal 10 al 20%%). L'EEG rivela un rallentamento del ritmo di fondo con la comparsa di un ritmo alfa lento-theta (4-8 Hz).

TC e RM mostrano una grave atrofia temporo-mesiale associata ad un'atrofia parietale di grado moderato.

Terzo stadio – Tutte le funzioni intellettive sono così gravemente compromesse da renderne molto difficile, se non impossibile, l'esame. Il linguaggio spontaneo è ridotto a ecolalia, palilalia o mutismo.

È perso il controllo degli sfinteri e si instaura progressivamente un quadro di rigidità che culmina in una tetraplegia in flessione. All'EEG si osserva un ulteriore rallentamento del ritmo di fondo che si stabilizza su un'attivita dominante delta (2,5-3 Hz). La TC cerebrale mostra una grave atrofia cerebrale diffusa con allargamento dei ventricoli e dei solchi corticali.

Diagnosi

I criteri clinici NINCDS/ADRDA 2011 propongono la classificazione della demenza da malattia di Alzheimer in 1) probabile, 2) possibile e 3) probabile o possibile con evidenza del processo fisiopatologico caratteristico dell'AD.

Nel contesto clinico, solo le prime due classificazioni sono proposte a scopo diagnostico (Tab. 9), mentre la terza, incorporante l'uso di biomarcatori e neuroimmagini, rimane riservata a contesti di ricerca.

Diagnosi di demenza da AD probabile – Viene posta quando sono soddisfatti tutti i criteri core della diagnosi di demenza, la sintomatologia ha un esordio insidioso e lentamente ingravescente e la progressione è documentabile tramite osservazioni ripetute. La presentazione clinica può essere di tipo amnestico (più comune) o non amnestico (linguistica, visuo-spaziale, esecutiva).

Diagnosi di demenza da AD possibile – Viene posta se sono soddisfatti i criteri clinici *core* della demenza, ma il decorso è atipico (esordio subacuto, progressione non documentabile), oppure sono presenti altre cause eziologiche che possono contribuire al declino cognitivo (ad es., malattia vascolare associata).

Diagnosi di demenza da AD con evidenza fisiopatologica di AD – Il grado di certezza delle diagnosi precedenti (probabile e possibile) può aumentare se ai criteri clinici *core* si associano evidenze del processo fisiopatologico alla base della malattia di Alzheimer: marcatori di deposizione di amiloide (basso dosaggio liquorale di Aβ42 e positività PET con radiotraccianti specifici per Aβ) e marcatori di neurodegenerazione (alto dosaggio liquorale di tau e p-tau, riduzione metabolismo glucidico della corteccia temporo-parietale alla PET con [^{18}F]-FDG, atrofia delle regioni temporali e parietali alla RM).

Nelle situazioni caratterizzate da deficit mnesico assai modesto, inquadrabile come MCI, sono statti proposti recentemente anche criteri utili ad orientare sull'eventualità una AD probabile, non ancora diagnosticabile come tale (Tab. 10).

La malattia di Alzheimer si definisce probabile in presenza di un deficit progressivo e lentamente ingravescente di due o più domini cognitivi, inclusa la memoria. Il deficit deve essere confermato da valutazioni cliniche e neuropsicologiche, e non deve essere associato a delirio o altre malattie neurologiche o sistemiche in grado di causare demenza.

Accanto alla definizione di malattia di Alzheimer probabile, i criteri NINCDS-ADRDA permettono anche la classificazione della malattia di Alzheimer in malattia possibile, se vi è la presenza di una demenza con un esordio ed una progressione non spiegabili da nessun'altra condizione neurologica o sistemica.

Marcatori liquorali – L'esame di routine del sangue e del liquor è di regola normale. Tau totale e p-tau nel liquor solitamente sono aumentati, mentre i livelli liquorali di Aβ42 sono diminuiti.

Neuroimmagini – Di notevole interesse sono lo studio morfo-volumetrico comparativo dell'encefalo mediante tecniche TC-RM VBM (*Voxel-Based Morphometry*) e lo studio PET/SPECT con radioligandi specifici per la β-amiloide e la proteina tau (Hort et al., 2010; Filippi et al., 2012).

La PET con [^{18}F]DG (fluoro-desossiglucosio) mostra solitamente un ipometabolismo glucidico a livello temporale, parietale e del cingolo posteriore ed è utile nel differenziare i soggetti con malattia di Alzheimer dai soggetti normali, ma non da altre forme di demenza, in particolare dalla demenza frontotemporale.

La PET con [^{11}C]PIB (*Pittsburgh compound B*) o altri radioligandi specifici per l'Aβ permette di visualizzare i depositi di Aβ nella corteccia cerebrale, ma i dati

Tabella 9. Criteri NINCDS/ADRDA clinici per la diagnosi di demenza da malattia di Alzheimer (AD).

Demenza da AD probabile

È diagnosticata in presenza di una demenza definita in base ai criteri generici di demenza elencati nella Tab. 1, e che abbia le seguenti caratteristiche:

A. Esordio insidioso. I sintomi iniziano ed evolvono gradualmente nel giro di mesi o anni, e non improvvisamente o nel giro di ore o giorni;
B. Evidente storia di peggioramento cognitivo desunta da resoconti o da osservazioni;
C. I deficit cognitivi iniziali e più rilevanti riscontrati all'anamnesi o durante l'esame si evidenziano in una delle seguenti categorie:
   - Presentazione amnestica. È la più comune presentazione sindromica della demenza da AD. Il deficit dovrebbe includere una compromissione dell'apprendimento e del ricordo delle informazioni recentemente apprese. Dovrebbero anche evidenziarsi disfunzioni in almeno uno degli altri domini cognitivi descritti nella Tab. 1
   - Presentazioni non amnestiche
     - Disturbi del linguaggio. I deficit più evidenti riguardano il reperimento di vocaboli, ma dovrebbero coesistere deficit in altri domini cognitivi.
     - Disturbi visuo-spaziali. I deficit più evidenti riguardano la cognizione spaziale, ma sono incluse l'agnosia per gli oggetti, la prosopoagnosia, la simultaneoagnosia e l'alessia. Dovrebbero coesistere deficit in altri domini cognitivi.
D. Disfunzione esecutiva. Il deficit più evidente è la compromissione del ragionamento, della capacità di giudizio e di soluzione di problemi. Dovrebbero coesistere anche deficit in altri domini cognitivi.
E. La diagnosi di demenza da AD probabile non dovrebbe essere posta in presenza di una delle seguenti evidenze:
   a. Malattia cerebrovascolare rilevante, documentata anamnesticamente da un ictus temporalmente correlato all'insorgenza o al peggioramento del deficit cognitivo, o dalla presenza di infarti multipli ed estesi o da un carico di iperintensità RM nella sostanza bianca.
   b. Caratteristiche *core* della demenza con corpi di Lewy differenti da quellli generici di demenza;
   c. Caratteristiche preminenti della variante comportamentale della demenza frontotemporale;
   d. Caratteristiche preminenti della variante semantica dell'afasia primaria progressiva o della sua variante non-fluente/agrammatica;
   e. Evidenze di un'altra malattia neurologica attiva concomitante, di una comorbilità medica non neurologica o uso di farmaci che potrebbero esercitare consistenti effetti sulla cognizione.

Demenza da AD possibile

Tale diagnosi dovrebbe essere posta quando sono soddisfatti i criteri clinici *core* della demenza elencati nella Tab. 1 ed una delle seguenti condizioni:

A. Decorso atipico: esordio improvviso del dedefici cognitivo, o insufficiente documentazione anamnestica o obbiettiva di un declino progressivo;
B. Presentazione eziologicamente mista, in presenza di una delle seguenti condizioni:
   - malattia cerebrovascolare concomitante, definita in base ad uno dei seguenti aspetti:
     - ictus temporalmente correlato all'inizio o al peggioramento del deficit cognitivo;
     - presenza di infarti multipli o estesi;
     - rilevante carico di alterazioni RM iperintense nella sostanza bianca;
   - caratteristiche tipiche della demenza con corpi di Lewy differenti da quelle generiche di demenza;
   - evidenza di un'altra malattia neurologica o comorbilità non neurologica medica, o uso di farmaci che potrebbero esercitare consistenti effetti sulla cognizione

NINCDS= *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*; ADRDA= *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (adattata da McKhann et al., 2011).

Tabella 10. Criteri NINCDS/ADRDA per la valutazione cinica e cognitiva del MCI causato da malattia di Alzheimer (AD).

Stabilire criteri clinici e cognitivi

- Preoccupazioni di un cambiamento cognitivo, riferite dal soggetto, da una persona informata o da un medico (ad es., evidenze anamnestiche o osservazioni dirette di un declino cognitivo nel tempo)
- Evidenza obiettiva di una compromissione di uno o più domini cognitivi, includente tipicamente la memoria (ad es., tramite test brevi come il MMSE o formalmente completi per accertare il livello delle funzioni cognitive in più domini)
- Conservazione dell'autonomia funzionale
- Non demente

Verificare se l'eziologia del MCI è coerente con la fisiopatologia della AD

- Escludere cause vascolari, traumatiche e mediche di declino cognitivo laddove è possibile
- Fornire evidenza di declino longitudinale nella cognizione laddove è possibile
- Segnalare gli aspetti anamnestici coerenti con fattori genetici per la m. di Alzheimer, qualora opportuno

NINCDS= *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*; ADRDA= *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (adattata da Albert et al., 2011).

sperimentali finora ottenuti richiedono molta cautela interpretativa, poiché l'amiloidosi cerebrale è solo una delle due espressioni fondamentali della malattia di Alzheimer, considerabile una β-amiloidopatia associata ad una taupatia.

La PET con radiotraccianti ad alta affinità specifici per la p-tau, quali [^{18}F]FDDNP, [^{18}F]PBB3, [^{18}F]THK5351 e [^{18}F] T807/AV-1451, ha infatti dimostrato differenze significative di evoluzione e localizzazione spaziale dei due processi, il cui significato rimane ancora da chiarire.

È quindi auspicabile che l'applicazione di entrambe le tecniche nella ricerca sperimentale e clinica possa apportare nuove conoscenze sulla patogenesi dell'AD, vantaggi nella pianificazione di trial farmacologici e dimostrarsi utile per una precoce definizione delle forme di MCI destinate ad evolvere in malattia di Alzheimer.

Diagnosi differenziale

Molto spesso sintomi depressivi accompagnano le fasi iniziali della malattia di Alzheimer e, d'altra parte, proprio una sindrome depressiva può essere la prima manifestazione della malattia nel 10% dei casi.

Per tale motivo è essenziale il decadimento cognitivo della malattia di Alzheimer da una forma depressiva pseudo-demenziale.

Pseudo-demenza depressiva – È caratterizzata da una più rapida progressione dei sintomi depressivi e cognitivi, da fluttuazioni periodiche delle prestazioni cognitive e da una variazione della gravità della sintomatologia nell'arco della giornata (peggioramento mattutino – miglioramento serale).

Anamnesticamente spesso risultano uno o più pregressi episodi distimici o depressivi maggiori e possono coesistere anche sintomi disautonomici.

L'anziano non demente ma depresso presenta solitamente deficit di memoria operativa e di apprendimento associati a deficit attentivi, ma tende a descrivere i propri disturbi con dovizia di particolari ed enfasi; inoltre, presenta livelli liquorali di Aβ e tau e neuroimmagini normali.

Altre forme di demenza – La presenza di segni neurologici focali orienta verso demenze secondarie ad altre malattie neurologiche, come ad esempio la demenza vascolare o i parkinsonismi atipici.

Il riscontro di alterazioni comportamentali precoci associate a prevalenti alterazioni delle funzioni esecutive a fronte di un relativo risparmio delle funzioni mnesiche orienta verso una forma di degenerazione lobare frontotemporale.

Anche la malattia di Creutzfeldt-Jakob in fase iniziale può mimare una AD, ma di solito il suo decorso è molto più rapido, portando ad un declino fisico nell'arco di alcuni mesi e alla morte in 1-2 anni.

L'AD va poi differenziata da tutte le forme di demenza in corso di malattie internistiche, nelle quali solitamente le normali indagini paracliniche evidenziano alterazioni riferibili alla malattia di base (deficit di Vit. B12, endocrinopatie, encefalopatie metaboliche, meningoencefaliti croniche etc.).

Terapia

L'approccio terapeutico alla demenza di Alzheimer è tutt'oggi basato sull'uso di farmaci sintomatici inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI), preferenzialmente attivi sull'isoforma tetramerica centrale (donepezil, rivastigmina e galantamina), e di antagonisti del recettore NMDA (memantina).

L'impiego degli AChEI, consigliato nelle fasi iniziali della malattia, è motivato dal riscontro di una precoce degenerazione dei grandi neuroni colinergici prosencefalici basali a proiezione corticale diffusa (soprattutto del nucleo basale di Meynert e della zona incerta), con conseguente riduzione della funzione colinergica e neurotrofica da essi esercitata nell'ippocampo e nella neocorteccia.

Dai risultati di diversi studi clinici, i tre farmaci a disposizione non sembrano differire in modo significativo in termini di efficacia. Gli effetti avversi più comuni sono rappresentati da sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea e vomito), la cui comparsa tende a diminuire con una titolazione lenta del farmaco, e bradicardia.

La memantina, derivato dimetilato dell'amantadina, agisce come: 1) antagonista non competitivo sui recettori GLU-NMDA, mitigandone il ruolo neuroeccitotossico postulato nell'AD; 2) antagonista sui recettori nicotinici acetilcolinici nAChR-a7 coinvolti nei processi attentivo-mnesici, determinando in iniziale peggioramento, quindi un miglioramento cognitivo protratto, data la loro rapida sovraespressione.

Gli altri possibili effetti farmacologici della memantina, come antagonista non competitivo sui recettori 5-HT3 ed agonista sui recettori dopaminergici D2 e σ1, rimangono per ora indeterminati.

Alcuni studi clinici ne hanno suggerito l'efficacia in soggetti con malattia di Alzheimer moderata-severa, con un effetto maggiore se associata agli inibitori delle acetilcolinesterasi (soprattutto donepezil).

Accanto alla terapia cognitiva sintomatica, il trattamento di disturbi comportamentali ed affettivi può diventare rilevante nella gestione del malato. In tal senso, l'utilizzo di farmaci antidepressivi SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT) permette di controllare l'ansia e lo stato depressivo che spesso accompagnano le fasi iniziali della malattia.

Per fronteggiare i disturbi comportamentali più gravi, caratterizzati da agitazione, aggressività ed allucina-

zioni, diventa spesso indispensabile ricorrere a farmaci antipsicotici, fra i quali sono solitamente preferiti quelli atipici rispetto ai neurolettici convenzionali per la minore incidenza di disturbi extrapiramidali secondari.

Anche in questo caso, molta cautela deve essere adottata nel loro uso, poiché comportano un aumentato di rischio di mortalità.

Circa la possibilità di strategie terapeutiche innovative potenzialmente in grado di modificare il decorso della malattia, un gran numero di sperimentazioni cliniche sono in corso per verificare l'attuabilità e l'efficacia di trattamenti mirati ai seguenti obiettivi: 1) inibizione della produzione di Aβ tramite inibitori della β secretasi (BACE-1); 2) solubilizzazione e potenziamento della *clearance* dell'Aβ dal tessuto nervoso tramite anticorpi (immunizzazione attiva o passiva con anticorpi monoclonali anti-Aβ) o farmaci chelanti (clioquinolo, naprossene, ibuprofene, etc.); 3) inibizione dell'aggregazione della p-tau e dei recettori RAGE *(Receptor for Advanced Glycation Endproducts)*; 4) inibizione della risposta infiammatoria microgliale per ridurre la precipitazione di Aβ insolubile; 5) blocco farmacologico dei recettori serotoninici 5-HT6, coinvolti nell'inibizione eterosinaptica della trasmissione colinergica centrale; 6) stimolazione dei recettori nicotinici acetilcolinici AChR-α7 mediante agonosti specifici.

A proposito della miriade di fitoderivati, integratori alimentari e "nutraceutici" da banco proposti quali rimedi anti-demenza, va ricordato che non esistono finora studi controllati che ne dimostrino l'efficacia.

Demenza con Corpi di Lewy

Questa forma di demenza trae la sua denominazione acronimica ufficiale DLB (*Dementia with Lewy Body,* NICE 2007) o LBD (*Lewy Body Dementia,* USA) dall'osservazione nel tessuto corticale di malati con grave declino cognitivo (Okazaki et al. 1961) di inclusioni intracitoplasmatiche sferiche diffuse, eosinofile ed argirofile, del tutto simili a quelle già osservate nella sostanza nera di soggetti parkinsoniani (Tretiakoff, Tesi 1919), successivamente denominate "corpi di Lewy" dopo la descrizione della loro presenza anche nel bulbo (Lewy, 1923).

L'identificazione dell'α-sinucleina iperubiquitinata quale principale costituente dei corpi di Lewy, diffusamente presenti in varie malattie neurodegenerative caratterizzate dall'associazione di disturbi extrapiramidali e demenza (malattia di Parkinson e parkinsonismi, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale ed atrofia multisistemica, citando le principali), ha portato al loro raggruppamento nel concetto di "α-sinucleinopatie", nonostante ciascuna di esse abbia caratteristiche neuropatologiche e cliniche peculiari.

A scopo di ricerca, per la diagnosi di DLB rispetto alla demenza associata a malattia di Parkinson (PDD, *Parkinson Disease Dementia*) vale il criterio ufficiale di un intervallo massimo di un anno fra l'inizio dei disturbi cognitivi e quello dei disturbi motori (Tab. 10).

Tuttavia la "regola di un anno" è un criterio arbitrario. Appare molto più ragionevole definire PDD la demenza che fa seguito, solitamente dopo molti anni, ad una tipica malattia di Parkinson idiopatica, riservando il termine DLB ad un quadro clinico in cui la demenza è un aspetto precoce e predominante e le caratteristiche del disturbo cognitivo configurano una "demenza disesecutiva e visuopercettiva".

Epidemiologia

La DLB è la più frequente demenza neurodegenerativa dopo quella di Alzheimer. La più recente stima della sua prevalenza (puntiforme o su bervi periodi, calcolata in base alla revisione di 22 studi epidemiologici selezionati) s'aggira attorno al 5% di tutte le demenze dell'anziano, in contrasto con le ampie oscillazioni descritte in passato (fra 0,02-63,5:1.000, pari allo 0,3%-24,4% di tutte le demenze), attribuibili a marcate disomogeneità fra differenti ambienti di campionamento (cure primarie e secondarie) e fra criteri diagnostici adottati.

L'incidenza nella popolazione varia da 0,5-1,6:1.000 persone/anno, esprimendo il 3,2-7,1% di tutte le demenze (Hogan et al., 2016). L'età di esordio della malattia varia dai 60 ai 75 anni con una lieve prevalenza nei maschi.

La durata di malattia è sovrapponibile a quella della malattia di Alzheimer.

Neuropatologia

Il marker istopatologico della DLB (così come della PDD) è costituito dai corpi di Lewy, precipitati proteici citoplasmatici abnormi costituiti da α-sinucleina iperubiquitinata che si sviluppano all'interno dei neuroni assumendo forma sferica o neuritica con due tipologie morfologiche: corpi e neuriti di Lewy classici e corpi di Lewy corticali.

I corpi di Lewy classici della m. di Parkinson e dei parkinsonismi associati a demenza si osservano soprattutto nella sostanza nera, nel *locus cereleus* e nel nucleo basale di Meynert, ove appaiono come inclusioni citoplasmatiche eosinofile larghe e sferiche formate da un nucleo denso circondato da un alone fibrillare radiale.

I neuriti di Lewy sono analoghe inclusioni a forma cilindrica localizzate nei primi tratti assonali.

I corpi di Lewy corticali sono invece di dimensioni più piccole, privi di alone chiaro radiale e diffusamente presenti nella corteccia temporale superiore, cingolata anteriore, amigdala, giro paraippocampale e corteccia entorinale. Questo aspetto ha portato a definire tale

quadro neuropatologico come malattia con corpi di Lewy diffusi (DLBD, *Diffuse Lewy Body Disease*).

In molti casi di DLB esistono anche reperti neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer, in particolare placche di amiloide, meno frequentemente grovigli neurofibrillari.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della DLB non è pienamente conosciuta, ma sembra riferibile ad una complessa interazione multifattoriale, poligenica ed ambientale che comporta non solo la formazione di corpi di Lewy, ma anche di placche extracellulari di amiloide Aβ e di grovigli neurofibrillari intraneuronali di p-tau.

Definire quindi la DLB una sinucleinopatia appare riduttivo. Si tratta infatti di una proteinopatia complessa che si embrica alla malattia di Alzheimer (AD) ed al Parkinson (PD) in un *continuum* neurodegenerativo che si estende dalla dominante taupatia della degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) alla dominante sinucleinopatia della malattia di Parkinson.

A livello molecolare, la α-sinucleina non solo promuove l'iperfosforilazione della tau da parte di chinasi (quali GSK3b, PKA, PKN) ma si co-aggrega con essa per formare co-oligomeri ed infine depositi fibrillari polimerici misti che fungono a loro volta da nuclei catalitici per l'amplificazione e diffusione progressiva del processo amiloidogeno, normalmente contrastato da proteine regolatorie come le chaperonine e la proteina 14-3-3 (Moussaud et al., 2014). L'innesco ed i meccanismi di propagazione di tale processo nel SNC sono attualmente oggetto di grande interesse scientifico.

Sintomatologia

Le caratteristiche cliniche principali della DLB, su cui esiste un sostanziale accordo in letteratura, sono rappresentate da un declino cognitivo fluttuante, allucinazioni visive ricorrenti e parkinsonismo.

Sintomi cognitivi – Il quadro cognitivo è spesso dominato da deficit delle funzioni esecutive, attentite e visuo-spaziali. Il disturbo si presente solitamente con episodi ricorrenti di confusione mentale spesso su uno sfondo di declino cognitivo progressivo. Le fluttuazioni possono durare da pochi minuti a ore ed associarsi o meno ad alterazioni dello stato di coscienza ed a sonnolenza; tipiche sono le variazioni anche marcate all'interno della stessa giornata, che permettono una diagnosi differenziale verso altre forme di demenza, in cui le fluttuazioni si osservano su periodi più lunghi.

Sebbene il deficit mnesico non sia particolarmente rilevante nelle fasi iniziali della malattia, molti studi clinici hanno dimostrato che, a parità di gravità della demenza, nella DLB le abilità mnestiche sono compromesse in maniera analoga a quanto si osserva nella malattia di Alzheimer.

Sintomi psichiatrici – Sono piuttosto comuni e si manifestano tipicamente nelle fasi precoci della malattia sotto forma di allucinazioni visive, apatia o crisi d'ansia con agitazione psicomotoria. Le allucinazioni sono spesso immagini vivide, colorate, tridimensionali e generalmente fanno riferimento ad oggetti animati muti. Diversi studi hanno associato la presenza di allucinazioni visive con un più rilevante deficit corticale di acetilcolina e per tale motivo possono essere predittive di una migliore risposta agli anticolinesterasici. Anche la depressione e l'apatia possono manifestarsi precocemente, mentre l'ansia e l'agitazione si sovrappongono man mano che la malattia progredisce.

Sintomi neurologici – Segni extrapiramidali sono riportati nel 25-50% dei soggetti al momento della diagnosi di DLB, mentre molti di più sviluppano parkinsonismo durante il progredire della malattia. La maggior parte degli studi hanno riscontrato una preponderanza di segni assiali, inclusa la difficoltà nella deambulazione e l'instabilità posturale, mentre meno frequente è la presenza di tremore a riposo.

Disturbi del sonno – I disturbi comportamentali del sonno REM (RSBD, *REM Sleep Behavoir Disoder*) sono di frequente riscontro nella sinucleinopatie (DLB, PDD e atrofia mutlisistemica), e sono inclusi nei criteri diagnostici di supporto della DLB, poiché forniscono un valido aiuto nel differenziare questa forma dalle altre taupatie. Possono precedere la malattia anche di diversi anni e si manifestano con sogni vividi e spesso terrificanti associati a fenomeni motori semplici o complessi, quali vocalizzazioni o comportamenti violenti ("sogni agiti").

Sintomi disautonomici – Il sintomo più frequente è rappresentato da ipotensione ortostatica, sincopi e cadute, ma sono frequenti anche scialorrea, seborrea ed alterazione della sudorazione.

Diagnosi

Si basa sui criteri revisionati dal DLB *Consortium* per la diagnosi istologica di DLB (Tab. 11).

Sono state distinte le caratteristiche "centrali" e quelle "tipiche" o *core* della malattia, gli elementi che suggeriscono e quelli che supportano la diagnosi. La caratteristica centrale (indispensabili per la diagnosi) è la presenza di demenza, in cui spiccano deficit attentivi, esecutivi e visuospaziali; il deficit di memoria, che può non essere evidente nelle fasi iniziali della malattia, compare inevitabilmente quando la malattia progredisce. Le caratteristiche tipiche della malattia (ne occorrono almeno due per formulare la diagnosi di malattia probabile, ne basta uno per una diagnosi di malattia possibile) sono la fluttuazione delle abilità cognitive e della vigilanza, le allucinazioni visive ricorrenti

Tabella 11. Criteri diagnostici della demenza con corpi di Lewy.

Caratteristica centrale (essenziale per la diagnosi di DLB possibile o probabile)
- Demenza definita come declino cognitivo progressivo di entità tale da interferire con le normali attività sociali o lavorative.
- Un deficit mnesico dominante o persistente non è necessariamente presente nelle fasi iniziali della malattia, ma compare e diventa evidente con la sua progressione
- I deficit nei test di attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuo-spaziali possono essere particolrmente evidenti.

2. **Caratteristiche core** (o principali, due sono sufficienti per la diagnosi di DLB probabile, uno per la diagnosi di DLB possibile)
- Fluttuazioni delle abilità cognitive con spiccate variazioni delll'attenzione e della vigilanza
- Allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente ben strutturate e dettagliate
- Parkinsonismo spontaneo (non secondario a terapie farmacologiche)

3. Caratteristiche suggestive (una o più di esse in associazione ad una o più caratteristiche core consente la diagnosi di DLB probabile. Se non sono presenti caratteristiche core, una o più caratteristiche suggestive sono sufficienti per una diagnosi di DLB possibile. La diagnosi di DLB probabile non dovrebbe essere posta sulla base delle sole caratteristiche suggestive).
- Disturbo comportamentale del sonno REM (RSBD, *REM Sleep Behavior Disorder*)
- Marcata sensibilità ai neurolettici
- Ridotta captazione del trasportatore della dopamina (DAT) nei nuclei della base dimostrata tramite PET o SPECT (DAT-scan)

4. Caratteristiche di supporto (presenti comunemente, ma di non provata specificità diagnostica)
- Cadute e sincopi ricorrenti
- Transitori episodi di perdita di coscienza non altrimenti spiegabili
- Grave disfunzione autonomica (ipotensione ortostatica, intsabilità cardiaca, incontinenza urinaria, costipazione, etc.)
- Allucinazioni in modalità differenti da quelle visive
- Deliri sistematizzati
- Depressione
- Relativo risparmio delle strutture temporali mesiali alle neuroimmagini TC e RM
- Diminuzione diffusa della captazione di traccianti di perfusione/metabolismo (SPECT/PET), con ridotta attività occipitale
- Ridotta captazione alla scintigrafia miocardica con MIBG
- Predominante attività EEG lenta con transitoria comparsa di onde puntute lente in sede temporale

5. La diagnosi di DLB è *meno probabile*
- In presenza di una patologia cerebrovascolare evidenziata da segni neurologici focali o dalle neuroimmagini
- In presenza di ogni altra malattia fisica o del SNC sufficiente a spiegare in parte o completamente il quadro clinico
- Se il parkinsonismo si manifesta solo nella fase avanzata della demenza

6. Successione temporale dei sintomi
La DLB dovrebbe essere diagnosticata quando la demenza si manifesta prima o in concomitanza di un parkinsonismo (se presente). Il termine "Parkinson demenza" (PPD, *Parkinson Disease Dementia*) dovrebbe essere usato per descrivere la demenza che si manifesta nel contesto di una malattia di Parkinson già in atto da tempo. In un contesto pratico dovrebbe essere usato il termine più adatto alla situazione clinica e termini generici come malattia con corpi di Lewy sono spesso utili. In contesti di ricerca ove è necessario distinguere DLB da PPD, per la DLB si raccomanda la regola di 1 anno quale intervallo massimo fra inizio della demenza ed inizio del parkinsonismo. Altri intervalli temporali semplicemente confonderebbero il raggruppamento dei dati o il paragone fra differenti studi. In altri contesti di ricerca, inclusi gli studi clinico-neuropatologici ed i trial clinici, entrambi i fenotipi clinici possono essere raggruppati in categorie come malattia con corpi di Lewy o α-sinucleinopatia.

(adattata da McKeith et al., 2005)

(tipicamente ben formate e dettagliate) e la presenza di parkinsonismo spontaneo. Elementi che suggeriscono la diagnosi di DLB sono la presenza di disturbi comportamentali del sonno REM, la grave ipersensibilità ai neurolettici e la ridotta captazione striatale di dopamina alla SPECT/PET.

È sufficiente la presenza di uno di questi elementi e di una "caratteristica tipica" per poter formulare la diagnosi di DLB possibile. Sono a supporto della diagnosi: 1) storia di sincopi e di ripetute cadute; 2) transitorie ed inspiegabili perdite di coscienza; 3) disturbi disautonomici (specie ipotensione ortostatica ed incontinenza urinaria); 4) allucinazioni in modalità non visive; 5) deliri sistematizzati e/o depressione; 6) relativa preservazione della corteccia temporo-mesiale alle neuroimmagini TC-RM; 7) ipocaptazione diffusa nettamente più marcata in sede occipitale alla SPECT/PET e 8) attività EEG lenta diffusa con transitoria comparsa di onde puntute lente in sede temporale. La diagnosi di DLBD è poco probabile in presenza di segni neurologici focali sintomatici di lesioni cerebrovascolari, di altre malattie che possono spiegare il quadro clinico e nel caso di un parkinsonismo insorto nel corso di una demenza in fase avanzata.

Nel percorso diagnostico, grande rilevanza deve essere data all'indagine anamnestica sul soggetto e sui familiari, con particolare attenzione al riscontro di fluttuazioni cognitive, allucinazioni e RBD, che possono già orientare verso una diagnosi. L'esame clinico può rilevare la presenza di segni di parkinsonismo, solitamente rigido e simmetrico. La TC e RMN non forniscono informazioni utili se non nell'escludere altre condizioni. Al contrario, gli studi funzionali con PET e SPECT possono fornire informazioni utili, mostrando un'ipoperfusione a livello delle aree associative occipitali (dato congruo con il deficit visuospaziale) e di un deficit del trasportatore della dopamina (DAT) nel nucleo caudato e putamen.

Diagnosi differenziale

Va posta innanzitutto nei confronti della demenza associata alla malattia di Parkinson (PDD). Caratteristiche cliniche che orientano verso una forma di PDD sono l'esordio dei sintomi cognitivi a distanza di almeno un anno dalla comparsa dei sintomi motori nel contesto di una malattia di Parkinson già diagnosticata secondo i comuni criteri diagnostici, la minor presenza di fluttuazioni cognitive, la ridotta prevalenza di incontinenza urinaria nelle fasi precoci della malattia.

Anche la malattia di Alzheimer dev'essere considerata nella diagnosi differenziale verso la DLB: la presenza di un disturbo di memoria come sintomo di esordio del declino cognitivo, la minor rilevanza delle allucinazioni visive, dei sintomi motori e dei disturbi autonomici, soprattutto all'inizio della malattia, orientano verso una malattia di Alzheimer piuttosto che una DLB. La demenza vascolare, soprattutto nella sua forma sottocorticale, frequentemente si può manifestare con sintomi extrapiramidali e psicotici. In questo caso, i caratteri distintivi sono la presenza di rilevanti fattori di rischio vascolare associati al riscontro neuroradiologico di danno vascolare. Infine, la diagnosi differenziale va posta nei confronti delle forme di parkinsonismo atipico (degenerazione corticobasale, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica) o di demenza associata a parkinsonismo (malattia di Wilson, neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro, degenerazione lobare frontotemporale con parkinsonismo associato).

Terapia

Per quanto riguarda il parkinsonismo, il tentativo con L-DOPA è raccomandato anche se la sua efficacia è variabile e sicuramente inferiore a quanto si osserva nella PDD. Particolare attenzione va posta al possibile peggioramento dei sintomi comportamentali indotto dal farmaco, per cui è consigliabile iniziare con basse dosi ed aumentare il dosaggio gradualmente, ricercando la minima dose utile.

I dopamino-agonisti dovrebbero essere evitati poiché peggiorano i disturbi psichiatrici. Sul versante cognitivo e psichiatrico (in particolare sulle allucinazioni), buoni risultati si ottengono con l'utilizzo degli anti-acetilcolinesterasici somministrati agli stessi dosaggi usati nella malattia di Alzheimer.

Gli antipsicotici tipici dovrebbero essere evitati perché possono peggiorare il quadro extrapiramidale. In presenza di disturbi psichici e comportamentali rilevanti è preferibile l'utilizzo di antipsicotici atipici (quali olanzapina e quietapina), sebbene la loro somministrazione debba essere effettuata con cautela e ai minimi dosaggi possibili dato il riscontro di un aumentato rischio di mortalità associato al loro uso.

In presenza di sintomi depressivi i farmaci di prima scelta sono rappresentati dagli inibitori selettivi del ricaptazione della serotonina (SSRI, quali fluoxetina, paroxetina, citalopram, etc.). I disturbi comportamentali del sonno REM rispondono generalmente alle BDZ (clonazepam) somministrate prima del riposo notturno.

Degenerazione lobare/demenza frontotemporale (FTLD/ FTD)

Terminologia e criteri diagnostici

Arnold Pick (1892) fu il primo a descrivere sei casi di soggetti che avevano presentato in vita una demenza caratterizzata da una progressiva perdita del linguaggio e che all'esame autoptico dimostravano un'atrofia localizzata soprattutto ai lobi temporali e frontali con evidenza istologica di inclusioni neuronali argirofile sferiche (corpi di Pick) e neuroni rigonfi acromatici (cellule di Pick).

A distanza di trent'anni, Onari e Spatz (1926) introdussero il concetto di "malattia di Pick" per indicare un quadro di demenza caratterizzato da atrofia lobare circoscritta, clinicamente ed istologicamente distinto dalla malattia di Alzheimer. Tuttavia, per molti anni quadri clinici simili a quello descritto da Pick furono trascurati e spesso diagnosticati come malattia di Alzheimer.

La loro riscoperta, alla fine del secolo scorso, ha condotto alla definizione di una sindrome clinica caratterizzata da alterazioni focali a livello del lobo frontale e temporale, che solo in una minoranza di casi si associano alle alterazioni anatomo-patologiche descritte da Pick.

Il termine "demenza frontotemporale" (FTD, *Fronto-Temporal Dementia*) fu introdotto nel 1994 in una conferenza internazionale organizzata per delineare i criteri diagnostici della malattia per riferirsi alla sindrome con prevalenti aspetti comportamentali (*Consensus-Statement. The Lound and Manchester Group,* 1994).

In una successiva revisione degli stessi criteri fu introdotto il termine "degenerazione lobare frontotemporale" (FTLD, *FrontoTemporal Lobar Degeneration*) per indicare una sindrome caratterizzata da degenerazione circoscritta ai lobi frontale e temporale e da un progressivo cambiamento della condotta sociale e/o delle funzioni di linguaggio (Neary et al., 1998).

Nel 2001 McKhann et al. suggerirono che, sebbene tali criteri fossero utili da un punto di vista specialistico e di ricerca, fosse necessario adottare una nomenclatura più semplice da un punto di vista clinico per facilitarne l'identificazione anche da parte dei non specialisti. Fu quindi proposto di indicare come "Demenze frontotemporali" (FTD) le sindromi ciniche e come "Degenerazione lobare frontotemporale" (FTLD) il relativo quadro neuro e fisiopatologico, che attualmente è prevalentemente utilizzato per indicare il substrato neuropatologico comune alle differenti sedi colpite, responsabili di altrettante sindromi cliniche (demenza frontotemporale, demenza semantica, afasia primaria progressiva).

Si vennero così a delineare due sottotipi maggiori di demenza frontotemporale, uno a presentazione comportamentale (bvFTD, *behavioural variant*), l'altro a presentazione afasica (PPA, *Primary Progressive Aphasia*), comprendente tre varianti fenotipiche (Bonner et al., 2010):

1. "afasia primaria progressiva non fluente/agrammatica" (navPPA o PNFA, *Progressive Non Fluent Aphasia*);
2. "demenza semantica" (svPPA o SD, *Semantic Dementia*);
3. "afasia progressiva logopenica" (lvPPA o LPA, *Logopenic Progressive Aphasia*).

Tuttavia, solo PNFA e SD riconoscono come substrato patologico la degenerazione lobare frontotemporale, mentre la variante logopenica è caratterizzata più spesso dagli aspetti neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer (esordio linguistico).

Nei paragrafi successivi, il termine FTD sarà usato per definire le sindromi cliniche (comportamentali e linguistiche) indipendentemente dal substrato neuropatologico.

Più recentemente, il consorzio internazionale FTDC (Rascovsky et al. 2011) ha pubblicato le linee guida per la diagnosi della bvFTD (Tab. 12) e, sempre nello stesso anno, sono stati rivisti e pubblicati (Gorno-Tempini et al., 2011) i criteri diagnostici per le afasie primarie progressive (Tab. 13).

Epidemiologia

La FTD è la forma di demenza degenerativa primaria meno frequente, ma nell'intervallo di età corrispondente al picco di incidenza, compreso fra 45-65 anni è causa del 20% dei casi di demenza presenile.

La malattia può peraltro manifestarsi anche nell'anziano e prima dei 30 anni di età, dimostrando una leggera prevalenza nel sesso maschile (M/F:1,4) ed una familiarità nel 55% dei casi con *pedigree* e durata media di malattia più breve rispetto a soggetti con malattia di Alzheimer (variando dai 2 agli 8 anni). Se alla forma dementigena si associa una malattia del motoneurone, il decorso è rapido e breve.

La variante comportamentale è il sottotipo più frequente (>70%) rispetto alle altre ed ha solitamente un'età di esordio ed una sopravvivenza media inferiore rispetto alle forme afasiche.

Neuropatologia

La degenerazione lobare frontotemporale è caratterizzata da atrofia della corteccia prefrontale e temporale anteriore. In particolare, ogni sottotipo clinico è caratterizzato da una peculiare localizzazione dell'atrofia cerebrale, che può essere bilaterale, simmetrica ed a sede frontale nella variante comportamentale, o unilaterale asimmetrica, a sede temporale anteriore nella demenza semantica ed a sede perisilviana sinistra nell'afasia progressiva non fluente.

Da un punto di vista istopatologico la classificazione delle demenze frontotemporali prevede i seguenti quadri:

- tau-positivi ed ubuquitina-positivi, caratterizzati da gliosi diffusa e inclusioni multiformi tau-posive nei neuroni e nella glia;
- tau-negativi ed ubiquitina-positivi, caratterizzati da rarefazione neuronale e gliosi con inclusioni ubiquitina-positive a prevalente localizzazione in corteccia, ippocampo e motoneuroni;
- aspecifici, caratterizzati da rarefazione neuronale, spongiosi (specie del I-III strato corticale) e gliosi. Questo quadro si sta riducendo con il progresso delle conoscenze sulle basi genetiche della malattia.

I quadri tau-positivi sono riferibili a depositi di proteina tau iperfosforilata ed iperubiquitinata (gene *MAPT*9, 17q.21.31), motivando la generica notazione di FTLD-17 (o -17T). La tau è una delle maggiori componenti dei corpi di Pick, ma forma inclusioni anche in altre malattie neurodegenerative quali la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione corticobasale.

Queste malattie possono esser distinte l'una dall'altra caratterizzando la frazione insolubile abnorme di tau, che può contenere una predominanza di isoforme con 3, 4 domini ripetuti (3R, 4R) o con una combinazione di entrambe. Nelle forme con predominanza di 3R tau le diagnosi più probabili sono FTLD con corpi di Pick e FTLD associata a mutazioni di *MAPT* (Tab. 14).

Tabella 12. Criteri internazionali FTDC per la diagnosi clinica della variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD).

I. Malattia neurodegenerativa

I seguenti sintomi devono essere presenti per la diagnosi di bvFTD:

A. Progressivo deterioramento del comportamento e/o delle funzioni cognitive, dimostrato dall'osservazione diretta o dalla storia clinica (fornita da un informatore attendibile)

II. bvFTD possibile

Tre dei seguenti sintomi cognitivi/comportamentali (A-F) devono essere presenti. I sintomi devono essere persistenti o ricorrenti, e non isolati o occasionali:

A. Precoce, entro i primi tre anni di malattia: presenza di uno dei seguenti sintomi (A1-A3):
- A.1. Comportamento socialmente inappropriato
- A.2. Perdita delle buone maniere e del decoro
- A.3. Azioni impulsive, frettolose e sconsiderate

B. Precoce apatia o inerzia, uno dei seguenti sintomi (B.1.-B.3.) dev'essere presente:
- B.1. Apatia
- B.2. Inerzia

C. Perdita precoce di solidarietà ed empatia, uno dei seguenti sintomi (C.1.-C.2.) dev'essere presente:
- C.1. Diminuzione della risposta alle necessità e ai sentimenti degli altri
- C.2. Diminuzione dell'interesse sociale, della gentilezza personale e delle interrelazioni con gli altri

D. Precoce comparsa di comportamenti perseverativi, stereotipati o compulsivo/ritualistici – uno dei seguenti sintomi (D.1.-D.3.) dev'essere presente:
- D.1. Movimenti ripetitivi semplici
- D.2. Comportamenti complessi, compulsivi o ritualistici
- D.3. Stereotipie del linguaggio

E. Iperoralità e alterazioni della dieta – uno dei seguenti sintomi (E.1.-E.3.) dev'essere presente:
- E.1. Modificazione delle preferenze di cibo
- E.2. Alimentazione incontrollata, aumento di consumo di alcolici o sigarette
- E.3. Esplorazione orale o ingestione di oggetti non commestibili

F. Profilo neuropsicologico: deficit esecutivi con relativo risparmio della memoria e delle funzioni visuospaziali – tutti i seguenti sintomi (F.1-F.3) devono essere presenti:
- F.1. Deficit nei test che valutano le funzioni esecutive
- F.2. Relativo risparmio della memora episodica
- F.3. Relativo risparmio delle funzioni visuospaziali

III. Probabile bvFTD

Tutti i seguenti sintomi (A-C) devono essere presenti:

A. Devono essere presenti i criteri per la bvFTD possibile

B. Deve mostrare un significativo declino funzionale (dimostrato sulla base del resoconto del *caregiver* o dei punteggi alla *Clinical Dementia Rating Scale* o al *Functional Activities Questionnaire*)

C. La diagnostica per immagini deve essere compatibile con la diagnosi di bvFTD – uno dei seguenti sintomi (C.1-C.2) deve essere presente]:
- C.1. Atrofia frontale e/o temporale anteriore alla RM o alla TC
- C.2. Ipoperfusione o ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore alla PET o SPECT

IV. Variante comportamentale della FTD (bvFTD) con il substrato patologico della FTLD (degenerazione lobare fronto-temporale)

Devono essere presenti i criteri clinici per la diagnosi di bvFTD possibile o probabile ed almeno uno dei seguenti:

A. Evidenza istopatologica di FTLD alla biopsia o all'esame autoptico

B. Presenza di una mutazione patogenetica nota

V. Criteri di esclusione per la diagnosi di bvFTD

I criteri A e B devono essere esclusi per qualsiasi diagnosi di bvFTD. Il criterio C può essere positivo per la diagnosi di bvFTD ma dev'essere negativo per la diagnosi di bvFTD probabile

A. Pattern di deficit spiegato meglio da patologie neurologiche o mediche di tipo non degenerativo

B. Disturbi comportamentali spiegati meglio da una diagnosi psichiatrica

C. Biomarker fortemente indicativi di malattia di Alzheimer o di altre patologie neurodegenerative

FTDC= *International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium*

(adattata da Rascovsky et al., 2011)

Tabella 13. Criteri per la diagnosi delle afasie primarie progressive (PPA).

Criteri comuni a tutte le afasie primarie progressive (PPA)

La diagnosi clinica di PPA richiede un disturbo del linguaggio gradualmente progressivo che soddisfi i seguenti criteri di inclusione e esclusione:

Criteri di inclusione (A-C):

A. Prominente disturbo del linguaggio
B. Il disturbo costituisce il principale *handicap* nelle attività della vita quotidiana
C. L'afasia è il deficit prominente all'esordio dei sintomi e per tutta la fase iniziale della malattia

Criteri di esclusione (A-D):

A. Il quadro deficitario non può essere spiegato meglio da altre patologie mediche o neurodegenerative
B. I disturbi cognitivi non possono essere spiegati meglio da una diagnosi psichiatrica
C. All'esordio non devono esserci prominenti disturbi della memoria episodica, visiva ed alterazioni visuo-percettive
D. All'esordio non devono esserci prominenti disturbi comportamentali

Variante non fluente/agrammatica della PPA (navPPA, PNFA)

I. Diagnosi clinica

Dev'essere presente almeno una delle seguenti caratteristiche core:

A. Agrammatismo nella produzione del linguaggio
B. Linguaggio spontaneo faticoso con interruzioni, associato a errori fonetici, distorsioni e inconsistenza dei suoni della lingua (aprassia del linguaggio)

Devono anche essere presenti almeno 2 delle 3 seguenti caratteristiche:

A. Deficit di comprensione di frasi sintatticamente complesse
B. Buona comprensione di parole singole
C. Buona conoscenza degli oggetti

II. Diagnosi supportata dalle neuroimmagini

Devono essere presenti entrambi i criteri A e B

A. Diagnosi clinica della variante non fluente/agrammatica della PPA (punto I)
B. La diagnostica per neuroimmagini deve dimostrare uno dei seguenti reperti o entrambi:
   a. Predominante atrofia fronto-insulare posteriore sinistra alla RM
   b. Predominante ipoperfusione o ipometabolismo nella regione fronto-insulare posteriore sinistra alla SPECT o PET

III. Diagnosi supportata da substrato patologico congruente

Devono essere soddisfatti il criterio A ed almeno uno dei criteri B e C:

A. Diagnosi clinica della variante non fluente/agrammatica della PPA (punto I)
B. Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (ad es. FLTD-tau, FLTD-TDP, AD o altre)
C. Presenza di una mutazione patogenetica nota

Variante semantica della PPA (svPPA, SD)

I. Diagnosi clinica

Devono esser presenti entrambe le seguenti caratteristiche *core*:

A. Deficit nella denominazione di oggetti
B. Deficit di comprensione di parole singole

Devono inoltre essere presenti almeno 3 delle seguenti caratteristiche:

A. Deficit nella conoscenza degli oggetti, in particolare per quelli a bassa frequenza e a bassa familiarità
B. Dislessia e/o disgrafia superficiale
C. Buona ripetizione
D. Buona produzione del linguaggio (grammatica e aspetti articolatori)

II. Diagnosi supportata dall'imaging

Devono essere presenti entrambi i seguenti criteri A e B:

A. Diagnosi clinica di variante semantica della PPA (punto I)
B. La diagnostica per neuroimmagini deve mostrare uno o più dei seguenti reperti:
   a. Predominante atrofia del lobo temporale anteriore alla RM
   b. Predominante Ipoperfusione o ipometabolismo temporale anteriore alla SPECT o alla PET

III. Diagnosi supportata da substrato patologico congruente

Devono essere soddisfatti il criterio A ed almeno uno dei criteri B e C:

A. Diagnosi clinica di variante semantica della PPA (punto I)
B. Evidenza istopatologica di una specifica malattia neurodegenerativa (ad es. FLTD-tau, FLTD-TDP, AD o altre)
C. Presenza di una mutazione patogenetica nota

(segue)

(continua)

Variante logopenica della PPA (lvPPA, LPA)

I. Diagnosi clinica

Devono esser presenti entrambi i criteri *core* A e B:

A. Deficit nel recupero di parole singole nel linguaggio spontaneo e nella scrittura
B. Deficit nella ripetizione di espressioni e frasi

Devono inoltre essere presenti almeno 3 delle seguenti caratteristiche:

A. Parafasie fonologiche nel linguaggio spontaneo e nella denominazione
B. Buona comprensione di parole singole e della conoscenza degli oggetti
C. Conservazione degli aspetti motori/articolatori del linguaggio
D. Assenza di chiaro agrammatismo

II. Diagnosi supportata dalle neuroimmagini

Devono esser presenti entrambi i criteri A e B:

A. Diagnosi clinica di variante logopenica della PPA
B. La diagnostica per neuroimmagini deve mostrare almeno uno dei seguenti reperti:
   a. Predominante atrofia corticale posteriore perisilviana o parietale sinistra alla RM
   b. Predominante Ipoperfusione o ipometabolismo della corteccia perisilviana o parietale posteriore sinistra alla SPECT o alla PET

III. Diagnosi supportata da substrato patologico congruente

Devono essere presenti i criteri per la diagnosi clinica di variante logopenica della PPA e almeno uno dei seguenti:

A. Evidenza istopatologica di una specifica malattia neurodegenerativa (ad es. AD, FLTD-tau. FLTD-TDP, altre)
B. Presenza di una mutazione patogenetica nota

(adattata da Gorno-Tempini et al., 2011)

Tabella 14. Mutazioni genetiche causali e principali fattori genici di suscettibilità associati con la demenza frontotemporale.

Mutazioni genetiche causali				
Gene (Locus)	**Proteina**	**Trasm.**	**%**	**Fenotipi e associazioni**
CACFD1 (9q34.2)/ C9orf72	CACFD1	AD	5-20%	FTD, PSP, CBD, SLA
MAPT (17q.21.31)	Tau	AD	5-10%	FTD, PSP; CBD
GRN (17q.21.31)	Progranulina	AD	5-10%	FTD, PPA , FTD-TDP43
TARDBP (1p.36.22)	TDP-43	AD	rara	FTD, SLA, FTD-SLA
FUS (16p.11.2)	FUS	AD-AR	rara	FTD, SLA, FTD-SLA
VCP (9p.13.3)	VCP	AD	rara	FTD con miopatia a corpi inclusi e m. di Paget precoce, SLA
CHMP2B (3p.11.2)	CHMP2B	AD	rara	FTD
TREM2 (6p.21.1)	TREM2	SNP	rara	FTD (fattore modulante come per l'AD)

ABCA7= *ATP-binding cassette transporter A*; AD= autosomica dominante; AR= autosomica recessiva; CACFD1= Canale del Ca^{2+} per fusione vescicolare sinaptica; CBD= degenerazione corticobasale; CHMP2B= *Charged multivesicular body protein 2B*; FUS (*Fused in Sarcoma*); SLA= sclerosi laterale amiotrofica; *MAPT*= *Microtubule Associated Protein Tau*; TDP-43= *Transactive response DNA binding Protein 43;* TREM2= *Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*; VCP= *Valosin-Containing Protein*

Nelle forme con predominanza di 4R-tau le diagnosi più probabili sono degenerazione corticobasale, paralisi sopranucleare progressiva, malattia con granuli argentofili, taupatia multisistemica sporadica con FTLD associata a mutazione MAPT. Nelle forme con predominanza combinata di 3R e 4R tau le diagnosi più probabili sono la demenza con grovigli neurofibrillari e la FTLD con mutazione MAPT.

Nella maggior parte dei casi di FTLD tau-negativi si riscontrano inclusioni ubiquitina-positive, soprattutto nei neuroni dei giro dentato dell'ippocampo e della corteccia frontale e temporale. Nel 2006 ne fu identificato il pincipale componente, la proteina TDP-43 abnormemente fosforilata e per tale motivo la FTLD-tau -/ubiquitina+ (in precedenza denominata FTLD-U) è attualmente nota come FTLD-TDP-43.

Inclusioni TDP-43 positive sono state peraltro riscontrate anche nel 5% delle forme familiari e nell'1% delle forme sporadiche di sclerosi laterale amiotrofica, con o senza FTLD, patologie accomunate anche da altre mutazioni riguardanti la progranulina, la DNA/RNA nucleoproteina FUS e la proteina CACFD1 (C9orf72).

In ultimo, nella FTLD sono state osservate anche mutazioni di TREM2, proteina della superfamiglia dei recettori IgG espressa dalla microglia, fattore di aumentato rischio anche per la malattia di Alzheimer.

Al momento, il significato di tali mutazioni e di altre emergenti riguardanti funzioni nucleari ed immunitarie rimane ancora pienamente da chiarire.

Genetica

La FTLD è una malattia geneticamente assai complessa, comprendendo alcuni casi con ereditarietà di tipo mendeliano, altri che non mostrano un chiaro pattern ereditario, ma presentano una forte componente familiare ed altri ancora che appaiono sporadici. Inoltre, molte delle varie mutazioni finora osservate sono condivise da altre malattie neurodegenerative, come la sclerosi laterale amiotrofica ed alcuni parkinsonismi atipici.

I principali geni coinvolti sono elencati in ordine di frequenza nella Tab. 14, rinviando per una trattazione approfondita a recenti *review* sul tema (Pottier et al., 2016; Woollacott e Rohrer, 2016)

Mentre nel 40% circa dei casi di FTD esiste una storia familiare di demenza o disturbi psichiatrici, in assenza di una chiara ereditarietà, nel 10% circa sono presenti mutazioni autosomiche dominanti, più frequenti nella variante comportamentale della FTD e nella forma associata a sclerosi laterale amiotrofica e meno frequenti nella demenza semantica.

Diversi loci genetici sono stati associati alla FTD: in particolare il gene *CACFD1 (C9orf72)* ed i geni *MAPT* e *GRN* localizzati sul cromosoma 17 rappresentano i siti della maggior parte delle mutazioni ad oggi conosciute.

Come è già stato detto in precedenza (v. malattia di Alzheimer), la proteina tau è indispensabile per promuovere l'assemblaggio dei microtubuli necessari per il trasporto orto-antidromico lungo il citoscheletro.

La maggior parte delle mutazioni di *MAPT* descritte si traduce in isoforme di tau suscettibili di iperfosforilazione e di precipitazione come aggregati fibrillari insolubili, portando alla formazione di *tangles*.

Le mutazioni di *GRN* provocano un'insufficienza aploide della progranulina, con conseguente diminuzione dei livelli plasmatici. Nel complesso, il numero di soggetti con mutazioni di *MAPT* e *GRN* rappresenta circa il 5-10% di tutti i casi familiari. Le mutazioni di *TARDBP* con inclusioni tau-negative ed ubiquitina-positive (FTD-TDP-43) sono per lo più riscontrate in casi di FTD familiare e sporadica e nella sclerosi laterale amiotrofica.

Mutazioni del gene *VCP* si associano a miopatia con corpi inclusi con morbo di Paget ad esordio precoce e FTD. Le mutazioni di *CHMP2B* (descritte in famiglie danesi) e *FUS* sono molto rare.

Quadri clinici e diagnosi

La FTD/FTLD può esordire in un intervallo di età molto ampio (giovanile-senile) come forma sporadica ed in un terzo circa dei casi familiare, e presentarsi clinicamente assumendo aspetti fenotipici differenti ma riconoscibili attraverso un'attenta raccolta della storia clinica, un'accurata ricerca dei segni frontali all'esame neurologico ed una valutazione neuropsicologica particolarmente incentrata sull'esame delle funzioni frontali e del linguaggio.

A questo proposito, è importante ricordare che nelle fasi iniziali della degenerazione lobare fronto-temporale il punteggio ai test di *screening* per la malattia di Alzheimer (ad es. il MMSE) si colloca spesso entro i limiti di norma.

Gli esami bioumorali, ematologici e lo studio del liquor sono spesso poco indicativi, mentre la TC e la RM cerebrale possono evidenziare aree spesso circoscritte di atrofia cerebrale e la SPECT e PET hanno una grande sensibilità nella dimostrazione di aree di ipoperfusione, di ipometabolismo e di captazione di radiotraccianti con affinità per la tau, dimostrandosi indagini utili quale supporto diagnostico.

La diagnosi di FTD, comunque, rimane basata su criteri clinici che permettono di identificare le sue principali varianti, comportamentale (Tab. 12) ed afasica (Tab. 13) e le loro possibili associazioni con altre malattie neurodegenerative.

Variante comportamentale o frontale della FTD (bvFTD) – Riguarda il 70% dei casi di FTD e può presentarsi in almeno tre forme diverse: disinibita, apatica e striatale.

Variante disinibita. Il soggetto appare disinibito, fatuo, iperattivo, facilmente distraibile, manifesta comportamenti socialmente inappropriati e si dimostra privo di empatia. Questo quadro si associa ad alterazioni patologiche confinate alle regioni orbitomediali e temporali anteriori, in particolare dell'emisfero destro.

Variante apatica. Il soggetto all'esordio può apparire depresso, ma poi si mostra inerte, apatico, abulico, mentalmente rigido e spesso perseverante. La variante apatica della bvFTD si osserva in seguito a danni estesi della corteccia frontale, in particolare della sua porzione dorsolaterale.

Variante striatale. Altri soggetti, infine, mostrano comportamenti ritualistici e stereotipati: sono quelli che presentano alterazioni strutturali panstriatali e una compromissione corticale spesso più marcata a livello temporale che a livello frontale.

Variante afasica della FTD (PPA) – Anche le forme che esordiscono con disturbi del linguaggio (70%) possono presentarsi con quadri clinici molto differenti fra loro. I principali sono l'afasia progressiva non fluente, l'afasia progressiva logopenica e la demenza semantica.

Afasia progressiva non fluente/agrammatica (navPPA, PNFA). Riguarda un 10% di casi e nel suo quadro più tipico è caratterizzata da un linguaggio lento e faticoso, con distorsione della prosodia e dei tratti fonetici elementari.

Si associano aprassia buccofacciale e, in una fase più avanzata di malattia, disfagia e altri elementi della sindrome pseudo-bulbare. Più raramente si può osservare un quadro caratterizzato più simile ad un'afasia di Broca, con rallentamento dell'eloquio, agrammatismo, anomie, pause e circonlocuzioni, distorsioni fonemiche e deficit di comprensione delle strutture sintattiche più complesse.

L'atrofia cerebrale è localizzata al lobo frontale sinistro, nella porzione anteriore peri-silviana, con coinvolgimento della regione inferiore, opercolare e insulare.

Afasia progressiva logopenica (lvPPA, FPA). Ha alcune caratteristiche cliniche della cosiddetta afasia di conduzione: linguaggio spontaneo fluente con pause anomiche, circonlocuzioni, uso di parole *passepartout* e saltuarie parafasie fonologiche, spiccato deficit di ripetizione di frasi e di pseudoparole, ma buona comprensione del significato delle parole, pur con difficoltà di comprensione di strutture sintatticamente più complesse. Questa forma è associata ad atrofia perisilviana posteriore sinistra che gradualmente si estende al lobo parietale e alle porzioni inferiori del lobo temporale.

Demenza semantica (svPPA, SD). Riguarda un 15% di casi e nella sua presentazione più tipica è caratterizzata da un grave deficit di denominazione associato ad un deficit di comprensione del significato delle parole e ad un deficit di memoria semantica degli oggetti e/o delle persone. La ripetizione e la produzione verbale sono solitamente preservate. Il linguaggio spontaneo è fluente, normale da un punto di vista grammaticale, anche se può apparire privo di contenuto per il frequente ricorso a parole passepartout *(empty speech)*.

Spesso il disturbo si associa, con il progredire della malattia, a disturbi della condotta sociale di cui i soggetti hanno scarsa consapevolezza, quali rigidità, scarsa empatia, modificazione delle convinzioni religiose e politiche, disinibizione con ipersessualità e iperoralità con modificazione delle abitudini alimentari.

In questo caso l'atrofia è localizzata alla porzione più anteriore del lobo temporale sinistro con coinvolgimento sia della parte laterale che di quella mediale inclusa la parte più anteriore dell'ippocampo e l'amigdala.

Associazione fra FTD e altre malattie neurodegenerative – La coesistenza di FTD contraddistingue varie malattie motoneuronali e alcuni parkinsonismi atipici.

FTD e malattie motoneuronali. Nel 15% dei soggetti con FTD coesistono quadri di degenerazione motoneuronale che configurano una forma di sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o un'atrofia muscolare progressiva (PMA). In particolare, il 50% circa dei malati affetti da SLA (specie la forma bulbare) presenta una compromissione delle funzioni esecutive. Tale riscontro, associato alla dimostrazione di un crescente numero di associazioni genetiche tra FTD e malattie motoneuronali, suggerisce l'esistenza di un forte legame tra le due patologie.

FTD e parkinsonismi atipici. La FTD può associarsi anche ad alcune forme di parkinsonismo atipico, come la degenerazione cortico-basale e la paralisi sopranucleare progressiva, patologie accomunate dalla precipitazione intraneuronale della proteina tau iperfosforilata e quindi facenti parte del gruppo delle "taupatie".

Diagnosi differenziale

Malattie psichiatriche come depressione, mania, disturbo ossessivo-compulsivo, schizofrenia devono essere distinte dalla FTD, soprattutto nella sua variante comportamentale.

In tale senso, un esame neuropsicologico approfondito e il ricorso alle neuroimmagini possono agevolare la diagnosi.

La presenza di disturbi di memoria precoci orienta verso una malattia di Alzheimer, anche se talora è difficile distinguere una forma di FTD da forme di AD ad esordio comportamentale. A tal fine, l'esame liquorale può essere utile se conferma il pattern tipico di malattia di Alzheimer (aumento di p-tau e t-tau e diminuzione di Aβ42).

La FTD va anche differenziata dalla demenza con corpi di Lewy (DLB), in cui le tipiche allucinazioni visive, la fluttuazione delle abilità cognitive e la frequente presenza di disturbi del sonno REM costituiscono importanti elementi patognomonici differenziali.

Terapia

Le possibilità terapeutiche riguardanti la FTD sono ad oggi limitate e si basano essenzialmente su un approccio sintomatico. Sebbene i trial clinici con farmaci SSRI (inibitori della ricaptazione della serotonina) non abbiano fornito risultati univoci, è stato osservato che loro uso *off-label* determina una diminuzione della disinibizione, dell'iperoralità e dei comportamenti ripetitivi.

I soggetti che non rispondono agli SSRI e che presentano un comportamento aggressivo possono trarre beneficio dalla prudente somministrazione di antipsicotici atipici, quali olanzapina, quietapina o risperidone, mentre dovrebbero essere evitati i neurolettici tipici per l'aumentata comparsa di disturbi extrapiramidali.

I farmaci anticolinesterasici devono essere evitati, potendo facilmente provocare agitazione. In mancanza

di un trattamento farmacologico efficace, nell'approccio al soggetto con FTD diventa quindi di fondamentale importanza la creazione di una rete di supporto attorno al malato, tale da produrre un ambiente sicuro per lui e la sua famiglia.

DEMENZE PRIMARIE

Si definiscono con questo termine le forme di demenza in cui sono identificabili fattori causali ben precisi, quali condizioni neurologiche, metaboliche, endocrine, infezioni del SNC, intossicazioni ed altre patologie che, associate al normale processo di invecchiamento, possono determinare un deterioramento cognitivo.

Nell'ambito delle demenze secondarie rientrano quelle condizioni patologiche in cui l'alterazione più o meno importante delle funzioni cognitive rappresenta solo una delle manifestazioni, spesso tardiva, del quadro clinico (ad esempio la demenza in corso di malattia di Parkinson o di corea di Huntington (v. Tab. 5 e Cap.36 Malattie del sistema extrapiramidale). Di seguito sono trattate la demenza vascolare e l'idrocefalo normoteso, forme in cui la compromissione cognitiva rappresenta una manifestazione precoce e preminente del quadro clinico.

Deterioramento cognitivo vascolare (VCI) e demenza vascolare (VaD)

Il concetto di demenza vascolare (VaD, *Vascular Dementia*) è stato introdotto nel 1974 da Hachinski per definire un deterioramento cognitivo basato sull'accumularsi di infarti cerebrali.

Studi successivi hanno però dimostrato che non solo infarti cerebrali, ma anche altre patologie vascolari più o meno silenti possono causare un declino cognitivo, portando al concetto di deterioramento cognitivo vascolare (VCI, *Vascular Cognitive Impairment*), che include tutte le forme di declino cognitivo associate a patologie cerebrovascolari, dalle forme più lievi (per cui è stato introdotto il termine di v-MCI, cioè di MCI vascolare) a quelle di vera e propria demenza vascolare (VaD).

Occorre sottolineare che il termine VCI definisce una sindrome clinica piuttosto che una vera e propria patologia e questo spiega in parte la grande eterogeneità di definizioni cliniche e diagnostiche che vengono comunemente utilizzate per definire il disturbo cognitivo conseguente a danno cerebrovascolare.

Classificazione del deterioramento cognitivo vascolare

In base alle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche le forme di VCI, si suddividono in tre tipi.

Demenza multi-infartuale – Riflette la tradizionale forma di demenza associata a infarti corticali multipli, in cui il decadimento cognitivo è caratterizzato dall'interessamento di più domini cognitivi dipendenti dalle diverse aree colpite.

Il profilo cognitivo che ne deriva è quindi un profilo di peggioramento "a gradini", in cui il progredire del deficit cognitivo è correlato temporalmente all'evento ictale. La causa più comune è rappresentata dal tromboembolismo cardiaco e dall'ateromasia dei vasi cerebrali.

Demenza da singolo infarto strategico – Si tratta di una forma di demenza vascolare ad esordio acuto in cui si assiste ad un singolo infarto corticale o sottocorticale che colpisce una zona strategica per le funzioni cognitive (ippocampo, talamo, giro angolare).

In questo caso, quindi, un singolo evento è da solo responsabile del quadro cognitivo.

Demenza vascolare ischemica sottocorticale – È causata da patologia dei piccoli vasi e si presenta con infarti lacunari (tipicamente gangli della base, capsula interna, tronco encefalico) o lesioni della sostanza bianca.

Clinicamente è caratterizzata dalla comparsa subdola e progressiva - come in una demenza neurodegenerativa - di un deterioramento cognitivo, spesso caratterizzato da deficit delle funzioni esecutive frontali quali l'attenzione, la velocità psico-motoria e le abilità visuospaziali; la memoria è solitamente meno compromessa rispetto alla malattia di Alzheimer.

Al declino cognitivo si possono associare disturbi motori, alterazioni dell'umore ed incontinenza urinaria.

Il quadro neuroradiologico comprende forme con predominanza di lesioni della sostanza bianca (demenza di Binswanger) e forme caratterizzate da una prevalente componente lacunare (sottotipo lacunare).

Demenza mista, vascolare e degenerativa – Il danno ischemico può anche contribuire nel promuovere i danni neuropatologici che caratterizzano la malattia di Alzheimer, determinando un quadro di demenza mista che viene spesso sottostimata nella pratica clinica. Sebbene comune, questa forma di demenza non è ancora riconosciuta dai criteri diagnostici utilizzati nella pratica clinica.

Criteri diagnostici

Per la diagnosi di demenza vascolare sono stati proposti diversi criteri, nessuno dei quali però è in grado di comprendere al suo interno tutto lo spettro di forme cliniche definite dal VCI. I criteri di prima generazione

(Hachinski Ischemic Score Scale e DSM III), che utilizzavano solo dati clinici e non neuroradiologico, sono stati sostituiti da scale di seconda generazione (ICD-10, DSM IV, NINDS-AIREN, ADDTC), in cui sono richiesti tre requisiti:

- evidenza di demenza o declino cognitivo;
- evidenza di danno vascolare alle indagini neuroradiologiche;
- evidenza presunta di relazione causale tra il deterioramento cognitivo e il danno vascolare.

Epidemiologia e genetica

Nei paesi occidentali la demenza vascolare rappresenta la forma di demenza più comune dopo la demenza di Alzheimer, e In Italia costituisce il 16% di tutte le demenze (Istituto Superiore di Sanità).

L'incidenza varia in relazione ai differenti criteri diagnostici utilizzati negli studi epidemiologici italiani, e negli anziani di età > 70 anni è compresa fra 7-10:1.000 (65.322-93.317 nuovi casi nel 2017).

L'età costituisce un importante fattore di rischio, con un rischio che raddoppia ogni 5 anni dopo i 65 anni di età. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa, dalle cardiopatie, dal diabete, dal fumo di sigaretta, dall'iperlipidemia e dall'iperomocisteinemia.

Il contributo genetico sull'insorgenza dell'ictus e della demenza vascolare riguarda soprattutto la CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts And Leucoencephalopathy*), una malattia dei piccoli vasi associata ad attacchi ischemici transitori e ictus, deficit cognitivi, emicrania con aura, disturbi psichiatrici ed epilessia.

La malattia è causata da una mutazione del gene NOTCH-3, che codifica per un recettore transmembrana, comportando un selettivo accumulo del dominio extracellulare del recettore all'interno dei vasi ematici.

Le angiopatie amiloidee cerebrali costituiscono un altro gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dalla deposizione anomala di β-amiloide nelle pareti dei vasi corticali e leptomeningei e da emorragie lobari situate al confine fra corteccia e sostanza bianca (v. 2° Vol., Cap. 32 Malattie vascolari del SNC).

Diagnosi

La diagnosi di VCI/VaD è innanzitutto una diagnosi clinica. Nella pratica clinica l'anamnesi dei fattori di rischio vascolare (ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, diabete, attività fisica) diventa un momento fondamentale nell'approccio diagnostico.

L'esame obiettivo deve ricercare alterazioni della pressione arteriosa, soffi carotidei, masse pulsanti addominali, *claudicatio intermittens*. Devono essere poi ricercati i segni neurologici focali, che possono orientare per la localizzazione del danno ischemico.

Frequentemente si possono riscontrare segni frontali, quali labilità emotiva, perdita di iniziativa, incontinenza urinaria e precoci disturbi della deambulazione, con difficoltà nell'equilibrio e rallentamento motorio.

Dal punto di vista cognitivo, la memoria non rappresenta in genere il disturbo più rilevante nelle fasi iniziali. La sintomatologia può variare molto in relazione al tipo di VCI.

Nelle forme di demenza multi-infartuale il quadro cognitivo presenta spesso alterazioni di più domini cognitivi, a seconda delle aree cerebrali colpite.

Tipicamente, questa forma ha un esordio acuto coincidente con l'evento vascolare ictale e un decorso "a gradini" con periodi di stabilizzazione a cui seguono improvvisi peggioramenti.

Nelle forme causate da ischemia della sostanza bianca sottocorticale, il decorso può essere più cronico e subdolo ed il quadro cognitivo è caratterizzato da rallentamento psicomotorio, deficit di attenzione e difficoltà nel passare da un compito cognitivo all'altro (risultato della disconnessione dei nuclei della base dalle aree frontali). Inoltre si associano tipicamente disturbi della marcia, del controllo sfinterico, del tono dell'umore e sintomi pseudobulbari con riso-pianto patologico.

Nella diagnosi clinica, oltre alla valutazione neurologica e neuropsicologica, diventa fondamentale il supporto delle neuroimmagini TC-RM e delle indagini di laboratorio (per la ricerca dei fattori di rischio vascolare).

Diagnosi differenziale

La principale distinzione riguarda la malattia di Alzheimer. Orientano verso una forma vascolare la presenza di segni focali deficitari motori e pseudobulbari, l'esordio brusco e il decorso a scalini (sebbene nella forma sottocorticale l'esordio possa essere subdolo e la progressione lenta), la maggiore compromissione delle funzioni attentive ed esecutive, la minore rilevanza del disturbo mnesico (almeno all'inizio della malattia) e l'evidenza TC-RM di lesioni cerebrali di natura ischemica o emorragica

Anche l'idrocefalo normoteso deve essere posto in diagnosi differenziale, presentandosi tipicamente con declino cognitivo (soprattutto di tipo frontale), disturbi della marcia ed incontinenza urinaria; in questo caso, il riscontro di marcata dilatazione ventricolare in assenza di segni di danno vascolare risulta dirimente.

Terapia

È soprattutto preventiva, date le scarse possibilità di influenzare farmacologicamente gli effetti del danno

ischemico, e mirata a controllare i potenziali fattori di rischio vascolari per influenzare il decorso della malattia. Alcuni studi recenti hanno mostrato l'efficacia della terapia antipertensiva nella prevenzione secondaria del declino cognitivo in soggetti che avevano sofferto di ictus o di TIA.

Tra i farmaci utilizzati nella prevenzione secondaria sono fondamentali gli antiaggreganti o anticoagulanti, che riducono rischio di ricorrenze ischemiche, e di conseguenza, la possibilità di comparsa di declino cognitivo. Negli ultimi anni, è stata riconosciuta l'importanza dell'omocisteina come fattore di rischio cerebrovascolare. L'adeguato apporto di vit. B12 ed acido folico è in questi casi cruciale per la prevenzione primaria e secondaria.

Infine, l'evidenza che nelle demenze vascolari è presente una diminuzione del tono colinergico e la frequente coesistenza di malattia di Alzheimer e VCI hanno spinto alcuni ricercatori a proporre l'utilizzo dei farmaci inibitori delle acetilcolinesterasi anche nella demenza vascolare, risultato però di efficacia limitata.

Idrocefalo normoteso

La fisiopatogenesi dell'idrocefalo normoteso (Hakim e Adams, 1965) è descritta nel 1° Vol, Cap. 8 Circolazione liquorale). In questa sede è sufficiente ricordare che è il risultato di uno stato di ipertensione intracranica a carattere fluttuante, soprattutto notturna, che comporta una progressiva dilatazione delle cavità liquorali a spese del parenchima cerebrale.

La definizione è impropria ed ingannevole, derivando dall'abituale misurazione della pressione liquorale solitamente al mattino, a pressione liquorale rientrata nei limiti della norma, e meriterebbe quindi di essere sostituita con quella di "idrocefalo cronico dell'adulto". La prevalenza dell'idrocefalo normoteso è pari a 5:1.000 nel periodo compreso fra i 60-70 anni.

Sintomatologia

La triade clinica caratterizzata da turbe della marcia, deficit cognitivo e turbe sfinteriche rappresenta ancora oggi l'elemento più importante nel percorso diagnostico. I sintomi solitamente si sviluppano in modo subdolo ed insidioso, progredendo in maniera lenta ma progressiva.

Disturbo della deambulazione – Rappresenta un segno precoce della malattia e può comparire poco prima o contemporaneamente al disturbo cognitivo.

Il cammino è lento, la marcia instabile, a base allargata, i passi sono più corti e ridotti in altezza ("marcia magnetica"), e l'instabilità posturale è molto comune, comportando un aumentato rischio di cadute.

L'origine di questi disturbi motori è stata variamente interpretata, sia in termini di aprassia della marcia, sia in termini di modesta paraparesi, considerando che la compressione esercitata dall'espansione della cella media dei ventricoli laterali sulle regioni motorie e premotorie paramediane (deputate al controllo degli arti inferiori) si presta ad entrambe le speculazioni.

Declino cognitivo – Può variare nella sua gravità, da forme di deficit cognitivo lieve fino a forme di demenza conclamata, in cui gli aspetti più coinvolti sono quelli frontali e sottocorticali. I deficit riguardano soprattutto l'attenzione e le funzioni esecutive, mentre la memoria risulta meno compromessa. Si osserva tipicamente un rallentamento psicomotorio con depressione del tono dell'umore.

Disturbi sfinterici – Sono essenzialmente di tipo minzionale, costituiti da impossibilità di trattenere il mitto, e sono generalmente gli ultimi disturbi a comparire nella storia di malattia. Sono presenti nel 35-75 % dei soggetti in fase diagnostica a seconda che la diagnosi sia più o meno tempestiva.

Pollachiuria, nicturia e urgenza minzionale possono precedere l'instaurarsi di un'incontinenza vera e propria.

Diagnosi

La diagnostica per neuroimmagini TC-RM costituisce attualmente il primo approccio nella valutazione dell'idrocefalo normoteso.

Innanzitutto è importante differenziare la dilatazione ventricolare di natura atrofica o *ex-vacuo* dalla dilatazione ventricolare determinata da accumulo di liquor per deficit di riassorbimento.

Nell'idrocefalo *ex vacuo* vi è un ampliamento consensuale dei ventricoli cerebrali e degli spazi subaracnoidei della convessità associato ad atrofia corticale, mentre nell'idrocefalo normoteso si ha una discrepanza tra la dilatazione ventricolare e la dilatazione degli spazi subaracnoidei della convessità e non è presente atrofia. La RM permette inoltre di evidenziare eventuali cause all'origine dell'idrocefalo (stenosi acqueduttali, erniazioni tonsille cerebellari, etc.), e di dimostrare dinamicamente alterazioni del flusso liquorale lungo l'acquedotto di Silvio.

Occorre anche considerare che il 10-20 % dei soggetti con idrocefalo normoteso sono in realtà portatori di un idrocefalo congenito che diventa sintomatico con l'avanzare dell'età: in questo caso, il soggetto presenta spesso un aumento della circonferenza cranica e alla RM non è presente un aumento del segnale in T2 periventricolare, indice di un processo cronico.

Non meno importante è la valutazione della pressione liquorale, ma ancora di più la sottrazione consensuale di un'adeguata quantità di liquor, il cui effetto può

rivelarsi efficace nel migliorare globalmente la situazione, spesso in maniera soprendente ma non duratura.

Il test di sottrazione liquorale (*tap-test*) è considerato dirimente per predire la possibile risposta ad una successivo intervento di derivazione ventricolare: se il quadro motorio e cognitivo, valutato tramite valutazioni formali pre- e post- rachicentesi, migliora dopo la rimozione di 30-40 ml di liquor, tale riscontro rappresenta un buon indice prognostico per la terapia chirurgica. Meno utilizzato è il drenaggio liquorale esterno continuo, in cui l'aumento di accuratezza nel predire l'eventuale risposta alla terapia chirurgica comporta un maggiore rischio di complicanze.

Diagnosi differenziale

Poiché l'idrocefalo normoteso si manifesta tipicamente nell'anziano, disturbi della deambulazione, decadimento cognitivo e incontinenza urinaria rappresentano sintomi non infrequenti in questo gruppo di soggetti e un'attenta diagnosi differenziale deve essere attuata nei confronti di patologie neurodegenerative, vascolari ed urologiche.

I disturbi della deambulazione che si osservano nell'idrocefalo normoteso devono essere distinti dai disturbi tipici della malattia di Parkinson, ove la deambulazione è solitamente caratterizzata da un atteggiamento camptocormico meno frequente nell'idrocefalo normoteso, e talora migliorabile da stimoli esterni (come nel *freezing*).

La demenza vascolare può presentarsi in modo molto simile all'idrocefalo normoteso, ma solitamente sono presenti lesioni ischemiche alle indagini neuroradiologiche ed una storia di ictus.

La diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer si basa sul riscontro neuroradiologico di dilatazione ventricolare non associata ad atrofia corticale e sul deficit cognitivo che riguarda in misura preminente le funzioni esecutive ed attentive, ed in misura minore, quelle mnestiche.

Terapia

La derivazione ventricolo-peritoneale o ventricolo-atriale rappresenta oggi il trattamento di scelta dell'idrocefalo normoteso e mira a drenare il liquor in eccesso verso una cavità sierosa o ematica, dalla quale sarà poi riassorbito.

Il soggetto candidato al trattamento chirurgico deve essere attentamente selezionato, dato che la procedura non è esente da rischi.

Una risposta positiva al *tap-test* rappresenta un buon indice di risposta alla terapia chirurgica. Un deficit cognitivo presente da più di due anni rappresenta un fattore prognostico negativo per la risposta al trattamento.

Al contrario, la comparsa di disturbi della marcia prima o contemporaneamente al decadimento cognitivo è indice di una maggiore efficacia della terapia. Il miglioramento che si osserva dopo il trattamento è l'immediato per tutti i tre sintomi della triade clinica, ma distanza di tempo permane soprattutto per il deficit cognitivo e l'incontinenza, ed in misura minore per la deambulazione.

IMPLICAZIONI SOCIALI E MEDICO-LEGALI

Con l'aumento della speranza di vita alla nascita nei paesi occidentali come l'Italia (secondo i dati ISTAT 2017 al 4° posto con 80,6 anni per gli uomini e 84,9 per le donne), si assiste ad un incremento della prevalenza delle malattie associate a demenza nella popolazione, con un conseguente aumento dei costi sanitari, di assistenza e di ricovero, sia per le famiglie sia per la comunità.

Le demenze, e la malattia di Alzheimer in particolare, si configurano sempre di più come malattie sociali, con importanti conseguenze economiche e sociali. Basti considerare che il costo medio di un soggetto affetto da demenza è di circa 50 mila Euro l'anno, con un costo complessivo per l'Italia pari a 50 miliardi di Euro, previsto in ulteriore in crescita nei prossimi anni.

Nell'attuare una strategia operativa volta a limitare il carico socio-economico della malattia, la diagnosi precoce rappresenta sicuramente un primo obiettivo da raggiungere: essa permette al soggetto e alla sua famiglia di mettere in atto per tempo tutti quei provvedimenti che possono ritardare l'insorgenza dei sintomi più impegnativi, offrendo la possibilità di affrontare in modo più organizzato gli aspetti critici della malattia.

Dall'altra parte, appare quanto mai necessaria la presenza di una rete di servizi assistenziali e socio-sanitari volti ad accompagnare e tutelare il soggetto e la sua famiglia nella gestione della malattia.

Aspetti socio-sanitari

La legislazione italiana prevede la possibilità di ottenere benefici per coloro che a causa di una malattia invalidante non siano più in grado di svolgere le attività della vita quotidiana. Il riconoscimento dell'invalidità è il primo passo da compiere per poter beneficiare delle agevolazioni e dei sussidi a disposizione. In base alla percentuale di invalidità riconosciuta, il soggetto può ottenere benefici economici (assegno per invalidità parziale, indennità di accompagnamento, esenzione da ticket sanitari) o protesi ed ausili relativi alla propria invalidità.

In particolare, l'indennità di accompagnamento viene concessa, indipendentemente dall'età e dal reddito,

quando è riconosciuta un'invalidità del 100% ed il soggetto è ritenuto incapace di svolgere autonomamente le attività della vita quotidiana.

Per quanto riguarda l'esenzione dalla quota di partecipazione alla spesa sanitaria (ticket), le regole possono variare a livello regionale.

In linea di massima, i soggetti con demenza possono chiedere l'esenzione dal ticket per patologia ed in questo modo acquisiscono il diritto a non pagare prestazioni specialistiche strettamente correlate alla malattia individuata dall'esenzione.

Nel caso in cui il soggetto sia riconosciuto invalido al 100%, viene concessa l'esenzione su tutte le prestazioni diagnostiche e su tutti i medicinali mutuabili.

La rete dei servizi socio-sanitari trova la sua massima applicazione nel servizio di assistenza domiciliare integrata (ADI), che consiste in un insieme di prestazioni mediche, infermieristiche, riabilitative, socio-assistenziali erogate a domicilio e riservate a persone non autosufficienti, che permettono quindi la permanenza degli assistiti nel loro ambiente di vita.

Durante gli stadi precoci ed intermedi della malattia, l'assistenza a domicilio è considerata la soluzione ideale nella gestione del malato.

Nelle fasi più avanzate, invece, può diventare necessario l'inserimento del soggetto in residenze sanitarie assistenziali (RSA), strutture a valenza mista, sanitaria e assistenziale, in cui il soggetto è seguito da un punto di vista medico, infermieristico e riabiliattivo. In generale, la collocazione in RSA è temporanea, in previsione di un rientro a domicilio o in una casa protetta.

Un'altra possibilità è l'inserimento del soggetto in centri diurni socio-sanitari, strutture in grado di fornire un'assistenza diurna quale misura di sostegno alla famiglia.

Aspetti medico-legali

Il declino cognitivo progressivo commesso alla demenza può comportare la perdita di capacità da parte del malato di prendere decisioni in modo conscio e consapevole sulla propria salute e sul proprio stato sociale. Per tale motivo esistono diversi provvedimenti attuabili.

Procura ad agire – È una sorta di incarico di rappresentanza a compiere atti giuridici ed economici che il soggetto, ancora capace di intendere e volere, può conferire a una o più persone. La procura può riguardare singoli atti oppure tutti gli affari dell'interessato, ma per essere valida dev'essere rilasciata dal soggetto stesso, che può revocarla o modificarla in ogni momento. Con la procura restano legalmente validi gli atti che la persona continua a compiere in proprio.

Interdizione – È riservata ai casi di totale inadeguatezza del soggetto e della sua conseguente incapacità di intendere e di volere a causa di un'infermità mentale grave, continua ed abituale.

Comporta la totale perdita della capacità di agire e la nomina di un tutore in sostituzione dell'interdetto per il compimento di tutti gli atti ordinari e straordinari. Può essere richiesta dal diretto interessato, dal coniuge o dalla persona stabilmente convivente, da parenti entro il 4° grado e dal Pubblico Ministero su segnalazione da parte dei servizi sociali o da altre persone che siano a conoscenza di situazioni che rendano necessaria la tutela.

Inabilitazione – È prevista in caso di infermità di mente non talmente grave da dar luogo all'interdizione, prevede che il soggetto possa compiere gli atti di ordinaria, ma non quelli di straordinaria amministrazione (cioè quelli che modificano la struttura e consistenza del patrimonio).

Con la legge n.6 del 9 Gennaio 2004 è stata istituita la figura dell'amministratore di sostegno per le persone che, per effetto di un'infermità, si trovano nell'impossibilità, anche parziale o temporanea, di provvedere ai propri interessi, ma per cui non si rileva la necessità di ricorrere all'interdizione o all'inabilitazione.

In questo caso, al beneficiario è lasciato un ruolo di primo piano: egli può prendere l'iniziativa, deve essere ascoltato e può influire sulle scelte dell'amministratore.

Con questo istituto, si lascia la generale capacità di agire tranne che per gli atti per i quali, nel decreto del giudice, è espressamente prevista la rappresentanza o l'assistenza dell'amministratore di sostegno, che nello svolgimento dei suoi compiti deve tener conto dei bisogni e delle aspirazioni del beneficiario e tempestivamente informarlo circa le decisioni da attuale.

L'amministratore di sostegno è nominato con decreto del giudice tutelare.

Possono ricoprire la funzione di amministratore i parenti, il coniuge, il convivente dell'interessato (anche se non familiare), nonché altre persone che siano ritenute idonee dal giudice tutelare.

Nel decreto di nomina devono essere espressamente indicati gli atti che l'amministratore ha il potere di compiere al posto o assieme al beneficiario. L'amministratore deve inoltre riferire periodicamente al giudice tutelare sulle "condizioni di vita personale e sociale" del soggetto.

Responsabilità penale e civile – Dal punto di vista del diritto penale, il soggetto che è incapace di intendere e volere non può essere punito in quanto non imputabile, anche se non precedentemente interdetto o inabilitato.

Da un punto di vista di diritto civile, la situazione è più complicata: se il malato causa danni a terzi, anche se dichiarato incapace di intendere e di volere, il responsabile della sorveglianza dell'incapace è tenuto a rispondere al risarcimento, a meno che non dimostri di

non aver potuto impedire il danno pur avendo adottato tutte le misure precauzionali possibili.

È inoltre previsto che, qualora il danneggiato non sia stato risarcito da chi è tenuto alla sorveglianza del malato, il giudice, in considerazione delle condizioni delle parti, possa condannare l'incapace stesso ad un equo indennizzo, cioé ad un'indennità forfettaria commisurata alla situazione patrimoniale delle due parti.

Per quanto riguarda la manifestazione di volontà, gli atti giuridici, patrimoniali e non patrimoniali, compiuti da una persona incapace, sebbene non interdetta, sono annullabili solo se si dimostra che il soggetto era effettivamente incapace di intendere e/o volere nel momento in cui aveva compiuto l'atto e che la controparte aveva approfittato in malafede della situazione.

Questa situazione non vale per gli atti personalissimi, come matrimonio e testamento, che, se compiuti in stato di incapacità, possono sempre essere annullati.

Riferimenti bibliografici

Aarsland, D., Rongve, A., Nore, S. P., et al. (2008). "Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria." Dement Geriatr Cogn Disord 26(5): 445-52.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 7(3), 270-279.

Alzheimer, A. (1906). "Über eine eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde." Neurolisches Zentralblatt (Leipzig) 25: 1134.

Alzheimer, A. (1907). "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde." Allgem Z Psychiatr GerMed 64: 146-148.

Blennow, K. (2004). "Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease." NeuroRx 1(2): 213-25.

Bonner, M. F., Ash, S., & Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. Curr Neurol Neurosci Rep, 10(6), 484-490.

Chui, H. and Nielsen-Browen, N. (2007). "Vascular cognitive impairment. Continuum Lifelong Learning." Neurology 13: 109-143.

Consensus-Statement (1994). The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 57: 416-8.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., et al. (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology 55(11): 1621-6.

Erkinjuntti, T. (1994). "Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria." Dementia 5(3-4): 189-92.

Fargo, K. and Bleiler, L. (2014). "Alzheimer's Association report." Alzheimers Dement 10(2): e47-92.

Filippi, M., Agosta, F., Barkhof, F., et al. (2012). "EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia." Eur J Neurol 19(12): e131-40, 1487-501.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res 12(3): 189-98.

Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Jr., et al. (2010). "The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease." Nat Rev Neurol 6(2): 67-77.

Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub S., et al. (2011) "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology 76(11):1006-14.

Hachinski, V. C., Lassen, N. A. and Marshall, J. (1974). "Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly." Lancet 2(7874): 207-10.

Hakim, S. and Adams, R. D. (1965). "The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics." J Neurol Sci 2(4): 307-27.

Hardy, J. and Selkoe, D. J. (2002). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." Science 297(5580): 353-6.

Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., et al. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. Can J Neurol Sci, 43 Suppl 1, S83-95.

Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., et al. (2010). "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade." Lancet Neurol 9(1): 119-28.

Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., et al. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature, 488(7409), 96-99.

Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., et al. (1970). "Progress in development of the index of ADL." Gerontologist 10(1): 20-30.

Lawton, M. P. and Brody, E. M. (1969). "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living." Gerontologist 9(3): 179-86.

Llorens, F., Schmitz, M., Ferrer, I., et al. (2016). CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias. Prog Neurobiol, 138-140, 36-53.

Martiskainen, H., Herukka, S. K., Stancakova, A., et al. (2017). Decreased plasma beta-amyloid in the Alzheimer's disease APP A673T variant carriers. Ann Neurol, Accepted Article, doi: 10.1002/ana.24969.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al. (2005). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium." Neurology 65(12): 1863-72.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology 34(7): 939-44.

McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., et al. (2001). "Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease." Arch Neurol 58(11): 1803-9.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al. (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement 7(3): 263-9.

Moussaud, S., Jones, D. R., Moussaud-Lamodiere, E. L., et al. (2014). Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration? Mol Neurodegener, 9, 43.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., et al. (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." J Am Geriatr Soc 53(4): 695-9.

Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., et al. (1998). "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria." Neurology 51(6): 1546-54.

Okazaki, H., Lipkin, L. E., & Aronson, S. M. (1961). Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. J Neuropathol Exp Neurol, 20, 237-244.

Onari, K. and Spatz, H. (1926). "Anatomische Beitragezur Lehre von der Pickschen umschriebene-Grosshirnriden-Atrophie ('Picksche Krankheit')." Zeitscrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 101: 470–511.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., et al. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol 56(3): 303-8.

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., et al. (2009). "Mild cognitive impairment: ten years later." Arch Neurol 66(12): 1447-55.

Pick, A. (1892). "Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie." Prager medicinische Wochenschrift (Prague) 17: 165-167.

Pottier, C., Ravenscroft, T. A., Sanchez-Contreras, M., et al. (2016). Genetics of FTLD: overview and what else we can expect from genetic studies. J Neurochem, 138 Suppl 1, 32-53.

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., et al. (2013). "The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis." Alzheimers Dement 9(1): 63-75 e2.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain, 134(Pt 9), 2456-2477.

Reiman, E. M. (2014). "Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2013." Lancet Neurol 13(1): 3-5.

Sherman, C., Liu, C. S., Herrmann, N., & Lanctot, K. L. (2017). Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. Int Psychogeriatr, 1-8.

Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., et al. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol, 19(9), 1159-1179.

Tretiakoff, C. (1919). Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sömmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thesis, Jouve et Cie, Paris.

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. Genet Med, 18(5), 421-430.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., et al. (2004). "Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment." J Intern Med 256(3): 240-6.

Woollacott, I. O., & Rohrer, J. D. (2016). The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. J Neurochem, 138 Suppl 1, 6-31.

Yuruyen, M., Akcan, F. E., Batun, G. C., et al. (2017). Alexithymia in people with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. Aging Clin Exp Res.

Testi di riferimento

American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 5th. Washington, D.C., American Psychiatric Association, xliv, 947 p.

Budson, A. E. and Kowall, N. W. (2011). The Handbook of Alzheimer's disease and other dementias. Chichester, West Sussex, UK, Wiley-Blackwell, xiv, 1-664.

Clarke, C., Howard, R., Rossor, M., et al. (2009). Neurology : a Queen Square textbook. Oxford, Blackwell Publishing Ltd, xvi, 991.

Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., et al. (2012). Bradley's Neurology in Clinical Practice, 6th. Philadelphia, Butterworth-Heinemann.

Duyckaerts, C. and Litvan, I., Eds. (2008). Dementias. M. J. Aminoff, F. Boller and D. F. Swaab, Handb Clin Neurol, Edinburgh; New York, Elsevier. 89: xxii, 913 p.

Jacobsen, S. R. (Ed.). (2011). Vascular dementia: risk factors, diagnosis, and treatment. Hauppauge, N.Y.: Nova Science, xiv, 304 p.

Kurlan, R. (Ed.). (2006). Handbook of secondary dementias (Vol. 82). In L. R. Caplan, J. C. Morris, K. D. Sethi & M. H. Tuszynski (Eds.), Neurological Disease and Therapy. New York: Taylor & Francis, x, 356 p.

Lewy, F. H. (1923). Die Lehre vom Tonus und der Bewegung zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis Agitans. Berlin: Springer.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, pp. 1654.

Capitolo 36

Malattie del sistema extrapiramidale

G. Abbruzzese, R. Marchese

Le malattie del sistema extrapiramidale sono principalmente caratterizzate, sul piano clinico, da una compromissione della funzione motoria che può spaziare dalla riduzione del movimento (acinesia) accompagnata da un aumento del tono muscolare (rigidità), fino alla comparsa di movimenti involontari patologici (ipercinesie). Le sindromi acinetico-ipertoniche e le sindromi ipercinetiche rappresentano pertanto gli estremi opposti dello spettro di continuità che caratterizza queste malattie.

Il sistema extrapiramidale

Il sistema extrapiramidale è costituito da un gruppo di nuclei di sostanza grigia (gangli della base) posti nella porzione ventro-mediale degli emisferi cerebrali, comprendenti: il *neostriato* (nucleo caudato e putamen), il *paleostriato* (globo pallido esterno ed interno), il *nucleo subtalamico* di Luys e la *sostanza nera* di Sömmering.

I gangli della base sono dotati di una ricca rete di connessioni internucleari: lo striato e la sostanza nera presentano reciproche connessioni (vie nigrostriata e strionigrica), così come il pallido ed il nucleo subtalamico.

Le principali vie afferenti al neostriato (ed in parte al nucleo subtalamico) provengono dalle aree corticali, oltre che dai nuclei intralaminari talamici e dal tronco encefalico, mentre le efferenze neostriatali sono principalmente dirette al globo pallido.

Le principali connessioni efferenti dei gangli della base sono organizzate somatotopicamente, originano dal pallido e dalla sostanza nera *(pars reticolata)* e sono dirette al talamo, che a sua volta proietta sulla neocorteccia, sul collicolo superiore e sulla formazione reticolare. L'anatomo-fisiologia dei gangli della base è estremamente complessa, tuttavia gli studi sperimentali neurofisiologici e neurochimici hanno consentito di formulare ipotesi circa la loro organizzazione funzionale.

È generalmente accettato che i gangli della base svolgano principalmente, attraverso il circuito cortico-[striato-pallido] talamocorticale funzioni inerenti al controllo motorio (Marsden, 1982).

Tuttavia, attraverso le connessioni con le aree prefrontali ed il sistema limbico, i gangli della base risultano coinvolti anche in funzioni di tipo cognitivo. I gangli della base, infatti, costituiscono una rete comprendente diversi circuiti neuronali (motorio, oculomotorio, associativo, limbico, orbitofrontale) organizzati somatotopicamente ed in modo parallelo ed indipendente per integrare l'attività che origina da aree corticali assai diverse fra loro. Il circuito motorio, comunque, è senz'altro quello di rilevanza maggiore nella fisiopatogenesi dei disordini del movimento extrapiramidali.

Secondo il modello anatomofunzionale e neurochimico tradizionalmente proposto (Alexander e Crutcher, 1990; Obeso et al., 2000; Mink, 2006; Rao, 2007; Marani et al., 2008; Wichmann e Delong, 2007; Gerfen e Bolam, 2010) lo striato costituisce la porzione afferente dei gangli della base che riceve dalla corteccia cerebrale proiezioni eccitatorie glutammatergiche somatotopicamente organizzate, costituenti la via cortico-striata (Fig. 1).

In particolare, la corteccia cerebrale proietta assoni glutammatergici eccitatori (GLU) sul neostriato (caudato/putamen), costituito da *interneuroni locali*, fra cui neuroni colinergici eccitatori (*large-medium aspiny,* ACh) ed interneuroni GABAergici contenenti somatostatina o NO-sintasi (non dimostrati in figura), e da due classi di *neuroni di proiezione* inibitori GABAergici (*medium spiny*). Questi ultimi proiettano sul globo pallido interno (GPi) attraverso una *via diretta*, formata da neuroni inibitori *medium spiny* dotati recettori postsinaptici per la dopamina D1 (eccitatori), contenenti GABA/sostanza P (SP)/dinorfina (DYN), ed attraverso una *via indiretta* sul globo pallido esterno (GPe) costituita da neuroni inibitori *medium spiny* dotati di recettori postsinaptici per la dopamina D2 (inibitori, alone blu), contenenti GABA/encefalina (ENK). Entrambi i tipi esprimono recettori ionotropi e metabotropi per il GLU e colinergici muscarinici eccitatori (m1) ed inibitori

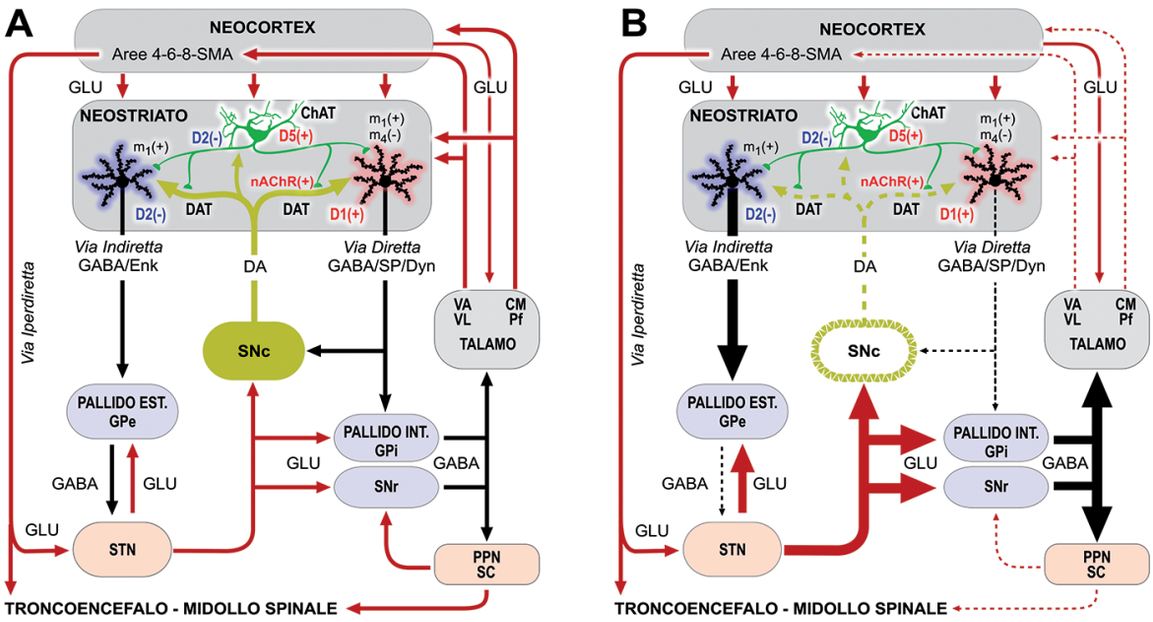


Fig. 1. Schema neuroanatomico delle connessioni fra corteccia cerebrale, gangli della base, tronco encefalico e midollo spinale, nel soggetto normale (A) e nella m. di Parkinson (B). In rosso: neuroni di proiezione glutammatergici eccitatori; in nero: neuroni striatali di proiezione GABAergici inibitori; in verde: interneuroni colinergici; in ocra: neuroni di proiezione nigro-striatali dopaminergici. In B, le linee ispessite indicano guadagno di funzione, quelle tratteggiate perdita di funzione. DA= dopamina; GLU= glutammato; ChAT= colina acetil-transferasi; DAT= trasportatore per la dopamina; D1-D5= recettori dopaminergici; Dyn= dinorfina; Enk= encefalina; GABA= ac. 4-amino-butirrico; m1-m4= recettori muscarinici ACh; nAChR= recettori nicotinici ACh presinaptici; SP= sostanza P. Nuclei: CM= n. talamico *centralis medialis*; Pf= n. talamico *parafascicularis;* GPe= globo pallido esterno; GPi= globo pallido interno; PPN= n. peduncolopontino tegmentale; SC= collicolo superiore; SNc= sostanza nera *pars compacta*; SNr= sostanza nera *pars reticulata*; STN= n. subtalamico di Luys; VA-VL= n. talamici *ventralis anterior* e *lateralis*.

(m4). I neuroni striatali sono anatomicamente arrangiati in maniera complessa sia in agglomerati rotondeggianti (*striosomi*), sia nella matrice di sostanza bianca che li circonda (Kreitzer, 2009; Gerfen e Bolam, 2010).

Il GPe invia assoni GABAergici al n. subtalamico (STN), le cui proiezioni eccitatorie glutammatergiche (GLU) attivano il Globo Pallido interno (GPi) e la Sostanza Nera *pars compacta* (SNc) e *reticulata* (SNr). Le proiezioni dopaminergiche della SNc ascendenti al neostriato esprimono intensamente il trasportatore di dopamina (DAT), omorecettori presinaptici D2 inibitori ed eterorecettori nicotinici acetilcolinici eccitatori (nAChR). Le proiezioni inibitorie GABAergiche del GPi-SNr sono dirette al talamo antero-laterale (VA-VL) e mediale (CM-Pf), al n. peduncolo-pontino tegmentale (PPN) ed al collicolo superiore (SC). La neocorteccia, infine, dalle aree motorie 4-6-8 e suppementare motoria (SMA) invia proiezioni eccitatorie al STN (*via iperdiretta*), al talamo (via cortico-talamica) ed ai motoneuroni troncoencefalici e spinali, a cui giungono proiezioni anche dal n. peduncolopontino tegmentale (PPN) e dai nuclei del collicolo superiore (SC).

L'evidente complessità ed eterogeneità anatomo-biochimica dei gangli della base merita una breve sintesi dei suoi principali aspetti funzionali.

Il principale sistema di modulazione è costituito dalle proiezioni dopaminergiche dalla sostanza nera *pars compacta* (via nigro-striata), e da quelle di una minoranza di interneuroni locali. Lo striato contiene, oltre ad interneuroni GABAergici e colinergici, neuroni di proiezioni GABAergici inibitori al globo pallido (GPe-GPi) ed alla s. nera, controllati a *"feedback"* dal nucleo subtalamico. In particolare, il caudato/putamen è connesso al sistema efferente (GPi-SNr) sia tramite una via "diretta" GABAergica attivata dai recettori eccitatori D1, sia tramite una via "indiretta" GABAergica inibita dai recettori D2, attraverso l'interposizione del GPe e del n. subtalamico.

L'ouput del sistema, infine, è rappresentato da proiezioni GABAergiche inibitorie dirette principalmente ai nuclei talamici anterolaterali e mediali, che attivano le aree premotorie/supplementari motorie e motorie primarie della neocorteccia.

S'ipotizza che le vie "diretta" ed "indiretta" siano in una sorta di equilibrio funzionale dalla cui alterazione dipendono rispettivamente l'insorgenza di manifestazioni bradi-acinetiche ed ipercinetiche. Tale modello funzionale risulta quanto mai schematico e studi più recenti hanno evidenziato l'esistenza di altre vie di connessione funzionale (la via "iperdiretta" subtalamica,

la via striosomica). La visione moderna della funzione dei gangli della base prevede, oltre all'esistenza di proiezioni organizzate somatotopicamente in circuiti paralleli (primariamente responsabili della selezione, preparazione ed esecuzione dei movimenti), anche la presenza di circuiti interni deputati alla stabilizzazione funzionale che rendono il sistema dinamico e non-lineare (Obeso et al., 2000).

Il complesso delle connessioni estrinseche ed intrinseche dei gangli della base utilizza sia trasmettitori convenzionali emessi per via sinaptica (GLU, GABA, ACh, peptidi), sia neuromodulatori emessi da assoni di piccolo calibro per via non-sinaptica (DA, NA, 5-HT) che attraverso una trasmissione "di volume" (Agnati et al., 2010) modulano selettivamente l'eccitabilità ed il tipo di risposta fasica e tonica delle varie microaree striatali, in modo da esaltare ed ottimizzare l'esecuzione dei programmi motori prescelti sopprimendo quelli superflui.

SINDROMI ACINETICO-IPERTONICHE (PARKINSONISMO)

Molte affezioni dei gangli della base si manifestano con una sindrome acinetico-ipertonica a cui si può associare tremore. Il più frequente di questi quadri clinici è la malattia di Parkinson, da cui deriva il termine anglosassone "parkinsonismo" usato per descriverne gli aspetti fondamentali.

Il parkinsonismo riconosce *forme idiopatiche* o sporadiche, causate da un processo degenerativo ad eziologia ignota, *forme geneticamente determinate* più rare e *forme sintomatiche o secondarie* a processi patologici noti.

Si presenta in forma pura nella malattia di Parkinson ed in alcune altre rare condizioni, oppure può associarsi a segni o sintomi neurologici addizionali ("Parkinson-plus", Jankovic, 1989). Le principali cause di sindrome acinetico-ipertonica sono riportate nella Tab. 1.

Tabella 1. Classificazione eziologica dei parkinsonismi.

Malattia di Parkinson (idiopatica)

Parkinsonismi monogenici (ereditari)

Parkinsonismi degenerativi atipici (Parkinson-plus)

Sinucleinopatie
- Atrofia Multisistemica (MSA)
  - Variante parkinsoniana (MSA-P)
  - Variante cerebellare (MSA-C)
- Parkinson-demenza
- Demenza con corpi di Lewy

Taupatie
- Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)
  - Sindrome di Richardson
  - PSP-parkinsonismo
  - Acinesia pura
- Degenerazione corticobasale
- Demenza frontotemporale
- Afasia non fluente progressiva
- Parkinson-Demenza-SLA complex

Parkinsonismi in corso di malattie degenerative ereditarie
- Malattia di Wilson
- Malattia di Huntington
- Neurodegenerazioni con accumulo intracerebrale di ferro (NBIA)
- Neurodegenerazione
- Malattia di Joseph
- Calcificazione familiare dei gangli della base
- Deficienza di glutammato-deidrogenasi
- Distonia DOPA-responsiva e parkinsonismo giovanile

Parkinsonismi sintomatici (secondari a cause note)
- Postencefalitico (encefalite letargica, altre enecefaliti virali)
- Da farmaci
  - DA-antagonisti (fenotiazine, butirrofenoni, sulpiridi, metoclopramide)
  - DA-depletori (reserpina, tetrabenazina, α-metildopa)
  - Calcio-antagonisti (flunarizina, cinnarizina)
  - Litio carbonato
- Da tossici
  - Inorganici: manganese, mercurio, cianuri, CS_2, CO (encefalopatia anossica)
  - Organici: metanolo, solventi, MPTP, pesticidi e diserbanti
- Vascolari (lesioni focali dei gangli della base, encefalopatia ipertensiva-aterosclerotica, angiopatia amiloide, encefalopatia di Binswanger)
- Traumatici (inclusa la demenza pugilistica)
- Tumorali
- Da idrocefalo (normoteso ed iperteso)
- Metabolici (degenerazione epatocerebrale acquisita, ipoparatiroidismo)

MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA

È una malattia a decorso cronico progressivo, definita clinicamente dall'associazione di tremore, rigidità, bradi-acinesia ed instabilità posturale, e neuropatologicamente caratterizzata da gravi alterazioni degenerative della sostanza nera (*pars compacta*) e dei nuclei pigmentati del tronco cerebrale, con presenza di specifiche inclusioni cellulari (corpi di Lewy) nei neuroni residui.

Descritta inizialmente come "paralisi agitante" (Parkinson, 1817) ed in seguito da Charcot (1872-1873) che ne precisò le caratteristiche cliniche, la malattia ha trovato la sua prima identità neuropatologica con gli studi di Tretiakoff (1919) che sottolineò la costanza delle alterazioni della sostanza nera. Gli studi biochimici hanno permesso di dimostrare l'esistenza di una grave deplezione in dopamina dello striato, come conseguenza

del depauperamento neuronale della sostanza nera, fornendo in tal modo un'interpretazione fisiopatologica della malattia (Ehringer e Hornykiewicz, 1960).

Epidemiologia

La malattia esordisce insidiosamente nella seconda metà della vita (solitamente tra i 50-60 anni); i casi che iniziano prima dei 40 anni di età sono relativamente rari (4-10%). È la seconda più comune malattia neurodegenerativa. La frequenza della malattia è elevata (0.3% dell'intera popolazione, 1% dei soggetti al di sopra dei 60 anni) ed in progressivo aumento (Dorsey et al., 2007), anche se gli studi epidemiologici hanno evidenziato una discreta variabilità dei tassi d'incidenza e prevalenza in rapporto a difficoltà nella completezza dell'identificazione dei casi, nel grado di accuratezza diagnostica e nella standardizzazione dei tassi.

In Italia, utilizzando la metodologia "porta-a-porta" la prevalenza è stata stimata superiore a 250:100.000 (Morgante et al., 1992), con una crescita esponenziale al di sopra dei 65 anni. Si può ritenere che attualmente esistano in Italia oltre 250.000 parkinsoniani e che ogni anno compaia un nuovo caso ogni 10.000 abitanti, ed ogni 1.000 se riferito ad età > 65.

La malattia colpisce entrambi i sessi con lieve prevalenza maschile (M/F=3:4) ed è ubiquitariamente diffusa, seppure con minore frequenza in Cina ed Africa rispetto alle nazioni occidentali.

Eziopatogenesi

La causa della malattia è sconosciuta, anche se esistono numerose e suggestive ipotesi che meritano menzione (v. 1° Vol., Cap. 30 Neurodegenerazione e malattie neurodegenerative).

Ipotesi neurotossica – La scoperta di una pre-neurotossina (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina o MPTP) in grado di riprodurre, accidentalmente nell'uomo e sperimentalmente nella scimmia, nel topo e nel ratto un quadro clinico e neuropatologico analogo a quello parkinsoniano (Langston et al., 1983) ha aumentato l'interesse verso la ricerca di fattori ambientali in grado di determinare la malattia.

Il MPTP diventa selettivamente neurotossico solo dopo ossidazione ad MPP^+ (1-metil-4-fenilpiridinio) ad opera della monoamino-ossidasi B astrocitaria (MAO-B) e successivo trasporto all'interno dei neuroni dopaminergici della SNc, ove blocca il complesso I della catena respiratoria mitocondriale.

Ne consegue un deficit energetico da deplezione di ATP ed un'aumentata produzione di radicali liberi ($O2^{\bullet -}$, $NO^{\bullet}$), favorita dalla presenza di $Fe^{2+/3+}$, che denatura rapidamente la dopamina e le proteine citoplasmatiche formando addotti chinonici (dopamina-chinone) che precipitano come neuromelanine, e derivati nitrosilati abnormi (dinitro-dopamina e tirosina) che vengono iper-ubiquitinati per essere avviati alla degradazione proteasomica, e se ciò non è possibile, all'autofagia.

Certe proteine normalmente trasportate ortodromicamente alle sinapsi come la α-sinucleina, tendono tuttavia a precipitare sotto forma fibrillare, formando agglomerati insolubili rotondeggianti nel soma *(corpi di Lewy)*, e negli assoni prossimali *(neuriti di Lewy)*. Nel loro insieme, questi eventi si traducono in sofferenza neuronale che evolve in morte cellulare e depauperamento progressivo dei neuroni dopaminergici nigro-striatali (Fig. 2).

Altre neurotossine mitocondriali, come il *paraquat* (1-1'-dimetil-4-4'-bipiridinio, analogo del MPTP usato come erbicida) ed il *rotenone* (pesticida) sono in grado d'indurre sperimentalmente forme sintomatiche di parkinsonismo attraverso meccanismi analoghi a quelli del MPTP. Sia il paraquat (PQ) che il rotenone favoriscono la produzione di anioni superossido ($O2^{\bullet -}$) nei neuroni della SNc, il primo direttamente come accettore di elettroni dall'ossigeno molecolare e catalizzatore redox, il secondo interferendo con la catena mitocondriale di trasporto degli elettroni. L'azione del

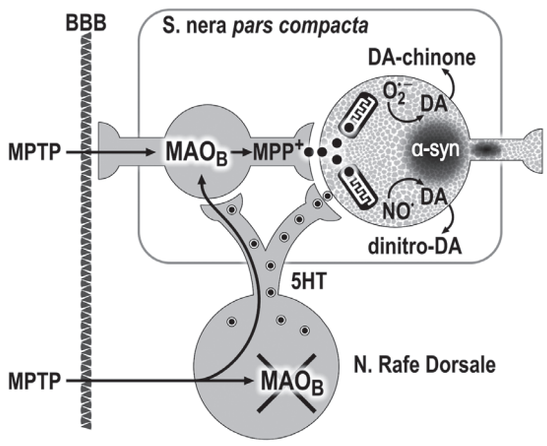


Fig. 2. Neurotossicità da MPTP i.v. La lipofilicità della sostanza ne permette l'attraversamento della barriera emato-encefalica (BBB), l'assorbimento da parte degli astrociti della SNc, l'ossidazione ad MPP^+ ad opera della monoamino-ossidasi B e la successiva captazione dai neuroni dopaminergici tramite DAT (non illustrato). In queste cellule, MPP^+ blocca il metabolismo mitocondriale e la produzione di ATP, favorendo la produzione di radicali liberi, la formazione di addotti (DA-chinone, dinitro-DA, dinitro-tirosina), e la precipitazione di α-sinucleina in agglomerati somatici ed assonali (grigio scuro: corpi e neuriti di Lewy). Il MPTP assorbito dai neuroni serotoninergici (5-HT) del rafe dorsale inibisce la MAO-B e/o viene incluso come MPP^+ in forma vescicolare (protetta) e per via ortodromica trasportato come tale fino alla SNc, ove si concentra aumentando la propria neurotossicità locale.

rotenone non è comunque selettiva, poiché danneggia gravemente anche i neuroni colinergici del n. peduncolopontino tegmentale e quelli neostriatali intrinseci (*large aspiny neurons*).

L'ipotesi neurotossica da esposizione ambientale a diserbanti/defolianti, pesticidi e insetticidi per uso agricolo o inquinanti acqua potabile e alimenti, è stata a lungo dibattuta per via di evidenze epidemiologiche contrastanti (Firestone et al., 2005).

Tuttavia, lo studio di una popolazione rurale sud-taiwanese esposta a pesticidi in base alla presenza o meno di varianti genetiche di *SOD2* (6q25.3, Mn-superossido dismutasi) e *NQO1* (16q22.1, NAD(P)H: chinone-ossidoreduttasi 1) ha dimostrato un'associazione significativa fra esposizione occupazionale a pesticidi e rischio di malattia di Parkinson sporadca aumentato 4 volte rispetto ai controlli (Fong et al., 2007), indicando che solo alcuni individui geneticamente predisposti sono più suscettibili di altri a un potenziale danno neurotossico ambientale.

Ulteriore supporto deriva dall'evidenza che nei neuroni dopaminergici della sostanza nera con mutazioni A53T di *SNCA* (4q22.1, α-sinucleina) il nitrossido generato dall'esposizione a paraquat, maneb o rotenone determina nitrazione dell'α-tubulina e inibisce l'associazione fra il trasportatore mitocondriale kinesina 5B e α-sinucleina, bloccandone il trasporto anterogrado lungo i microtubuli (Stykel et al., 2018).

Circa Il significato dell'aumento di $Fe^{2+/3+}$ nella sostanza nera *pars compacta*/caudato-putamen nel PD (e altre malattie extpapiramidali), documentabile sia istologicamente, sia mediante eco-color-Doppler transcranico o RM in suscettibilità magnetica, non è chiaro quanto sia conseguenza o causa del danno, anche se è già riscontrabile in fase preclinica.

L'ipotesi dibattuta del danno dopaminergico da stess ossidativo mediato da $Fe^{2+/3+}$ (Calne, 1992; Fahn e Cohen, 1992; Jenner et al., 1992) è supportata: 1) dal riscontro di un aumento del $Fe^{2+/3+}$ cerebrale non compensato da incrementi della ferritina; 2) da un difetto del complesso I mitocondriale; 3) da un crollo del glutatione ridotto; 4) dall' azione aggregante e pro-autofagica esercitata dal $Fe^{2+/3+}$ sull'α-sinucleina, specie nel mutante A53T; 5) dall'azione neuroprotettiva svolta da chelanti del ferro (v. Hare et al., 2013).

Ipotesi genetica – Gli studi di genetica e biologia molecolare, inoltre, hanno avvalorato il potenziale ruolo dell'aggregazione e deposizione di proteine solubili trasformate in filamenti polimerizzati insolubili, nonché dell'inefficienza dei sistemi di eliminazione delle proteine degradate (sistema ubiquitina-proteasomi, autofagia) (Wenning e Jellinger, 2005).

I meccanismi responsabili di morte dei neuroni dopaminergici appaiono pertanto molteplici, ed è possibile che numerosi fattori possano contribuirvi: disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, carenza di fattori neurotrofici, azione di eccitotossine, iperossidazione proteica, alterata detossificazione (Lang e Lozano, 1998).

Il possibile ruolo dell'ereditarietà nella malattia di Parkinson è stato oggetto di opinioni contrastanti: il riscontro di una positività dell'anamnesi familiare (nel 10-15 % dei casi) ha suggerito l'esistenza di una predisposizione su base autosomica dominante con ridotta penetranza, che risulta di difficile evidenziazione a causa della spiccata variabilità della fase preclinica di malattia (Duvoisin, 1993). Lo studio di Tanner et al. (1999) sul grado di concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti suggerisce che i parkinsonismi ad esordio precoce sarebbero caratterizzati da una forte componente genetica, mentre nei parkinsonismi con esordio oltre i 50 anni quest'ultima sarebbe da considerarsi non rilevante. L'analisi delle forme mendeliane di parkinsonismo ("parkinsonismi monogenici", v. oltre) ha dimostrato che alcune delle mutazioni identificate sono assai più frequenti di quanto originariamente ritenuto, suggerendo che la componente genetica possa svolgere un ruolo rilevante anche nella patogenesi delle forme sporadiche (Dekker et al., 2003).

In conclusione, l'eziologia della malattia di Parkinson è da considerarsi eterogenea ed esprime verosimilmente una complessa interazione tra fattori di tipo genetico ed ambientale (vedi anche 1° Vol., Cap. 26 Principi di genetica medica in neurologia).

Meccanismi patogenetici – La conseguenza della perdita di neuroni dopaminergici della sostanza nera è la riduzione di dopamina (DA) a livello striatale, principale alterazione biochimica della malattia di Parkinson (Ehringer e Hornykiewicz, 1960), evidenziabile tramite la PET con [^{18}F]-fluorodopa, marcatore per la DOPA-decarbossilasi, o [^{11}C]-FE-CIT, o mediante SPECT con [^{123}I]-FP-CIT, marcatori del trasportatore di dopamina presinaptico (DAT), che misurano indirettamente la perdita di neuroni dopaminergici nigro-striatali (v. 1° Vol., Cap. 12 Applicazioni cliniche della tomografia ad emissione).

Lo stretto parallelismo tra l'entità del depauperamento neuronale, il grado di deplezione della DA striatale e la gravità della sintomatologia clinica (Fig. 3) suggeriscono l'esistenza di un processo degenerativo progressivo e successivo ad un singolo evento.

La fase preclinica di malattia ha una durata variabile, certamente superiore a 5 anni (Marek e Jennings, 2009), durante la quale la perdita dei neuroni dopaminergici e la riduzione del contenuto striatale di DA sono accompagnati da una riduzione di grado minore dell'acido omovanillico, della tirosina idrossilasi e della DOPA decarbossilasi in rapporto ad un aumentato *turnover* dopaminergico ed allo sviluppo compensato-

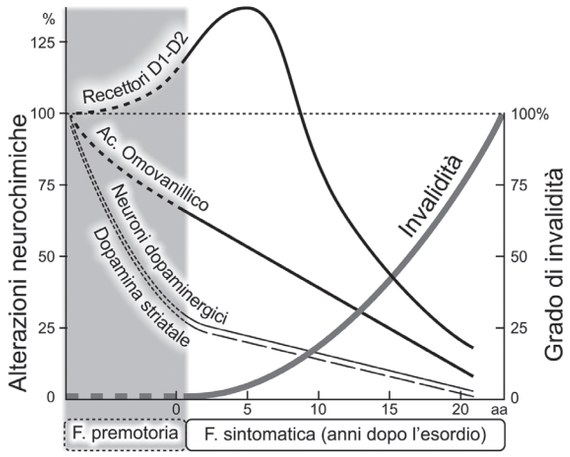


Fig. 3. Correlazioni fra biochimiche, neuropatologiche e cliniche nel decorso della m. di Parkinson. Durante la fase premotoria, di durata variabile, la riduzione del numero di neuroni dopaminergici si accompagna alla riduzione della quantità di dopamina striatale (ed in misura minore del suo principale catabolita, l'acido omovanillico), parzialmente compensata dall'incremento dei recettori dopaminergici. La sintomatologia parkinsoniana si manifesta quando il numero dei neuroni dopaminergici è ridotto almeno del 75%, e peggiora progressivamente nel successivo decorso, comportando crescente invalidità (modificata da Jankovic e Calne, 1987).

rio di una ipersensibilità recettoriale da denervazione (cioè un incremento del numero dei DA-recettori).

La sintomatologia parkinsoniana si manifesta quando il numero di neuroni dopaminergici ed il contenuto striatale di DA sono scesi al di sotto di un livello critico (70-80 %) (Hornykiewicz, 1982). Col progredire della malattia, la riduzione di neuroni dopaminergici s'associa ad una progressiva riduzione del numero dei DA-recettori postsinaptici.

Inoltre, le alterazioni biochimiche che caratterizzano la malattia di Parkinson sono assai più complesse e diffuse, indicando una compromissione prevalente, ma non esclusiva, dei sistemi dopaminergici.

Partendo dall'osservazione che i neuroni putaminali ricevono, oltre all'innervazione dopaminergica, anche una innervazione colinergica intrinseca (*large aspiny neurons*, spontaneamente attivi) è stato ipotizzata l'esistenza di un'alterazione del normale equilibrio neurotrasmettitoriale tra dopamina ed acetilcolina per cui alla ridotta attività dei neuroni dopaminergici sarebbe associata una relativa iperfunzione dei neuroni colinergici, base della teoria dell'alterata "bilancia dopamina-acetilcolina".

Nello striato esiste anche una riduzione minore di altri neurotrasmettitori (noradrenalina, serotonina), e nella sostanza nera e nella corteccia dei soggetti parkinsoniani risulta ridotta anche la GAD (decarbossilasi dell'acido glutammico, enzima sintetico del GABA), deponendo per una compromissione funzionale delle proiezioni GABAergiche strio-nigriche coinvolte nella regolazione inibitoria dei neuroni dopaminergici.

Allo stato attuale, quindi, la malattia di Parkinson non può essere messa in relazione esclusivamente ad una carenza di DA secondaria alla degenerazione dei neuroni pigmentati della SNc del tronco encefalico, ma deve piuttosto essere considerata come una malattia complessa, caratterizzata sul piano biochimico da uno squilibrio dei rapporti tra i vari neurotrasmettitori.

Neuropatologia – La malattia è caratterizzata dalla degenerazione selettiva di alcune popolazioni eterogenee di neuroni, tra cui quelli dopaminergici della sostanza nera, quelli aminergici (5-HT, NA) tronco-encefalici e colinergici del nucleo basale di Meynert/banda diagonale di Broca, nonché di neuroni corticali (bulbo olfattorio corteccia entorinale e cingolata).

Le alterazioni principali riguardano la regione mesencefalica, ove già al taglio appare evidente un assottigliamento ed un diffuso pallore della SNc (Fig. 4), ove è presente una grave rarefazione neuronale con scomparsa pressoché completa dei neuroni pigmentati dopaminergici locali accompagnata da gliosi astrocitaria reattiva di entità lieve o moderata e da presenza di pigmento neuromelaninico libero nel parenchima nervoso o fagocitato da macrofagi (Jellinger, 1987).

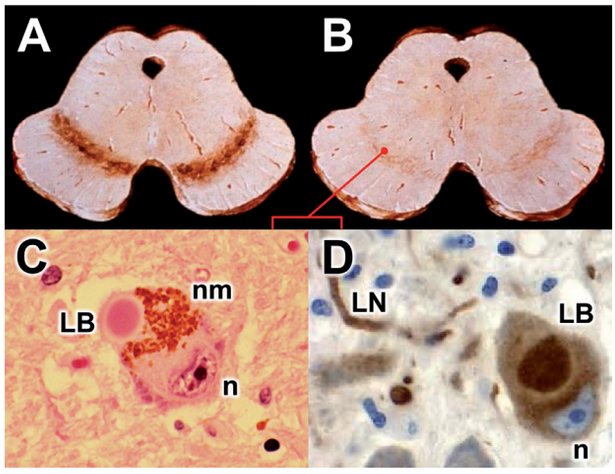


Fig. 4. Neuropatologia della m. di Parkinson, sezioni assiali mesencefaliche. Nel soggetto normale (A), la SNc appare come una banda iperpigmentata bruno-scuro interposta fra piede e tegmento del mesencefalo, mentre nel malato (B) appare depigmentata e con marcato depauperamento neuronale. Istologicamente sono presenti corpi di Lewy (LB) intraneuronali ialini circondati da alone radiato, eosinofili in C ed immunomarcati in bruno per l'α-sinucleina in D, ove si nota la coesistenza di neuriti di Lewy (LN). C: H&E, 800x. D: anti α-sinucleina/HRP/DAB, 800x; n= nucleo; nm= neuromelanina.

Nei neuroni superstiti si osservano, in numero variabile, inclusioni citoplasmatiche ialine rotondeggianti o corpi di Lewy, con alone periferico chiaro ed una parte centrale fortemente acidofila, nella cui composizione spicca la presenza di polimeri di α-sinucleina (Spillantini et al., 1998).

Corpi di Lewy si osservano anche nelle formazioni pigmentate del tronco cerebrale, in particolare nel *locus coeruleus* e nel nucleo motore dorsale del vago, così come nella sostanza innominata, nel nucleo basale di Meynert e nelle cellule della colonna intermediolaterale del midollo spinale.

I corpi di Lewy non costituiscono un reperto patognomonico della malattia di Parkinson, essendo presenti anche in altre malattie degenerative e nel 5% circa dei cervelli di persone normali con età superiore a 65 anni ("corpi di Lewy incidentali"), ma di fatto rappresentano un aspetto neuropatologico così caratteristico (sono presenti in circa il 76 % dei cervelli di parkinsoniani) da essere ritenuti indispensabili per confermare la diagnosi di malattia idiopatica (Forno, 1982). Il ruolo dei corpi di Lewy nel processo degenerativo responsabile della malattia rimane ancora incerto; è possibile che rappresentino un meccanismo di difesa dei neuroni nei confronti di proteine degradate o tossiche.

In ogni caso, la loro presenza appare estremamente rilevante ai fini dello sviluppo della malattia ed in base al loro riscontro è stata recentemente proposta un'ipotesi neuropatologica di stadiazione del processo degenerativo (Braak et al. 2003; Dickson et al., 2009).

Secondo questa ipotesi, nella m. di Parkinson idiopatica la tipica neurodegenerazione accompagnata dalla formazione di corpi di Lewy esordirebbe con un interessamento simultaneo del plesso mienterico/nucleo motore dorsale del vago (efferente preganglare) e del bulbo olfattorio/corteccia entorinale (stadi presintomatici I-II), per estendersi poi al *locus coeruleus*, alla sostanza nera ed altri nuclei troncoencefalici ed alle aree mesocorticali profonde come l'ippocampo e le strutture limbiche (stadi clinici III-IV), fino a raggiungere le aree neocorticali associative ed infine anche quelle primarie (stadi terminali V-VI) (Fig. 5).

Questa progressione, selettivamente localizzata a proiezioni periferiche dotate di assoni di piccolo diametro, evolverebbe in senso inverso rispetto al processo ontogenetico di mielinizzazione del SNC, che inizia nelle aree neocorticali primarie e successivamente si estende alle aree associative di 1° ordine e poi a quelle di 2° e 3° ordine.

La rilevanza di tale ipotesi appare evidente se si considera la possibilità d'identificare sintomi precoci (costipazione, turbe dell'olfatto) che precederebbero la comparsa dei sintomi motori tipici e di spiegare la comparsa di alterazioni cognitive e comportamentali

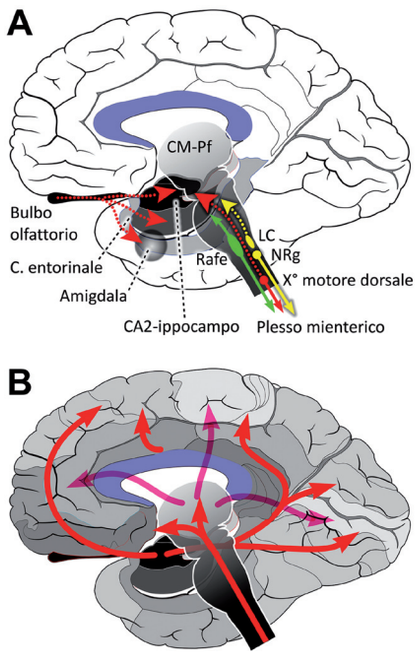


Fig. 5. Schema semplificato della stadiazione neuropatologica della m. di Parkinson idiopatica secondo Braak. Negli stadi precoci (I-III), illustrati in A, le alterazioni neurodegenerative iniziano rispettivamente nel plesso mienterico e nel bulbo olfattorio e si propagano a strutture di proiezione del tronco encefalico (LC-NRg noradrenergiche in giallo, X° colinergiche in rosso, Rafe serotoninergiche in verde) ed archi-paleocorticali profonde (grigio scuro), per estendersi negli stadi più avanzati (IV-VI) alle aree corticali associative (grigio medio) ed infine alle aree primarie (grigio chiaro). CM-Pf= nn. *centralis medialis* e *parafascicularis*; LC= *locus coeruleus*; NRg= n. reticolare gigantocellulare; Rafe= n. rafe caudale; X°= n. motore dorsale del vago.

nelle fasi più avanzate di malattia. Tuttavia, la mancanza di sintomi precoci nelle forme di breve durata e non pochi altri quesiti irrisolti, riguardanti ad es. la patogenesi delle forme geneticamente determinate, attendono ancora una convincente dimostrazione (Obeso et al., 2010). Lo stesso può dirsi per la recente ipotesi che l'estensione centripeta della neurodegenerazione sia conseguenza di una α-sinucleinopatia da *misfolding* proteico analoga a quella prionica, innescata alla periferia da cause non meglio definite (Desplats et al., 2009; Olanow et al., 2009a).

I corpi di Lewy caratterizzano anche la demenza con corpi di Lewy, in cui si localizzano in grande numero nella corteccia cerebrale e nei nuclei grigi sottocorticali. È attualmente assai dibattuto se questa condizione rappresenti un'identità nosografica a sé stante, oppure lo stadio finale di una α-sinucleinopatia.

Alterazioni più discrete e d'incerto significato (alcune delle quali possono rappresentare modificazioni di tipo senile) si riscontrano nello striato e nel pallido e possono riflettere una degenerazione transinaptica le-

gata alla grave e perdurante compromissione della via dopaminergica nigro-striata.

Neuroni in degenerazione neurofibrillare e placche senili sono stati descritti nella corteccia frontale e nell'ippocampo di soggetti parkinsoniani in misura superiore rispetto ai controlli di pari età: non è ancora certo, tuttavia, se queste alterazioni rappresentino il substrato patologico del deterioramento mentale che, dopo anni di malattia, è possibile riscontrare in una percentuale variabile di casi (Jellinger, 1987).

Sintomatologia

La malattia si instaura in modo insidioso e nel 60% circa dei casi il sintomo motorio d'esordio è rappresentato dal tremore; altre manifestazioni iniziali possono essere costituite da impaccio motorio o sensazione di irrigidimento di un arto, ma anche da turbe dell'andatura e modificazioni del timbro vocale o della scrittura. Tuttavia, disturbi aspecifici non-motori (dolori, faticabilità, depressione del tono dell'umore, ipo- anosmia, stipsi) possono manifestarsi per anni prima che la malattia si sviluppi compiutamente.

La sintomatologia motoria all'esordio tende ad essere unilaterale o asimmetrica e può rimanere tale molto a lungo, anche se minimi segni obiettivi controlaterali possono essere evidenziati dall'esame neurologico.

I segni cardinali della malattia sono rappresentati dalla triade: *tremore, rigidità, acinesia,* e più tardivamente da alterazioni della postura e dell'equilibrio, variamente combinati per intensità ed ordine di comparsa.

Tremore – Si manifesta a riposo ed è causato dalla contrazione ritmica di tipo alternante di muscoli agonisti-antagonisti con una frequenza di 4-6 Hz. Il tremore scompare durante l'esecuzione di movimenti volontari, anche se nelle forme più gravi ed avanzate, il movimento volontario lo attenua senza mai sopprimerlo completamente.

La fatica, le emozioni, il calcolo mentale e tutte le situazioni in cui il malato crede di essere osservato, determinano un aumento dell'intensità del tremore, che si attenua invece in condizioni di tranquillità, per scomparire completamente durante il sonno.

Il tremore parkinsoniano si localizza preferenzialmente, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, agli arti ed in particolare ai segmenti distali dell'arto superiore: il pollice presenta movimenti di abduzione-adduzione e le altre dita di flesso-estensione, realizzando un movimento descritto come "contare monete" o "confezionare pillole". Anche la mano può presentare movimenti di flesso-estensione e prono-supinazione; l'arto inferiore è colpito meno frequentemente, raramente in fase iniziale, con movimenti distali di flesso-estensione del piede. Il capo è raramente coinvolto, anche se il tremore può diffondere alla mandibola ed alle labbra.

I meccanismi fisiopatologici responsabili del tremore a riposo sono tuttora dibattuti. S'ipotizza che nella sua genesi concorrano meccanismi segmentali (fenomeni di oscillazione trasmessi da circuiti riflessi "*long-loop*" iperfunzionanti) e meccanismi sovraspinali (attività ritmica di un generatore centrale, identificato nel nucleo talamico *ventralis intermedius*) influenzati dalle afferente periferiche, in particolare di tipo Ia.

Occorre ricordare che nei parkinsoniani si osservano comunemente tremori posturali (con varie frequenze: 6-7 e 9,5-11 Hz) durante il mantenimento di specifiche posture degli arti superiori, spesso nelle fasi iniziali di malattia ed anche in assenza del tipico tremore a riposo, che possono porre problemi diagnostici differenziali rispetto alle varie forme di "tremore essenziale".

Rigidità – È un sintomo caratteristico e costante, la rigidità può costituire per lungo tempo il solo segno clinico della malattia. Consiste in un aumento del tono muscolare apprezzato dal malato come "irrigidimento" muscolare e dall'esaminatore come una resistenza continua al movimento passivo, d'intensità analoga in gruppi muscolari antagonisti, costante per tutto l'ambito della manipolazione, definita "plastica" (ricorda la flessibilità della cera o di un tubo di piombo). Queste caratteristiche semeiologiche contrastano con le caratteristiche tipiche della "spasticità", in particolare la sua distribuzione selettiva e la sua dipendenza dalla velocità di allungamento muscolare (v. 1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria).

I meccanismi fisiopatologici responsabili della rigidità non sono al momento del tutto noti. L'ipotesi prevalente è che la rigidità derivi da un alterato controllo corticale dei circuiti segmentali spinali (ove sarebbero principalmente coinvolte le afferenze profonde Ib dagli organi muscolo-tendinei), responsabile della modificazione della soglia, del guadagno e della durata dell'attività EMG correlata allo stiramento muscolare. Le modificazioni dell'ouput pallidale diretto al nucleo peduncolopontino svolgerebbero un ruolo rilevante.

La rigidità colpisce tutti i gruppi muscolari: inizialmente localizzata alla muscolatura assiale, cervicale e prossimale degli arti, tende successivamente ad interessare anche le estremità distali ed a prevalere nei gruppi muscolari flessori ed adduttori, determinando il particolare atteggiamento posturale del parkinsoniano, definito "camptocormia": il capo ed il tronco in lieve flessione, le spalle in avanti, le braccia aderenti al torace, gli avambracci semiflessi ed intraruotati, le cosce addotte e in modesta flessione rispetto al tronco, le gambe leggermente flesse ed i piedi in posizione d'iniziale varismo.

Sovrapposti alla rigidità, si apprezzano durante la mobilizzazione passiva (specie al polso e gomito) piccoli, rego-

lari e ritmici cedimenti dell'ipertonia muscolare descritti da Negro (1912) come fenomeno della "ruota dentata" o "troclea", attribuito ad una reazione di allungamento-accorciamento, anche se recentemente è stato suggerito che tale fenomeno possa esprimere la sovrapposizione di scariche di attività di un tremore d'azione subclinico.

Anche la rigidità parkinsoniana, come il tremore, può essere influenzata da numerosi fattori: è aumentata dalle emozioni, dal freddo, dalla fatica e dallo sforzo, mentre si attenua durante il sonno.

Acinesia – Il termine indica una globale riduzione della motilità (volontaria, automatica, associata e riflessa), mentre il termine bradicinesia si riferisce alla lentezza e alla faticabilità con cui sono eseguiti i movimenti volontari, rappresentando in pratica due aspetti coesistenti dello stesso disturbo.

I movimenti associati ed automatici, che normalmente vengono eseguiti in modo regolare ed armonioso senza l'intervento della volontà, sono compromessi e richiedono attenzione e concentrazione. Ad esempio, i movimenti spontaneamente eseguiti durante una conversazione quali l'uso delle mani, incrociare le gambe, modificare la posizione sulla sedia, sono ridotti o assenti.

Il movimento volontario è quantitativamente ridotto ed alterato in tutte le fasi della sua realizzazione: movimenti ripetitivi, di tipo rapido alternato, come battere ritmicamente le dita della mano o del piede, aprire e chiudere il pugno, pronare e supinare l'avambraccio sono eseguiti lentamente con una graduale riduzione in ampiezza ed in completezza.

Particolarmente compromessi sono i movimenti complessi (simultanei, sequenziali, bimanuali) in rapporto ad un deficit di programmazione ed esecuzione che si manifesta con alcuni specifici fenomeni: "*dual task effect*", "s*equence effect*".

Le basi fisiopatologiche della bradi-acinesia sono state identificate nel deficit di facilitazione talamocorticale dell'area supplementare motoria e nell'inappropriata attivazione delle aree motorie primarie che farebbe seguito all'iperattività della "via indiretta" dal putamen al pallido (segmento esterno) ed al nucleo subtalamico (Fig. 1).

Disturbi della mimica – L'ipo-amimia, o perdita della normale mimica facciale spontanea, è spesso un segno precoce: il volto del soggetto perde la capacità di esprimere emozioni e sentimenti ed appare impassibile ed inespressivo, mostrando una rima palpebrale leggermente più allargata della norma, un ammiccamento raro ed una particolare fissità dei tratti fisionomici (*facies figée*). I vari movimenti facciali volontari sono peraltro possibili, configurando una tipica *dissociazione automatico-volontaria* della motilità facciale.

Disturbi della marcia – La deambulazione avviene lentamente ed a piccoli passi, i piedi sono strisciati al suolo prevalentemente con la punta, i movimenti pendolari degli arti superiori sono notevolmente ridotti od aboliti.

L'avvio alla marcia è particolarmente difficoltoso: il malato avverte i piedi come incollati al pavimento e solo dopo ripetuti tentativi di messa in moto inizia a camminare. Analogamente, nei tentativi di cambiare direzione (dietro-front), quando incontra un ostacolo, nel passaggio attraverso spazi ristretti (ad esempio, il vano di una porta) il malato esita e si blocca, fenomeno descritto come acinesia paradossa o "*freezing*".

Nelle fasi più avanzate di malattia, l'atteggiamento spontaneo in flessione del tronco favorisce una tendenza costante all'anteropulsione, che può evidenziarsi con una progressiva accelerazione dell'andatura descritta come "festinazione", come se inseguisse il proprio centro di gravità.

Disturbi della fonazione ed articolazione della parola – La voce del malato parkinsoniano è ipofonica, il linguaggio è monotono, lento e privo delle normali inflessioni prosodiche e l'articolazione della parola è irregolare ed intercisa. In alcuni casi, dopo l'inizio difficoltoso e lento, il discorso mostra una tendenza alla progressiva accelerazione, fenomeno detto "festinazione del linguaggio". Più raramente, nelle forme avanzate, compare *palilalia*, cioè ripetizione iterativa per più volte di una parola, o più spesso di una sillaba o di un frammento sillabico. Con il progredire della malattia, la disartria può rendere la parola inintelleggibile.

Disturbi della scrittura – Rappresentano spesso uno dei segni clinici iniziali: i caratteri grafici sono irregolari, ineguali, disturbati dal tremore e vanno facendosi sempre più piccoli, realizzando una tipica *micrografia*, la cui insorgenza e progressiva evoluzione è ben documentabile qualora il soggetto per abitudine tenga un diario personale quotidiano. Nelle fasi avanzate la scrittura può divenire totalmente illeggibile.

Alterazioni posturali – Il prevalere dell'ipertonia nei gruppi muscolari flessori ed adduttori comporta lo sviluppo di una camptocormia che nel tempo può associarsi ad alterazioni scheletriche (cifo-scoliosi); talora la prevalenza unilaterale della sintomatologia condiziona lo sviluppo di alterazioni posturali sul piano frontale con inclinazione laterale della colonna ("sindrome di Pisa").

Deformazioni posturali si verificano anche alle mani, ove s'instaura una flessione delle articolazioni metacarpo-falangee con iperestensione delle articolazioni interfalangee, ed ai piedi, ove l'estensione dell'alluce con atteggiamento "a martello" delle altre dita costituisce il cosiddetto "piede striatale", talora erroneamente attribuito ad una risposta in estensione del r. plantare (segno di Babinski).

Col progredire della malattia alle deformazioni sopra descritte si associa una progressiva compromissio-

ne dei meccanismi riflessi di fissazione posturale: ad es., nell'alzarsi dalla posizione seduta il malato tende a ricadere all'indietro sulla seggiola. Tale instabilità posturale, evidenziabile soprattutto come antero-retropulsione nelle "prove di spinta"), comporta un alto rischio di rovinose cadute a terra ed una grave limitazione dell'autonomia personale, oltre a costituire una delle principali cause di comorbidità ed ospedalizzazione.

Disturbi dell'oculomozione – I movimenti oculari risultano normali, tranne per un deficit della convergenza, una limitazione dello sguardo coniugato di verticalità verso l'alto ed una ridotta velocità dei movimenti saccadici. È possibile la presenza di blefarospasmo.

Altri segni e sintomi neurologici non motori – Pur essendo la malattia caratterizzata principalmente dalla disfunzione motoria, il quadro clinico può risultare assai più complesso ed eterogeneo per la presenza di sintomi non motori che talora possono precedere la sintomatologia classica. L'interpretazione della genesi dei sintomi non motori è largamente riconducibile all'ipotesi di Braak et al. (2003). In ogni caso non vi è dubbio che per la loro frequenza e rilevanza i sintomi non motori influenzano negativamente la qualità di vita dei malati parkinsoniani (Barone et al., 2009).

Disturbi sensitivi. Anche se le sensibilità obiettive non sono compromesse, spesso sono presenti disturbi sensitivi soggettivi, quali *parestesie* o *disestesie* di vario tipo, *dolori* e *crampi* muscolari assai fastidiosi, indefiniti e poco localizzati.

Disturbi autonomici. Sono pressoché costanti, e si manifestano con *iperidrosi* ed *iperseborrea* cutanea, specie al volto ed al cuoio capelluto (dermatite seborroica), scialorrea, costipazione e disturbi gastro-enterici. Meno frequenti sono i disturbi della minzione (pollachiuria, nicturia, incontinenza) e della termoregolazione. Nel 10% circa dei casi è presente un'*ipotensione arteriosa ortostatica* che si manifesta con vertigini e fenomeni presincopali, senza assumere solitamente la gravità e la precocità che contraddistingue la sindrome di Shy-Drager. Tuttavia, nelle fasi più avanzate (anche in relazione ad effetti farmacologici) l'ipotensione ortostatica può divenire un problema clinicamente rilevante.

Disturbi del sonno. Sono presenti nel 60-90% dei casi di parkinsonismo (Trenkwalder, 1998) e comprendono insonnia, parasonnie (sogni vividi, incubi, disturbi comportamentali del sonno REM) e disturbi motori nel sonno, quali mioclono, sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici del sonno e sonnolenza diurna, spesso accentuata da certi dopaminergici (v. 2° Vol., Cap. 51 Disturbi del sonno).

Disturbi psichici e cognitivi – Nei malati parkinsoniani la sfera psichica può essere interessata da turbe diverse: stati disforici, crisi d'ansia, attacchi di panico, stati depressivi, abulia ed inerzia, disturbi psicotici, talora ad evoluzione fluttuante.

Depressione. È il disturbo psichico più frequente, presente nel 40% circa dei casi, soprattutto nei soggetti più giovani e di sesso femminile (Lieberman, 2006), e può spesso precedere la comparsa dei sintomi motori.

Di gravità lieve-moderata, presenta caratteristiche peculiari con disforia ed irritabilità, pessimismo, tristezza senza sensi di colpa, riduzione dell'autostima ed iniziativa e, soprattutto, ridotto interesse per gli stimoli piacevoli (anedonia). La presenza di depressione richiede interventi terapeutici specifici e mirati.

Disturbi dispercettivi. Relativamente infrequenti prima dell'introduzione della terapia dopaminergica sostitutiva, sono diventati un problema clinico assai prevalente (60%) e clinicamente rilevante. Il disturbo più frequente è costituito dalle allucinazioni visive solitamente serali o notturne (Fenelon et al., 2010).

Riconoscono una genesi complessa, solo parzialmente legata all'esposizione ai farmaci antiparkinsoniani da cui dipenderebbe l'ipersensibilità dei recettori D2-D3 mesolimbici. Il deficit colinergico e la compromissione del sistema visivo e di aree limbiche contribuirebbero alla genesi delle allucinazioni. L'aggiustamento della terapia antiparkinsoniana (riduzione del dosaggio, sospensione dei farmaci anticolinergici) e l'eventuale associazione di antipsicotici atipici (quetiapina, clozapina) costituiscono i principali provvedimenti.

Disturbi del controllo degli impulsi. Diventati un problema rilevante dopo l'introduzione degli agonisti dopaminergici D2-selettivi, si manifestano con una patologica compulsività nel gioco d'azzardo e nello *shopping*, con iperfagia e con ipersessualità (Weintraub et al., 2010).

Disturbi cognitivi. Il problema della compromissione delle funzioni cognitive nella malattia di Parkinson è un problema complesso. La presenza di deficit cognitivi è stata da tempo riconosciuta, seppur con importanti controversie circa la precisa natura delle alterazioni neuropsicologiche, il relativo substrato neuropatologico e neurochimico e l'effettiva prevalenza, stimata pari a 30:100.000 con crescita esponenziale al di sopra dei 65 anni (Aarsland et al., 2005a).

Ciò significa che circa il 4% dei casi di demenza nella popolazione generale sono ascrivibili a "parkinson-demenza" e che l'80% dei parkinsoniani che sopravvivano abbastanza a lungo può sviluppare demenza.

Le caratteristiche neuropsicologiche del deterioramento intellettivo parkinsoniano sono da tempo oggetto di studio non solo rispetto a soggetti normali di controllo, ma soprattutto rispetto ai soggetti con demenza di Alzheimer (Brown e Marsden, 1990).

Pur in presenza di alcune somiglianze, il tipo di compromissione neuropsicologica risulta assai diverso in queste due patologie, suggerendo nella m. di Par-

kinson una prevalente compromissione delle funzioni frontali (alterazioni esecutive e visuo-spaziali, specie perseverazione e difficoltà nell'ordinamento sequenziale e temporale, alterazioni attentivo-mnesiche con deficit della memoria di lavoro e relativa conservazione di quella di fissazione, alterazioni della fluenza verbale; Aarsland et al., 2003).

Lievi deficit cognitivi subclinici di tipo frontale possono essere presenti anche nelle fasi precoci di malattia, poiché almeno il 25% dei casi presenta un MCI (Mild Cognitive Impairment). L'età più avanzata, la lunga durata di malattia, la presenza di allucinazioni visive, la depressione ed i disturbi del sonno REM sono fattori di rischio per lo sviluppo di un decadimento cognitivo.

Le basi neuropatologiche e neurochimiche del deterioramento intellettivo sono tuttora controverse. Abbandonata l'ipotesi di una correlazione tra deterioramento mentale ed alterazioni neuropatologiche tipiche della m. di Alzheimer (degenerazione neurofibrillare e placche senili), il riscontro di demenza sembra correlare principalmente con la presenza di corpi di Lewy nelle aree limbiche e corticali, anche se non tutti gli Autori concordano con tale interpretazione (Aarsland et al., 2005b).

In accordo con la teoria di Braak et al. (2003) si può ipotizzare che nella sottopopolazione di malati con demenza si sviluppi un "pattern" ascendente di alterazioni patologiche (dal tronco encefalico fino alle aree limbiche e neocorticali) che spiega perché le alterazioni cognitive compaiano relativamente tardi nella malattia idiopatica.

Occorre infine ricordare che una corretta valutazione della compromissione cognitiva nei parkinsoniani è resa difficile dall'esistenza di numerosi fattori di variabilità legati disturbo motorio, alla bradifrenia, agli effetti della terapia e all'isolamento socio-ambientale.

Il ricorso a specifici criteri per la diagnosi di parkinson-demenza (Emre et al., 2007) risulta di particolare utilità nell'identificaszione di questo tipo di malati.

Considerando il possibile sviluppo di una compromissione delle funzioni cognitive, l'uso dei farmaci anticolinergici, specie nei malati più anziani, deve essere sempre sconsigliato, anche in rapporto all'eventuale trattamento dei deficit cognitivi con anticolinesterasici.

Diagnosi

In assenza di sicuri "marcatori biologici" la diagnosi di malattia di Parkinson si basa sull'identificazione clinica di alcune combinazioni di sintomi o segni motori cardinali. Poiché la diagnosi clinica può non essere confermata dai riscontri autoptici in circa il 25% dei casi (Hughes et al., 1992), il ricorso a criteri rigorosi ed internazionalmente accettati (Bergamasco et al. 2003; Litvan et al., 2003) incrementa la sensibilità diagnostica. Tuttavia, occorre sempre prendere in considerazione l'esclusione di forme di parkinsonismo atipico o secondario. Le indagini di laboratorio contribuiscono solo parzialmente alla diagnosi.

La TC e la RM non evidenziano alterazioni specifiche, ma devono considerarsi indagini fondamentali al fine di escludere possibili cause secondarie di parkinsonismo.

La PET con [^{18}F]-fluorodopa e la SPECT con ^{123}I-FP-CIT (DAT-scan) documentano indirettamente l'entità della degenerazione delle terminazioni dopaminergiche nigrostriatali in base alla riduzione della loro captazione presinaptica (Fig. 6). L'impiego di ligandi marcati per i recettori dopaminergici D1 (PET: ^{11}C-NNC 112, [^{11}C]-SCH 23390) o D2/D3 ([^{11}C]-raclopride) dimostra invece solo una loro modesta riduzione, in contrasto a quella ben più marcata che contraddistingue la degenerazione strio-nigrica.

La diagnosi differenziale deve porsi principalmente nei confronti di altre patologie del sistema extrapiramidale, in particolare con i quadri di tremore essenziale, di parkinsonismo atipico o "parkinson-plus" e di parkinsonismo sintomatico.

L'esordio unilaterale, la presenza del classico tremore a riposo, il decorso lentamente progressivo, la risposta positiva al trattamento con il precursore della dopamina L-3,4-diidrossifenilalanina (L-DOPA o levodopa) o dopamino-agonisti depongono per la diagnosi di Parkinson idiopatico.

Al contrario, la mancata risposta al trattamento dopaminergico sostitutivo, il riscontro precoce di turbe della sfera cognitiva, la compromissione autonomica, le alterazioni posturali con caduta, le alterazioni della motilità oculare e la presenza di segni associati cerebellari o piramidali orientano verso altre malattie neurodegenerative (paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, degenerazione cortico-basale, demenza da corpi di Lewy diffusi ed altre demenze).

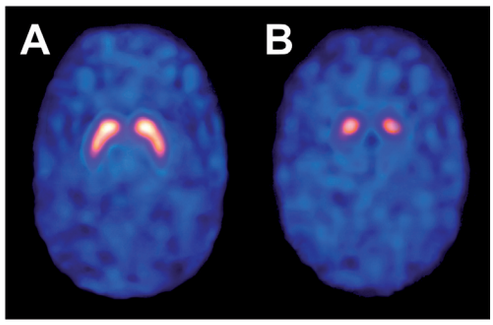


Fig. 6. DAT-scan con [^{123}I]-FP-CIT. La captazione del tracciante presinaptico nel putamen (in rosso) è molto marcata nel soggetto normale (A), e nettamente ridotta in maniera asimmetrica nella m. di Parkinson idiopatica (B).

Forme cliniche e decorso

Il decorso del PD è caratterizzato da da una marcata variabilità interindividuale, anche se nella maggioranza dei casi l'evoluzione è lentamente, ma inesorabilmen-

te progressiva. In una percentuale minore di casi il decorso è particolarmente benigno, con sintomatologia confinata ad un emisoma per molti anni e scarsamente invalidante o, viceversa, estremamente maligno con rapida instaurazione di una grave disabilità.

Tale variabilità evolutiva esprime verosimilmente differenze nel substrato neuropatologico e, soprattutto, una probabile "eterogeneità" dei processi patogenetici che sottendono la malattia. Classicamente si distinguono due modalità di presentazione.

Forma ipercinetica – È dominata clinicamente dal tremore, spesso unilaterale, caratterizzata da un'età d'insorgenza più precoce, minor incidenza di demenza ed evoluzione clinica più lenta, benigna e meno invalidante

Forma acinetico-ipertonica – Più rara e spesso bilaterale, è clinicamente dominata da grave rigidità ed acinesia, con precoce instaurazione di turbe posturali e dell'andatura, ad evoluzione più rapidamente invalidante.

In epoca precedente l'avvento della terapia con levodopa, la storia naturale della malattia era caratterizzata da una durata media <10 anni con mortalità (specie per complicanze vascolari o broncopneumoniche) tre volte superiore a quella della popolazione normale.

La terapia con levodopa ha notevolmente prolungato l'aspettativa di vita, rendendola solo lievemente inferiore a quella dei soggetti di controllo di pari età (Morgante et al., 2000).

Sindrome da terapia a lungo termine con levodopa – L'introduzione della terapia sostitutiva con levodopa (che rimane il farmaco più affidabile ed efficace nel trattamento sintomatico della malattia di Parkinson) ha profondamente modificato la storia naturale della malattia.

Accanto agli effetti benefici (attenuazione dei sintomi principali, preservazione dell'autonomia, prolungamento dell'aspettativa di vita), la grande maggioranza dei malati sviluppa dopo alcuni anni di trattamento (40% dei casi dopo 5 anni di trattamento) una serie di complicazioni e fluttuazioni cliniche, globalmente definite come "*Long-Term Levodopa Syndrome*" (Barbeau, 1971; Marsden e Parkes, 1976) (Tab. 2).

La più precoce e comune delle fluttuazioni cliniche è il fenomeno del deterioramento di fine dose ("*wearing off*"): la durata dell'effetto terapeutico di ogni singola dose si accorcia (dalle 4 ore iniziali fino ad 1-2 ore) ed il soggetto sperimenta una ricorrente disabilità prima della dose successiva (in particolare acinesia e rigidità, ma anche sudorazione ed ansia).

Progressivamente s'instaura, con frequenza crescente, una periodica ed improvvisa alternanza di periodi di conservata mobilità (fasi "*on*", in cui il malato risente degli effetti positivi del trattamento) e periodi di marcata acinesia con accentuazione del tremore e della rigidità (fasi "*off*", talora del tutto insensibili alla somministrazione di levodopa), che risultano estremamente penosi.

Tabella 2. Sindrome da trattamento protratto con L-DOPA.

Perdita di efficacia terapeutica e fluttuazioni motorie
- ritardata risposta alla singola dose (*delayed on*)
- deterioramento o acinesia di fine dose (*wearing off*)
- acinesia al risveglio
- fluttuazioni *on-off*
- periodi *off* resistenti al trattamento
- fluttuazioni casuali

Discinesie
- distonia al risveglio
- distonia in fase off
- distonia di picco-dose
- discinesie di picco-dose
- discinesie di inizio-dose, fine-dose e difasiche
- discinesie ad onda quadra
- mioclonie

Turbe psichiche
- alterazioni del sonno, incubi notturni
- allucinazioni (visive)
- psicosi paranoidi (di riferimento e persecuzione)
- stati maniformi

Turbe vegetative
- scialorrea
- iperidrosi
- costipazione
- disturbi minzione
- disfagia
- ipotensione ortostatica

Tali oscillazioni possono diventare del tutto casuali ed imprevedibili, senza rapporto temporale con la somministrazione del farmaco (e pertanto non più ovviabili con semplici variazioni della posologia) ed assai complesse sul piano semeiologico.

Durante i periodi di conservata mobilità ("*on*") si può osservare la presenza di movimenti involontari patologici (discinesie), che più frequentemente si manifestano in coincidenza con il picco ematico di levodopa, oppure bifasicamente all'inizio ed alla fine dell'effetto di ciascuna dose.

Si tratta di movimenti simil-coreici prevalentemente orofacciali e localizzati agli arti, che possono estendersi ad altri settori o prolungare la propria durata per tutta la fase on ("discinesie ad onda quadra").

Talvolta, in particolare nei soggetti giovani, possono assumere caratteristiche di tipo distonico, producendo spasmi protratti responsabili di posture bizzarre associati a dolore e a turbe autonomiche.

Caratteristico, infine, è il quadro clinico che si può presentare al risveglio, costituito da marcata acinesia e rigidità spesso associate a distonia unilaterale dolorosa del piede, che regredisce dopo l'assunzione della prima dose mattutina.

Le fluttuazioni motorie ed i fenomeni che caratterizzano la sindrome da trattamento prolungato con levodopa riconoscono una genesi complessa e, tuttora, oggetto di controversie. Ad essa contribuiscono, verosimilmente, gli effetti combinati della progressione naturale della malattia e del trattamento prolungato.

Non a caso, i fattori di rischio principali sono costituiti dall'età, dalla durata e gravità di malattia, dalla durata e dal dosaggio del trattamento. L'importanza delle modificazioni della farmacocinetica periferica della levodopa (alterazioni dell'assorbimento per ritardato svuotamento gastrico, alterazioni del trasporto per competizione con gli aminoacidi aromatici di derivazione alimentare, accumulo di cataboliti quali la 3-O-metildopa) è stata in larga parte ridimensionata (Fabbrini et al., 1987) e sembra rilevante solo in alcuni casi specifici di mancata risposta terapeutica ("off" resistenti).

Particolare importanza è invece stata data alle modificazioni pre- e postsinaptiche connesse alla progressiva degenerazione dei neuroni nigrostriatali, che compromettono la capacità di accumulare e liberare con modalità fisiologiche la dopamina sintetizzata a partire dalla levodopa.

Ne derivano marcate oscillazioni del livello cerebrale di dopamina ed una stimolazione postsinaptica intermittente o "pulsatile" compensata da una sovraespressione dei recettori D2, un'iporegolazione dei recettori D1 e una sovraespressione glutammatergica che contribuiscono allo sviluppo delle fluttuazioni cliniche, in particolare delle discinesie (Metman et al., 2000).

L'abnorme stimolazione dei recettori dopaminergici striatali determina una serie di eventi intracellulari che culminano nell'attivazione di fattori di trascrizione e nell'alterata espressione di specifici geni (Widnell, 2005).

In sintesi, le modificazioni di cui sopra sono responsabili del progressivo deterioramento della risposta clinica al trattamento e comportano un restringimento della "finestra terapeutica", cioè dell'intervallo tra la dose di farmaco che induce discinesie e quella necessaria alla risoluzione della sintomatologia parkinsoniana.

Diverso è probabilmente il substrato fisiopatologico di altre manifestazioni, quali l'acinesia paradossa ("*freezing*"), che è stata attribuita ad un deficit noradrenergico, secondario alla degenerazione del *locus coeruleus* ed al coinvolgimento di aree associative frontali.

Terapia

La mancata identificazione della causa della malattia rende impossibile, allo stato attuale delle conoscenze, una terapia di tipo causale. Il trattamento della malattia di Parkinson può essere, quindi, suddiviso in tre categorie: 1) protettivo o preventivo, 2) sintomatico e 3) restaurativo o rigenerativo (Bergamasco et al., 2003).

Trattamento neuroprotettivo – La neuroprotezione è un intervento terapeutico finalizzato a rallentare o bloccare la progressione della degenerazione neuronale agendo sui meccanismi patogenetici. Numerosi farmaci (antiossidanti, anti-glutammatergici, antiapoptotici, neurotrofici) sono stati proposti o sperimentati ma non esiste alcuna evidenza di efficacia.

Si riteneva che l'impiego della *selegilina,* inibitore irreversibile dell'enzima monoamino-ossidasi tipo B (IMAO-B), potesse modificare la naturale evoluzione della malattia, posticipando l'impiego della levodopa, ma è stato dimostrato che i risultati osservati sono in larga parte attribuibili ad un effetto sintomatico. Recentemente lo studio ADAGIO (Olanow et al., 2009b) ha dimostrato che il trattamento precoce con *rasagilina* (1 mg p.o./die) riduce significativamente la disabilità a 18 mesi, rispetto ad un trattamento ritardato. Altre sostanze (nuovi IMAO-B, antagonisti NMDA, dopamino-agonisti) sono attualmente in fase di studio.

Trattamento sintomatico – Molte sostanze farmacologiche sono in grado di esercitare un effetto positivo sulla sintomatologia parkinsoniana (Tab. 3), tra queste la levodopa resta certamente il farmaco più affidabile ed efficace. Tuttavia, il trattamento con levodopa è associato ad una serie di problemi, principalmente rappresentati dallo sviluppo della "sindrome da terapia a lungo termne con levodopa".

Dibatture sono le scelte terapeutiche da adottare nella fase iniziale di malattia e personalizzare sul singolo individuo in rapporto alle sue specifiche condizioni biologiche ed aspettative (Bergamasco et al., 2003), con l'obiettivo di garantire al malato la migliore qualità di vita, limitando possibili effetti avversi tardivi.

Attualmente si ritiene indicato iniziare il trattamento farmacologico immediatamente dopo la diagnosi, ricorrendo nelle fasi iniziali di malattia (quando la compromissione motoria è di grado lieve, tale da non interferire con le attività quotidiane) all'impiego di farmaci quali i MAO-B inibitori (selegilina, rasagilina) o i dopamino-agonisti.

Anticolinergici. (triesifenidile, biperidene, orfenadrina, bornaprina) Sono stati i primi farmaci impiegati nel trattamento della malattia: bloccando i recettori muscarinici a livello degli interneuroni striatali sono in grado di attenuare l'iperfunzione colinergica relativa ed inducono un beneficio clinico (quantificabile, tuttavia, in misura non superiore al 20%), in particolare, sulla rigidità, il tremore, la scialorrea.

Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da xerostomia, nausea, sensazioni vertiginose, turbe dell'accomodazione, talora ritenzione urinaria e stati confuso-allucinatori; inoltre è frequente l'ipersensibilizzazione.

Tabella 3. Principali farmaci antiparkinsoniani.

Farmaci	*Dosi medie (sotto controllo specialistico)*
Anticolinergici antimuscarinici	
Azione sugli interneuroni striatali	
• Biperidene cpr. 2-4 mg, R 4 mg. fl. 5 mg	1-6 mg p.o./die, 10-20 mg i.m. (i.v.)/die
• Bornaprina cpr 4 mg	6-12 mg p.o./die
• Orfenadrina cpr 50 mg, fl 40 mg	20-400 mg p.o/die, 40-160 mg i.m./die
• Metixene cpr 5 mg	20-60 mg p.o/die
• Triesifenidile cpr. 2 mg	6-10 mg p.o./die
Amantadina cpr 100 mg	200 mg p.o./die
Liberazione DA ↑, Blocco NMDAR	
Dopamino-agonisti	
DA-recettori postsinaptici	
• Apomorfina fl 1%	inf. s.c. 1-7 mg/h per 12 h
• Bromocriptina cpr/cps 2,5-5-10 mg	15-40 mg p.o./die
• Cabergolina cpr 1-2 mg	2-6 mg p.o./die
• Lisuride cpr 0,2-0,5-1 mg	0,6-5 mg p.o./die
• Pergolide cpr 0,05-0,25-1 mg	1,5-4,5 mg p.o./die
• Pramipexolo cpr 0,18-0,7 mg	1,05-3,3 mg p.o./die
• Ropinirolo cpr 0,25-0,5-1-2-5 mg; R 2-4-8 mg	3-9 (fino a 24) mg p.o./die
• Rotigotina cerotto 2 mg	2 mg transderm/die
L-DOPA	
Aumento sintesi DA	
• L-DOPA + IDC cpr-cps-disp-CR 100-200-250 mg L-DOPA	100 mg (o più) p.o. 2-3 volte/die
• Melevodopa cpr 100-125-250 mg	125-250 p.o. 2-3 volte/die
• Duodopa gel 20 mg/ml	inf. duodenale (bolo, continua)
Inibitori MAO-B	
DA-deaminazione ↓	
• Selegilina (L.deprenil) cpr 10 mg	10 mg p.o./die
• Rasagilina cpr 1 mg	1 mg p.o./die
Inibitori COMT	
Emivita L-DOPA ↑	
Biodisponibilità DA ↑	
• Entacapone cpr 200 mg	200 mg p.o. più volte/die (>2 g)
• Tolcapone cpr 100 mg	100 mg p.o 3 volte/die

DA=dopamina; COMT=catecol-*O*-metil-transferasi; IDC=inibitori della DOPA-decarbossilasi; NMDAR=recettori *N*-metil-D-aspartato; MAO-B=monoamino-ossidasi B (deaminazione ossidativa)

L'impiego degli anticolinergici, attualmente assai meno diffuso, può interferire con l'assorbimento della levodopa, è controindicato nel glaucoma e sconsigliato nei soggetti di età superiore ai 60 anni per la possibilità di indurre turbe mnesiche, cognitive e psichiche.

Amantadina. È dotata di una modesta azione anticolinergica ed esplica, inoltre, un parziale effetto dopamino-agonista indiretto favorendo la liberazione di dopamina dai siti di accumulo. L'effetto terapeutico sull'acinesia e la rigidità è precoce, ma solitamente di entità e durata limitate, ed infrequenti sono gli effetti avversi (edemi, *livedo reticularis*).

L'amantadina, inoltre, esplica un'azione antidiscinetica (in rapporto ad un modesto antagonismo competitivo sui recettori GLU-NMDA) e trova quindi indicazione soprattutto nelle fasi complicate della malattia.

Levodopa. Con il progredire della malattia diviene necessario un trattamento sintomatico dopaminergico più adeguato, e si pone, pertanto, il problema della scelta tra l'impiego della levodopa e quello dei dopamino-agonisti (o della loro associazione). La levodopa costituisce l'immediato precursore naturale della dopamina in cui viene convertita dalla DOPA-decarbossilasi.

È somministrata per via orale (data la scarsa solubilità) assieme ad inibitori della decarbossilasi periferica come la *carbidopa* o la *benserazide*, che permettono un sensibile risparmio e riduzione di dosaggio del farmaco minimizzandone gli effetti avversi gastro-enterici (nausea, vomito) e cardiocircolatori (ipotensione ortostatica, turbe del ritmo).

La farmacocinetica della levodopa è relativamente complessa: viene assorbita a livello dell'intestino tenue (con potenziale competizione con gli aminoacidi della dieta) e presenta un'emivita plasmatici assai breve, inferiore a 3-4 ore. La levodopa induce nella grande maggioranza dei malati un rapido e significativo miglioramento della sintomatologia (>50%), in particolare della rigidità e dell'acinesia, assai meno del tremore.

Il limite all'impiego della levodopa è costituito dal fatto, già ricordato, che una larga percentuale di casi, con un'incidenza compresa tra il 5-10% per anno di trattamento, dopo un numero variabile di anni va incontro alla "sindrome da da terapia a lungo termine con levodopa", caratterizzata da inadeguata e declinante risposta terapeutica, fluttuazioni cliniche e discinesie (Ahlskog e Muenter, 2001).

L'introduzione in commercio dei preparati di levodopa a rilascio controllato, teoricamente in grado di indurre una stimolazione dopaminergica più fisiologica, non ha però ridotto il rischio di sviluppare fluttuazioni cliniche. Tali preparati sono soprattutto utilizzati per garantire una copertura farmacologica anche nelle ore notturne. La somministrazione di levodopa deve attenersi alla dose minima efficace, possibilmente <600 mg/die per ridurre il rischio di fluttuazioni e discinesie (Fahn, 1999).

Dopamino-agonisti. Sono in grado di stimolare direttamente i recettori postsinaptici con diversa specificità verso i vari sottotipi (D1-D5), non inducono la formazione di radicali liberi, sono caratterizzati da una maggiore durata d'azione e quindi in grado d'indurre una stimolazione recettoriale più continua, anche grazie alla recente disponibilità di preparati ad azione prolungata, ed alcuni possono essere somministrati per via parenterale.

Si dividono in ergot-derivati (bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergolina), attualmente sottoposti a limitazioni per il rischio d'indurre fibrosi delle valvole cardiache, e derivati non-ergolinici (apomorfina, piribedil, pramipexolo, ropinirolo).

Gli agonisti dopaminergici dimostrano un'efficacia sicuramente inferiore a quella della levodopa se utilizzati in monoterapia: solo una minoranza di sogget-

ti (25%) conserva nel tempo un sufficiente beneficio sintomatico dal loro impiego. Tuttavia, comportano un minor rischio di fluttuazioni cliniche o discinesie, ed il loro impiego precoce può addirittura prevenirne o ritardarne la comparsa (Rascol et al., 2000).

Gli svantaggi principali sono rappresentati dal loro costo più elevato, dalla complessità di titolazione e dalla maggiore incidenza di effetti avversi, quali nausea, ipotensione ortostatica, turbe psichiche e disturbi del controllo degli impulsi, edemi degli arti inferiori, eritromelalgia e per gli ergot-derivati, fibrosi valvolare.

Strategie farmaco-terapeutiche – Si basano sull'associazione precoce di levodopa ed agonisti dopaminergici, soluzione spesso ottimale. Infatti, la comparsa dei fenomeni clinici associati all'uso protratto di levodopa ed alla lunga durata di malattia rappresenta sempre un'evenienza penosa e talora anche drammatica per i malati, costituendo un problema terapeutico di assai difficile soluzione e da prevedere fin dall'inizio del trattamento farmacologico.

La riduzione delle singole dosi di levodopa aumentando il numero delle somministrazioni, nonostante l'apparente iniziale beneficio accentua l'instabilità dei livelli plasmatici di levodopa e favorisce la formazione di concentrazioni subterapeutiche, rendendo il malato maggiormente esposto alle fluttuazioni legate a fattori farmacocinetici periferici (ritardato svuotamento gastrico, competizione con le proteine alimentari).

I risultati ottenibili con i preparati di levodopa a rilascio controllato sono del tutto insoddisfacenti e quindi, per controllare le manifestazioni della fase complicata di malattia, devono essere attuate altre strategie: l'associazione con agonisiti dopaminergici, l'infusione di apomorfina (DA-agonista) e l'associazione con farmaci inibitori delle catecol-O-metil-transferasi (COMT) come il tolcapone e l'entacapone, capaci di aumentare l'emivita plasmatica della levodopa.

Ciononostante, molti malati evolvono verso un quadro conclamato di fluttuazioni cliniche non adeguatamente gestibile sul piano farmacologico.

Il problema delle discinesie può essere affrontato con la riduzione della dose di levodopa, ma spesso a spese di un'accentuazione dell'acinesia, solo in parte compensabile con l'incremento della dose degli agonisti dopaminergici. L'impiego dell'amantadina può ridurre transitoriamente le discinesie (Metman et al., 1999); altre sostanze potenzialmente anti-discinetiche sono in fase di sperimentazione.

La scialorrea può essere attenuata dall'impiego di anticolinergici o dal ricorso all'infiltrazione delle ghiandole salivari con tossina botulinica. L'ipotensione ortostatica può richiedere l'impiego di mineralocorticoidi come il fludrocortisone (0.1 mg x3 p.o/die, dietro richiesta AIFA). I disturbi sfinterici comportano provvedimenti specifici.

Altri sintomi delle fasi più avanzate di malattia risultano insensibili al trattamento farmacologico, in particolare: l'accentuazione dei fenomeni di *"freezing"*, l'ingravescente compromissione posturale (con eventuali cadute a terra), la disartria e l'ipofonia. Tali sintomi possono beneficiare di specifici trattamenti fisioterapici.

Fra i disturbi psichiatrici più frequenti, la depressione spesso coesistente (e non solo riferibile alla propria condizione di disabilità) risente positivamente dell'impiego di farmaci triciclici, serotoninergici ed SSRI o NSRI, mentre l'ansia e l'insonnia possono essere trattate con beta-bloccanti e benzodiazepine (lorazepam, triazolam, alprazolam).

I fenomeni allucinatori possono essere controllati con neurolettici atipici (clozapina, quetiapina, attivi sui recettori D4) e sono caratterizzati da una minore incidenza di effetti avversi parkinsoniani.

La comparsa di stati confusionali può essere tentativamente affrontata con la sospensione dei preparati anticolinergici ed, eventualmente, con brevi transitorie sospensioni della terapia dopamino-sostitutiva (c.d. "vacanze terapeutiche"); l'utilizzo di rivastigmina e memantina può parzialmente attenuare le turbe cognitive.

Trattamento chirurgico e restaurativo – In epoca pre-levodopa è stata ampiamente utilizzata la talamotomia stereotassica demolitiva unilaterale mirata su alcuni nuclei talamici (ventrolaterale, ventrale-intermedio e mediale), in grado di abolire o ridurre significativamente il tremore controlaterale (ed in minor misura la rigidità), ma non l'acinesia, ed a costo di un elevato rischio di esiti emiparetici (10% circa).

Dopo l'introduzione della terapia sostitutiva con L-DOPA, la talamotomia è stata progressivamente abbandonata, ma l'insorgenza delle complicazioni a lungo termine legate alla terapia cronica con levodopa ne ha rinnovato l'interesse.

La disponibilità di moderni modelli sperimentali della malattia (iperattività del nucleo subtalamico e del globo pallido interno, Heida e Marani, 2008) con la conseguente identificazione di nuovi "target" anatomici, la dimostrazione sperimentale che l'inattivazione di tali strutture è in grado di attenuare o risolvere il parkinsonismo sperimentale e la disponibilità di una neuronavigazione RM ad alta definizione e precisione hanno rinnovato l'interesse per l'approccio neurochirurgico stereotassico guidato, sia per effettuare lesioni mirate, sia per l'impianto di protesi stimolanti.

Interventi stereotassici di pallidotomia posteriore si sono dimostrati in grado di migliorare globalmente il quadro clinico parkinsoniano, in particolare le manifestazioni discinetiche indotte da levodopa (Lang et al., 1997).

Lo sviluppo di tecniche di stimolazione cerebrale profonda (DBS, *Deep Brain Stimulation*) ha consentito un ulteriore miglioramento dell'approccio chirurgico grazie alla reversibilità ed alla minor incidenza di effetti collaterali.

Attualmente si ritiene che la DBS del nucleo subtalamico rappresenti il trattamento neurochirurgico più efficace, capace di produrre un miglioramento globale della sintomatologia parkinsoniana ed una netta riduzione del dosaggio di levodopa (Limousin et al., 1998; Deuschl et al., 2006). La chirurgia stereotassica funzionale costituisce una valida opzione terapeutica per la fase avanzata di malattia (Bergamasco et al., 2003): candidati all'impianto sono i malati con gravi fluttuazioni motorie ed ipercinesie, non controllabili con ulteriori aggiustamenti farmacologici, selezionati in base a rigorosi criteri (età, presenza di risposta alla levodopa, integrità delle condizioni cognitive, assenza di turbe psichiche, Lozano et al., 2003).

Nel tentativo di restaurare la deficiente innervazione dopaminergica striatale diverse sperimentazioni sono in corso relative all'impianto per via stereotassica nello striato di cellule di sostanza nera fetale, cellule staminali, fattori trofici (GDNF, BDNF) o relative alla terapia genica. Grandi attese sono riposte in tali approcci, per ora solo sperimentali.

In ultimo, ma non per ultimo, occorre ricordare l'importanza della fisioterapia, sia nelle fasi iniziali, sia soprattutto nelle fasi progredite della malattia, associando idoneo supporto dietologico e psicoterapico (Marchese et al., 2000; Pelosin et al., 2010).

Parkinsonismi Monogenici

L'approccio genetico-molecolare ha permessi di iidentificare forme mendeliane più o meno rare della malattia di Parkinson (Tab. 4) e un crescente numero di alterazioni genetiche quali fattori di suscettibilità per lo svipuppo di parkinsonismi tipici o atipici, a tramissione dominante o recessiva e ad esordio precoce o tardivo (Gasser, 2005; Corti et al., 2011; Gasser et al., 2011; Daroff et al., 2016), la cui prevalenza europea è pari a 15:100.000[1].

Una prima forma di malattia a trasmissione autosomica dominante ad elevata penetranza (PARK1) è stata identificata in un gruppo di famiglie di origine mediterranea (Italia e Grecia). La malattia è causata da mutazioni puntiformi del gene dell'α-sinucleina, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4 Polymeropoulos et al., 1997).

Mutazioni di SNCA con triplicazione dell'α-sinucleina osservate isolatamente causano la forma molto più rara

Tabella 4. Parkinsonismi ereditari e fattori di suscettibilità monogenici.

Forma	Eredità – Gene (Locus)	Proteina	Esordio	Caratteristiche
PARK1	AD - *SNCA* (4q22.1)	α-Sinucleina (duplicazione)	Tardivo	PD tipico
PARK2	AR - *PRKN* (6q26)	Parkina (ubiquitina ligasi)	Precoce	Parkinsonismo, distonia
PARK3	AD - *PARK3* (2p13)	? (Sepiapterina reduttasi)	Tardivo	PD tipico
PARK4	AD - *SNCA* (4q22.1)	α-Sinucleina (triplicazione)	Precoce	Parkinsonismo, demenza, disautonomia
PARK5	AD - *UCHL1* (4p13)	Ubiquitina C-terminal-esterasi	Tardivo	Parkinsonismo atipico
PARK6	AR - *PINK1* (1p36.12)	mt PTEN-Induced kinasi 1	Precoce	Parkinsonismo atipico
PARK7	AR - *PARK7* (1p36.23)	DJ1 oncogene	Precoce	Parkinsonismo atipico
PARK8	AD - *LRRK2* (12q12)	Dardarina	Tardivo	PD tipico (± LBD, ± FTD)
PARK9	AR – ATP13A2 (1p36.13)	ATPasi lisosomiale tipo P	Precoce	S. di Kufor-Rakeb (spasticità, paralisi sguardo ↕, demenza, accumulo di ferro pallidale)
PARK10	AD – *PARK10* (1p32)	?	Tardivo	Fattore suscettibilità a PD
PARK11	AD – *GIGYF2* (2q37.1)	GRB10-*interacting gyf protein 2*	Tardivo	Fattore suscettibilità a PD
PARK12	X - *PARK12* (Xq21-q25)	?	Tardivo	Fattore suscettibilità a PD
PARK13	AD – *HTRA2* (2p13.1)	Serina proteasi mitocondriale	Tardivo	Fattore suscettibilità a PD
PARK14	AR – *PLA2G6* (22q13.1)	Fosfolipasi A2	Precoce	Distonia-parkinsonismo (tipo di NBIA)
PARK15	AR – *FBXO7* (22q12-q13)	*F-box Protein7*	Precoce	S. parkinsoniana-piramidale
PARK16	? - *PARK16* (1q32)	?	?	Fattore suscettibilità a PD
PARK17	AD – *VPS35* (16q11.2)	*Cargo-binding complex*	Tardivo	PD tipico
PARK18	AD – *EIF4G1* (3q27.1)	mRNA *Cap-binding protein*	Tardivo	PD tipico
PARK19	AR – *DNAJC6* (1p31.3)	Auxiina (endocitosi)	Precoce	A: Parkinsonismo; B: PD tipico
PARK20	AR – *SYNJ1* (21q22.11)	Sinaptojanina (endocitosi)	Precoce	Parkinsonismo, distonia, epilessia
PARK21	AD – *DNAJC13* (3q22.1)	Proteina di traffico endosomico	Tardivo	PD tipico

FTD= demenza frontotemporale; LBD= demenza con corpi di Levy; mt= mitocondriale; NBIA= neurodegenerazione con accumulo intracerebrale di ferro; PD= malattia di Parkinson (codic:i OMIM; v. anche Daroff et al., 2016: Hernandez et al., 2016).

[1]www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf

PARK4, caratterizzata da esordio precoce, decorso più aggressivo, demenza con allucinazioni visive, turbe disautonomiche, risposta positiva alla levodopa e sul piano istopatologico, massiccia presenza di corpi di Lewy.

Una seconda forma di malattia (PARK2), autosomica recessiva, è causata da mutazioni del gene "parkina" (una ligasi dell'ubiquitina coinvolta nel processo di degradazione proteica) sul braccio lungo del cromosoma 6 (Kitada et al., 1998). Le mutazioni possono esser varie (oltre 100) e lo "screening" diagnostico risulta complesso. Fenotipicamente la malattia ha un esordio precoce, ottima risposta alla levodopa con precoce sviluppo di discinesie, decorso lento ed alcuni aspetti clinici caratteristici (esordio con distonia, miglioramento dopo il sonno, iperreflessia profonda), mentre è discussa la presenza istopatologica di corpi di Lewy. Le mutazioni del gene "parkina" possono essere una causa importante di parkinsonismo anche nei casi sporadici, in particolare con esordio prima dei 30 anni (Lucking et al., 2000).

È incerto se la condizione eterozigote possa rappresentare un fattore di suscettibilità allo sviluppo di parkinsonismo anche tardivo (Gasser, 2005). Altre forme autosomiche recessive sono rappresentate dalle mutazioni dei geni *PINK1* che codifica una proteina mitocondriale (PARK6) e *DJ1* (PARK7); entrambe queste forme risultano assai rare e presentano un quadro clinico analogo a quello della "malattia da parkina".

Assai più rilevante è il parkinsonismo legato a mutazioni del gene *LRRK2* (PARK8); questa forma si manifesta con età d'esordio e modalità del tutto sovrapponibili a quelle della malattia idiopatica e la mutazione è chiaramente la causa più frequente di parkinsonismo ereditario dominante fino ad ora scoperta.

La mutazione più comune (tra le oltre 40 identificate) del gene *LLRK2* è stata evidenziata nel 2% circa dei casi sporadici di origine europea e in oltre il 40% della popolazione araba nord-africana.

Le mutazioni geniche possono causare forme mendeliane o costituire fattori di particolare suscettibilità al parkinsonismo (Tab. 4), come ad es. quella di *GBA* (1q22, beta-glucocerebrosidasi acida), associato alla m. di Gaucher (Gasser et al., 2011).

Parkinsonismi degenerativi atipici (Parkinson plus)

Sotto questa denominazione sono comprese alcune sindromi parkinsoniane clinicamente caratterizzate dalla coesistenza di sintomi addizionali rispetto a quelli extrapiramidali classici e da un quadro neuropatologico deponente per specifiche proteopatie (sinucleinopatie, taupatie).

Curiosamente, molti di questi quadri clinici erano già stati descritti negli anni '60 sotto diversi eponimi, ma solo recentemente è stato possibile un loro inquadramento definitivo.

Atrofia multisistemica (MSA)

Il termine MSA *(Multi-System Atrophy)* è stato introdotto da Graham e Oppenheimer (1969) per definire una condizione neurodegenerativa sporadica caratterizzata clinicamente dalla combinazione variabile di segni parkinsoniani, autonomici, piramidali e cerebellari. Di fatto una grande parte dei casi inquadrabili come atrofia multisistemica sono stati descritti in passato sotto diverse etichette diagnostiche (atrofia olivo-ponto-cerebellare, ipotensione ortostatica idiopatica o insufficienza autonomica pura, sindrome di Shy-Drager, degenerazione strio-nigrica) e molti casi vengono erroneamente diagnosticati come malattia di Parkinson idiopatica (Quinn, 1994).

Il termine "sindrome di Shy-Drager" è stato impropriamente utilizzato per descrivere l'associazione tra parkinsonismo e compromissione autonomica (possibile sia nella malattia idiopatica di Parkinson che nell'atrofia multisistemica) nonostante i due casi originariamente descritti da Shy e Drager (1960) presentassero un quadro clinico assai più complesso ed incompatibile con la diagnosi di malattia di Parkinson.

Epidemiologia – L'eziologia dell'atrofia multisistemica è sconosciuta e l'incertezza dei criteri diagnostici clinici non consente di disporre di dati epidemiologici affidabili. Dai pochi studi disponibili (Vanacore et al., 2001) la prevalenza in Europa è pari a 4.5:100.000[1].

La malattia esordisce mediamente tra 45 e 59 anni (meno del 4 % dei casi sono stati descritti prima dei 39 anni e dopo i 70 anni) e dura circa 7 anni, ma la comparsa dei sintomi autonomici può essere precoce e per lungo tempo misconosciuta.

Neuropatologia – Pur ricoprendo clinicamente un ampio spettro di disturbi neurologici, le atrofie multisistemiche sono accomunabili ed identificabili sulla base di precisi criteri neuropatologici, costituiti da:

- degenerazione primaria sporadica con rarefazione neuronale e gliosi di almeno due strutture tra le seguenti: putamen, caudato, pallido, sostanza nera, *locus coeruleus,* olive inferiori, nuclei pontini, cellule di Purkinje, colonna intermediolaterale e nucleo di Onufrowitz del midollo spinale
- specifiche inclusioni citoplasmatiche oligodendrogliali, costituite da α-sinucleina e GFAP (glioproteina fibrillare acida) (Daniel, 1992). Ciò permette di considerare la MSA una particolare variante di α-sinucleinopatia (Spillantini et al., 1998).

[1]www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf

Sintomatologia – Il quadro clinico è caratterizzato dalla combinazione variabile di segni parkinsoniani, cerebellari, piramidali, ed autonomici (lo spettro sintomatologico completo è riscontrabile solo in un quarto circa dei casi). Fra le varie possibili associazioni, possono identificarsi due varianti cliniche.

MSA-P. Questa variante è dominata da una sintomatologia parkinsoniana (87%) in cui prevale l'aspetto acinetico-ipertonico, ma il classico tremore a riposo può essere presente e la distribuzione dei disturbi può essere asimmetrica (Wenning et al., 1997). La sintomatologia parkinsoniana può presentarsi isolatamente rendendo la diagnosi differenziale nei confronti della malattia idiopatica di Parkinson difficile e dipendente dalla sola risposta terapeutica alla levodopa, che può essere inizialmente presente ma tende rapidamente a scomparire in rapporto alla marcata degenerazione dello striato.

MSA-C. È una variante caratterizzata da una prevalenza di segni cerebellari (54%), rappresentati principalmente da tremore intenzionale, disartria, nistagmo ed atassia della marcia. Le forme di atrofia olivo-ponto-cerebellare familiari autosomiche recessive o dominanti debbono essere considerate separatamente da questa variante di atrofia multisistemica, distinguendosi per alcuni aspetti neuropatologici, la precoce età di esordio ed il lungo decorso a carattere progressivo (Berciano, 1982).

I segni piramidali sono meno frequenti (49%) e sono costituiti da iperreflessia profonda, risposte plantari in estensione, spasticità.

La disfunzione autonomica rappresenta, invece, un sintomo quasi costante (fino al 97%) nel decorso della malattia, più frequentemente con il coinvolgimento della sfera genito-urinaria (impotenza nell'uomo, incontinenza nella donna), mentre l'ipotensione ortostatica sintomatica è presente in circa il 68% dei casi e nel 15% risulta di notevole gravità.

I sintomi autonomici usualmente non si manifestano isolatamente, ma possono talora passare inosservati e quindi risultare sottostimati. Il loro riscontro precoce costituisce uno dei più sicuri segni predittivi di una diagnosi corretta. Sono frequenti, inoltre, disturbi comportamentali del sonno REM (sindrome RBD, *REM Sleep Behaviour Disorders*) e *stridor* laringeo.

Diagnosi – Come già detto, la diagnosi clinica può risultare difficile e riposa su alcuni criteri essenziali (tra cui la sporadicità della sintomatologia, l'età d'esordio superiore ai 30 anni, la mancata risposta alla terapia dopaminergica), internazionalmente codificati (Litvan et al., 2003). Il riscontro precoce di alcuni segni "atipici" può indirizzare verso il sospetto diagnostico.

La diagnosi differenziale va posta principalmente nei confronti della m. di Parkinson idiopatica (da cui può essere differenziata per l'esordio bilaterale, l'assenza di tremore, le frequenti manifestazioni distoniche, la rapida progressione e soprattutto, la mancata od incompleta risposta al trattamento con levodopa), le forme familiari di atrofia olivo-ponto-cerebellare, la paralisi sopranucleare progressiva (verso cui orienta il riscontro di una paralisi verticale dello sguardo), la degenerazione corticobasale (verso cui orienta il riscontro di aprassia segmentale).

Le neuroimmagini convenzionali non risultano sempre discriminanti: la RM può evidenziare in T2 un'atrofia putaminale con iperintensità dei margini laterali ed il "segno della croce" per degenerazione delle fibre trasversali ponto-cerebellari (v. 1° Vol., Cap. Neuroradiologia). Tuttavia, tali reperti sono solitamente tardivi. Più recentemente la RM in diffusione (DWI, DTI), in spettroscopia e la VBM (*voxel based morphometry*) ha migliorato l'accuratezza diagnostica e suggerito l'identificazione di specifici criteri (Brooks et al., 2009). L'elettromiografia degli sfinteri (uretrale e rettale) può evidenziare segni di denervazione e reinnervazione la cui specificità appare tuttavia ancora incerta. Le alterazioni autonomiche e del sonno possono essere documentate dalle indagini specifiche.

Terapia – Non esiste un trattamento specifico per la compromissione cerebello-piramidale. La sintomatologia parkinsoniana può rispondere positivamente alla terapia con levodopa (o agonisti dopaminergici), ma la risposta è di norma incompleta, di breve durata (1-2 anni) e declinante nel tempo. L'ipotensione ortostatica può essere alleviata dall'impiego di trattamenti specifici (midodrina, fludrocortisone).

Parinson-Demenza e Demenza con corpi di Lewy

(v. 2°, Vol., Cap. 35 Demenze)

Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Descritta originariamente come entità nosografica indipendente da Steele, Richardson e Olszewski (1964), è caratterizzata da una degenerazione progressiva acquisita di strutture troncali che si manifesta clinicamente con: oftalmoplegia sopranucleare, distonia assiale, marcata disartria, segni pseudobulbari e decadimento mentale (Brusa e Peloso, 1993). Tuttavia, recentemente, diverse presentazioni fenotipiche sono state identificate (Williams et al., 2005).

Epidemiologia

La malattia è relativamente rara, la prevalenza è stata stimata pari a circa l'1% dei casi di malattia di Parkinson (6,4/100.000 secondo lo studio di Schrag et al., 1999), con lieve prevalenza nel sesso maschile (3:2). È per lo più sporadica, anche se sono stati descritti casi

familiari. L'età media d'esordio si aggira intorno ai 60 anni e la sopravvivenza media è di circa 6 anni.

Neuropatologia, genetica e biochimica

Le alterazioni degenerative (rarefazione neuronale, gliosi astrocitaria, degenerazione neurofibrillare, fenomeni vacuolari) riguardano principalmente il pallido (segmento interno), il nucleo subtalamico, la sostanza nera *(pars compacta)*, il collicolo superiore, le aree pretettali, i grigio periacquedottale ed i nuclei pontini; meno intensamente colpiti il nucleo dentato, il nucleo rosso, lo striato, il talamo, le olive bulbari.

La degenerazione neurofibrillare (sia di tipo "globoso" che "a fiamma") presenta aspetti ultrastrutturali (nonostante la prevalenza dei filamenti rettilinei su quelli elicoidali) ed antigenici analoghi a quelli che caratterizzano la malattia di Alzheimer.

La causa della malattia è sconosciuta. Tuttavia, è stato dimostrato che i filamenti abnormi inclusi nei neuroni e nelle cellule gliali sono caratterizzati dalla presenza di proteina tau variamente iperfosforilata.

Tale riscontro accomuna la PSP ad altre condizioni cliniche incluse nelle cosiddette *taupatie*, quali la degenerazione cortico-basale, la degenerazione lobare fronto-temporale ed anche la malattia di Alzheimer (nel contempo taupatia ed Aβ-amiloidopatia, v. 1° Vol, Cap. 30 Neurodegenerazione e malattie neurodegenerative). I diversi fenotipi clinici della PSP riflettono la variabile distribuzione anatomica della patologia tau.

Dal punto di vista genetico, variazioni del gene codificante la proteina tau (MAPT, *Microtubule Associated Protein Tau*) influenzano significativamente il rischio di PSP e numerosi studi hanno confermato che la PSP è associata con l'aplotipo H1, che risulta associato anche alla degenerazione cortico-basale (Di Maria et al., 2000).

Gli studi biochimici hanno evidenziato una marcata riduzione dei livelli di dopamina nel caudato e nel putamen e la PET ha documentato una riduzione dei recettori dopaminergici D2 postsinaptici nello striato inversamente correlata alla presenza di degenerazione neurofibrillare. Inoltre, a differenza della malattia di Parkinson, è stata osservata una compromissione degli interneuroni colinergici striatali con riduzione dell'attività ChAT, mentre più discussa è l'esistenza di una compromissione colinergica corticale.

Sintomatologia

I vari segni clinici possono essere variamente combinati e recentemente (Williams et al., 2005) sono state descritte due principali presentazioni, tra loro differenziabili per il diverso rapporto tra le isoforme della tau (con 4 o 3 replicazioni). La forma tipica *(sindrome di Richardson)* è presente in 2/3 dei casi con preferenza per il sesso maschile, età d'esordio più tardiva e decorso sfavorevole con minor durata di malattia. La forma atipica (1/3 dei casi) si caratterizza per un fenotipo più simile alla malattia di Parkinson, iniziale responsività alla levodopa e decorso più lungo. Una terza modalità di presentazione è costituita dalla c.d. "acinesia pura".

Può esordire in modo aspecifico con modificazioni della personalità e del comportamento, ma nei 2/3 dei casi il sintomo d'esordio è costituito da disturbi dell'equilibrio con instabilità e precoci cadute a terra immotivate; più raro il riscontro iniziale di oftalmoplegia, disartria, disfagia.

Progredendo la malattia, la comparsa delle caratteristiche alterazioni della motilità oculare coniugata rende l'aspetto del malato inconfondibile. L'oftalmoplegia sopranucleare può, tuttavia, manifestarsi più tardivamente (ed eccezionalmente mancare), per cui la diagnosi clinica si basa su specifici criteri (Litvan et al., 2003).

Sintomi neuroftalmologici – L'oftalmoplegia s'instaura gradualmente con una paresi dello sguardo verticale, dapprima verso l'alto, ma successivamente assai più grave verso il basso. La natura sopranucleare dell'oftalmoplegia è dimostrata dalla mancanza di movimenti oculari volontari, con relativa integrità di quelli riflessi (ad esempio, il "fenomeno degli occhi di bambola" è conservato). Concomita generalmente una compromissione della convergenza oculare e talora anche della motilità oculare intrinseca.

I movimenti saccadici sono i primi ad essere compromessi, sia spontanei nella fissazione volontaria di una mira, sia evocati da una stimolazione otticocinetica o vestibolare calorica. Anche i movimenti oculari orizzontali possono deteriorarsi nella fasi più tardive di malattia.

Altre non infrequenti manifestazioni sono costituite da rarità dell'ammiccamento, ptosi palpebrale, blefarospasmo ed aprassia oculopalpebrale per inibizione dell'elevatore delle palpebre.

L'oftalmoplegia, le frequenti retrazioni palpebrali con corrugamento frontale e l'ipomimia conferiscono al malato una caratteristica espressione fissa ed attonita (*staring gaze*), con necessità di ruotare il capo per fissare i presenti, nonostante l'integrità dell'acuità e del campo visivi.

Sintomi extrapiramidali – È presente una sindrome acinetico-ipertonica a distribuzione solitamente simmetrica senza tremore a riposo, in cui, al contrario della postura flessoria tipica dei soggetti parkinsoniani, nel 60-70 % dei casi prevale una distonia assiale in estensione, con collo e tronco estremamente rigidi, iperestesi ed iperlordotici. Nella stazione eretta, tale atteggiamento posturale s'associa ad una grave compromissione dei riflessi di raddrizzamento, causando forte instabilità e marcata tendenza alle cadute all'indietro.

Sintomi pseudobulbari – Sono presenti in tutti i malati, talora anche nelle fasi iniziali, e fra essi il più importante è costituito da una disartria di tipo corticobulbare, con parola rallentata e talora disfonia, che può evolvere fino all'anartria. La disfagia, per i solidi ed i liquidi, compare più tardivamente; il riso ed il pianto patologico sono frequenti. I riflessi facciali sono vivaci e possono coesistere con segno piramidali (riflesso di Babinski).

Disturbi cognitivi – Sono rappresentati da modificazioni della personalità, turbe comportamentali (apatia, irritabilità) e declino cognitivo di entità variabile, caratterizzato principalmente da rallentamento ideativo, deficit attentivo, impoverimento del pensiero astratto e ridotta fluenza verbale.

Il tipo di disturbo neuropsicologico è compatibile con l'ipotesi (suffragata anche dai reperti PET) di una compromissione delle connessioni fra gangli della base, talamo anteriore ed aree prefrontali. Questa ipotesi ben s'accorda con l'osservazione di tipici segni clinici di sofferenza frontale, quali prensione forzata e perseverazione motoria.

Decorso e diagnosi

Il decorso è progressivamente ingravescente, confinando il malato a letto in penose condizioni (impossibilità ad alimentarsi, rigidità in opistotono, postura emiplegica bilaterale, anartria, labilità emotiva, deterioramento intellettivo). L'exitus interviene costantemente entro 12 anni dall'esordio, in genere per complicanze infettive broncopolmonari.

Incertezze diagnostiche possono porsi solo quando il quadro clinico è incompleto; la presenza di una oftalmoplegia può essere confermata da un accurato esame neuroftalmologico. La diagnosi differenziale riguarda la malattia di Parkinson, le sindromi pseudobulbari e la sindrome di Parinaud.

L'EEG è relativamente poco significativo, dimostrando rallentamenti aspecifici diffusi, mentre le neuroimmagini TC e RM possono evidenziare un quadro di atrofia del tegmento mesencefalico che nelle sezioni sagittali configura il tipico "segno del colibrì", con allargamento del III ventricolo e della cisterna interpeduncolare (v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia). Gli esami di laboratorio e l'esame liquorale standard sono normali, ma può essere utile la determinazione del rapporto tra le diverse isoforme fosforilate della proteina tau.

Terapia

Risulta largamente insoddisfacente, probabilmente in rapporto alla compromissione di molteplici sistemi neurotrasmettitoriali. Anche gli aspetti parkinsoniani sono assai scarsamente influenzati dalla terapia dopamino-sostitutiva, e la mancata o scarsa risposta al trattamento con levodopa o dopamino-agonisti è giurtificata dai dati biochimici e neuropatologici.

Degenerazione cortico-basale

Descritta da Rebeiz et al. (1967) come "degenerazione cortico-dentato-nigrica con acromasia neuronale" e poi ridefinita CBD *(Cortico-Basal Degeneration)*, costituisce un'entità nosografica distinta caratterizzata clinicamente da un parkinsonismo ad esordio tardivo non responsivo alla levodopa, associato a movimenti involontari e segni precoci di compromissione corticale.

Si tratta di una taupatia il cui spettro fenotipico è relativamente eterogeneo, comprendendo, oltre alla "sindrome cortico-basale", anche presentazioni con afasia primaria progressiva e varianti della degenerazione lobare frontotemporale (v. 2° Vol., Cap. 35 Demenze).

Epidemiologia ed eziologia

La CBD è una malattia ad eziologia sconosciuta, probabilmente sottodiagnosticata, che colpisce in maniera sporadica entrambi i sessi in età medio-avanzata (6°-7° decade). La prevalenza in Europa è di 0,6:100.000[1].

La CBD, come la PSP, s'associa all'aplotipo H1 di *MAPT* (tau, Di Maria et al., 2000) e fenotipi PSP o CBD possono caratterizzare casi di demenza frontotemporale FTDP-17 con mutazioni di *MAPT* (tau).

Neuropatologia

Rivela alcune somiglianze con la malattia di Pick (Watts et al., 1994) e la PSP, dimostrando: 1) depauperamento dei neuroni corticali, con rigonfiamento, acromasia e inclusioni in quelli residui; 2) atrofia corticale asimmetrica soprattutto delle regioni fronto-parietali e rolandiche con ventricolomegalia e degenerazione dei tratti corticospinali; 3) depauperamento, depigmentazione e gliosi della *pars compacta* della sostanza nera con inclusioni basofile, ma senza corpi di Lewy (Gibb et al., 1989); 4) variabile coinvolgimento di altri nuclei sottocorticali, troncali e cerebellari.

Sintomatologia

La CBD esordisce insidiosamente con una sindrome acinetico-ipertonica, tremore, spiccata asimmetria e variabile progressione controlaterale, costantemente associate a aprassia ideomotoria, meno frequentemente ad aprassia segmentale e buccolinguale.

Nelle fasi avanzate di malattia possono manifestarsi turbe somestesiche (astereognosia, ridotta grafestesia,

[1] www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf

estinzione tattile), del linguaggio (afasia non fluente) e segni di sofferenza piramidale.

Altri segni clinici frequentemente presenti sono rappresentati da tremore posturale irregolare (6-8 Hz), mioclonie focali d'azione o stimolo-dipendenti, posture distoniche in flessione degli arti superiori, movimenti coreoatetosici.

Possono essere presenti alterazioni dell'oculomozione (paralisi sopranucleare, blefarospasmo o aprassia oculo-palpebrale) e nel 50% dei malati, il caratteristico fenomeno dell' "arto alieno" (Doody e Jankovic, 1992).

Il decorso è progressivo, contemplando l'insorgenza di una sindrome disesecutiva analoga a quella della paralisi sopranucleare progressiva e disturbi bulbari che conducono ad una condizione di immobilità rigida entro 5-7 anni con *exitus* per complicanze respiratorie.

In rapporto alla sua variabilità fenotipica la CBD può manifestarsi con presentazioni atipiche (afasia primaria progressiva, demenza lobare frontale, atrofia corticale posteriore, aprassia progressiva) che possono rendere problematica la diagnosi clinica (Litvan et al., 1997).

Diagnosi

In mancanza di un quadro clinico completo e caratteristico, è richiesta la diagnosi differenziale verso altre malattie extrapiramidali (m, di Parkinson, parkinsonismi in corso di PSP o MSA, m. di Huntington, m. Wilson) o forme atipiche di m. di Pick (Litvan et al., 2003).

Gli esami bioumorali risultano normali, mentre le neuroimmagini TC e soprattutto RM documentano nel tempo l'ingravescente processo di atrofia corticale frontoparietale asimmetrica, confermata dai reperti funzionali PET con [^{18}F]-fluorodopa. Le manifestazioni miocloniche possono essere associate a specifiche alterazioni elettrofisiologiche (Thompson et al., 1994), così come la presenza del fenomeno dell'arto alieno (Trompetto et al., 2003).

Non esiste un trattamento farmacologico efficace dal momento che la malattia non risponde alla levodopa o agli agonisti dopaminergici. Il clonazepam o altre benzodiazepine possono essere usati per attenuare il tremore e le mioclonie. Le infiltrazioni con tossina botulinica possono ridurre le manifestazioni distoniche.

Parkinson-demenza-SLA complex (di Guam)

Si tratta di un quadro sintomatologico complesso endemico ad alta incidenza descritto nella popolazione indigena Chamorro dell'isola di Guam (Hirano et al., 1961a-b), denominato localmente "Lytico-bodig".

Le caratteristiche cliniche del parkinsonismo erano analoghe a quelle delle malattia idiopatica, tranne in alcuni casi caratterzzati da aspetti tipici della paralisi sopranucleare progressiva; la compromissione cognitiva era costante, mentre i segni di sofferenza motoneuronale erano riscontrabili nel 50 % circa dei malati.

Sul piano neuropatologico era presente marcata atrofia cerebrale diffusa della corteccia, dei gangli della base, del tronco encefalico e del cervelletto, caratterizzata dalla presenza di una degenerazione neurofibrillare con una distribuzione delle isoforme tau analoga a quella della malattia di Alzheimer, ma senza placche senili e corpi di Lewy, Questa condizione clinica è attualmente considerata una taupatia associata alla demenza frontotemporale TDP-43.

Tra le varie ipotesi patogenetiche fu proposta un'origine tossico-ambientale, legata al ridotto contenuto idrico di calcio e magnesio o all'ingestione alimentare di aminoacidi neurotossici contenuti nei semi della palma subtropicale *Cycas circinalis*, e la progressiva riduzione dell'incidenza di questa patologia, peraltro non scomparsa, attribuita alle mutate abitudini alimentari della popolazione. L'ipotesi è stata finora assai dibattuta e rimane in attesa di chiarimenti sull'eventuale occorrenza di specifiche mutazioni genetiche locali.

Parkinsonismi in corso di malattie degenerative ereditarie

Manifestazioni cliniche riconducibili ad un parkinsonismo costituiscono parte integrante del quadro di varie patologie degenerative ereditarie (v. Tab. 1).

Parkinsonismi sintomatici

Una sintomatologia analoga a quella della malattia idiopatica di Parkinson può riscontrarsi in molti quadri clinici secondari ad eziologia infettiva, tossica, metabolica, traumatica, vascolare e farmacologica (v. Tab. 1).

Parkinsonismo post-encefalitico

L'encefalite letargica di von Economo (1917) è una malattia infettiva di presumibile origine virale, che ha avuto tre focolai epidemici negli anni tra il 1916 ed il 1927 (v. 2° Vol., Cap. 32 Malattie infettive del SNC, Encefaliti). Circa un terzo dei malati colpiti presentavano nel corso dell'episodio encefalitico acuto, o più frequentemente dopo un periodo di latenza da alcuni mesi a molti anni, una sindrome parkinsoniana.

Il quadro neuropatologico acuto era caratterizzato da infiammazione perivascolare e necrosi neuronale principalmente nei nuclei mesencefalici e nei gangli della base. Nei casi cronici, la sostanza nera appariva atrofica ed uniformemente depigmentata, con rarefazione neuronale, degenerazione neurofibrillare nei neuroni residui e infiltrati infiammatori perivascolari.

Alterazioni analoghe erano presenti nel tronco encefalico, nel pallido e nella corteccia cerebrale.

All'ipotesi di un'aggressione autoimmune scatenata dal ceppo suino di influenza-virus A/H1N1 (spagnola), si è aggiunta l'evidenza sperimentale di un'aggressione diretta da parte del ceppo aviario A/H5N1 (Jang et al. 2009), portando all'ipotesi mista del "mordi (lesione diretta) e "fuggi" (reazione autoimmmune persistente).

Il quadro clinico del parkinsonismo post-encefalitico esordisce con febbre, cefalea, mialgie, disturbi della coscienza e con la classica triade sintomatologica della m. di Parkinson (tremore a riposo, rigidità, bradicinesia), molto spesso arricchita da altre manifestazioni cliniche indicative di un diffuso interessamento delle strutture troncoencefaliche e corticali.

Letargia – Tipica nella fase acuta, persiste successivamente per mesi o anni come condizione di marcata sonnolenza continua, intervallata da brevi momenti di risveglio per le necessità alimentari e fisiologiche, costringendo, assieme alla grave disabilità motoria, ad un allettamento prolungato.

Crisi oculo-cefalogire e blefarospasmo – Le crisi oculo-cefalogire sono caratterizzate dalla rotazione forzata degli occhi verso l'alto, più raramente in direzione laterale, con consensuale rotazione del capo. Insorgono improvvisamente, hanno durata e frequenza variabili, e talora sono scatenate o accompagnate da alterazioni emozionali. Il blefarospasmo insorge spontaneamente in maniera improvvisa e può perdurare anche a lungo, diventando fonte di limitazioni visive invalidanti.

Alterazioni dell'oculomozione – Sono di vario tipo e comprendono una paralisi dei movimenti di convergenza, opsoclono, flutter oculare e turbe della reflettività pupillare.

Movimenti involontari – Sono rappresentati da discinesie facio-bucco-linguali, movimenti coreici, mioclonie e soprattutto distonie della muscolatura cervicale, del tronco e degli arti superiori.

Disturbi disautonomici – Comprendono iperidrosi, seborrea, scialorrea e costipazione, più raramente incontinenza.

Disturbi psichici – Sono costituiti da alterazioni della personalità, stati maniacali ed ebefrenico-catatonici.

Il quadro clinico del parkinsonismo post-encefalitico è caratterizzato da una minore progressività rispetto alla malattia idiopatica, una migliore risposta ai farmaci anticolinergici ed una ridotta tolleranza alla levodopa.

Il numero dei casi di parkinsonismo post-encefalitico è attualmente minimo ed in costante diminuzione, non esendo state riportate nuove epidemie di encefalite letargica dopo il 1930; tuttavia, altre encefaliti di origine virale (encefalite equina americana, encefalite giapponese B, encefaliti da virus influenzale) possono essere responsabili di una sindrome parkinsoniana post-encefalitica. Tale eventualità diagnostica deve, quindi, essere presa in considerazione in ogni soggetto, specie di giovane età, che presenti un quadro parkinsoniano atipico, successivo ad una malattia febbrile acuta con o senza letargia.

Il parkinsonismo può in rari casi essere una delle manifestazioni cliniche di altre condizioni infettive (neurosifilide, m. da prioni, infezione HIV).

Parkinsonismo da farmaci

I quadri clinici di compromissione del sistema extrapiramidale, conseguente all'impiego di farmaci, costituiscono un capitolo nosografico rilevante ed in espansione.

Le prime descrizioni di sindromi parkinsoniane secondarie all'impiego di farmaci, riguardavano malati con disturbi psichici, sottoposti a trattamento con fenotiazine (in particolare cloropromazina) o in trattamento antipertensivo con reserpina. Tutti i farmaci neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi) o depletori della dopamina (tetrabenazina) sono in grado di determinare una sintomatologia parkinsoniana, in rapporto alla loro capacità di bloccare in modo competitivo i recettori dopaminergici postsinaptici D2. Circa il 15% dei malati psichici in trattamento cronico con neurolettici sviluppano un parkinsonismo entro 2-10 settimane dall'inizio del trattamento, in rapporto ad una possibile suscettibilità su base genetica.

L'elenco dei farmaci potenzialmente responsabili di un parkinsonismo comprende, oltre a farmaci d'impiego in ambito psichiatrico (neurolettici, derivati della sulpiride, sali di litio), anche preparati di largo uso nella pratica medica, quali antiemetici (metoclopramide), antivertiginosi (trietilperazina), calcio-antagonisti (flunarizina, cinnarizina), antipertensivi (alfa-metildopa), antiepilettici (valproato).

La differente incidenza di effetti collaterali parkinsonizzanti è solo in parte legata alle specifiche proprietà farmacologiche (gli effetti sono più frequenti con l'impiego di fenotiazine piperaziniche e butirrofenoni), non è correlata alla quantità totale di farmaco assunta, ma è largamente influenzata dalla suscettibilità individuale (l'incidenza è maggiore nel sesso femminile ed aumenta con l'età).

I sintomi possono comparire a breve distanza dall'inizio della terapia neurolettica (entro tre mesi nel 90% dei casi) e scompaiono generalmente entro alcune settimane dalla sospensione della terapia; tuttavia, sono stati descritti frequenti casi in cui la sindrome extrapiramidale può durare a lungo o diventare irreversi-

bile. A tal riguardo, va segnalato che i farmaci anti-dopaminergici possono smascherare un parkinsonismo latente; questa considerazione spiega perché l'impiego diagnostico del DAT-scan con [^{123}I]-FP-CIT non sempre risulta dirimente.

Il quadro clinico è analogo a quello della malattia idiopatica, ma l'esordio è generalmente subacuto e la distribuzione della sintomatologia per lo più bilaterale; il tremore ha spesso caratteristiche di tipo posturale; sono frequenti l'acatisia (che spesso precede l'esordio) e le discinesie bucco-linguo-facciali, ed è possibile l'insorgenza di crisi neurodislettiche acute.

Sul piano terapeutico, il parkinsonismo da farmaci può essere trattato oltre che con una loro riduzione o sospensione, anche con farmaci antiparkinsoniani, fra i quali i più usati sono gli anticolinergici, essendo la levodopa generalmente meno efficace a causa del rimaneggiamento recettoriale instauratosi nel tempo, specie a livello postsinaptico.

Tra gli effetti avversi della terapia neurolettica cronica vanno ricordate le discinesie tardive (v. 1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria) e la sindrome maligna da neurolettici descritta di seguito (v. anche 1° Vol.,Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie e 2° Vol., Cap. 45 Malattie muscolari).

Sindrome maligna da neurolettici (NMS) – La NMS, *(Neuroleptic Malignant Syndrome)* è una grave condizione clinica imprevedibile, ad esordio improvviso e ad eziologia sconosciuta che può manifestarsi in qualsiasi momento durante una terapia neurolettica, più frequentemente all'inizio o in coincidenza con un incremento di dose, o anche in seguito alla sospensione brusca di un trattamento antiparkinsoniano con levodopa o dopamino-agonisti. Fattori predisponenti sono la presenza di precedenti danni cerebrali, gli stati di defedamento, infettivi, infiammatori, postoperatori e di squilibrio idro-salino (disidratazione). Sono maggiormente colpiti i soggetti giovani di sesso maschile. La patogenesi va riferita ad un'alterazione dei meccanismi dopaminergici ipotalamici deputati al controllo del *set-point* termico e della termoregolazione, responsabili di un'aumentata increzione plasmatica noradrenergica e serotoninergica.

Il quadro s'instaura rapidamente con febbre (T° >38°C) o ipertermia (T° >39.5°C), marcata rigidità, turbe autonomiche, alterazioni della coscienza, talora distonia o discinesie. Sebbene la sintomatologia sia molto simile a quella dell'ipertermia maligna (MH, *malignant hyperthermia*), quest'ultima riconosce quale causa geneticamente determinata un'alterata espressione del recettore per la rianodina, lo scatenamento da parte di anestetici volatili, la maggior rapidità di insorgenza e gravità clinica, l'insensibilità ai curarizzanti e la tassativa necessità di un trattamento immediato con dantrolene (Gillman, 2010). La diagnosi si basa sui criteri descritti nella Tab. 5.

Tabella 5. Criteri per la diagnosi di sindrome maligna da neurolettici*

1. Trattamento con neurolettici nei 7 giorni precedenti all'esordio (2–4 settimane per i neurolettici *depot*)
2. T° > 38°C
3. Rigidità muscolare
4. Cinque fra i seguenti fenomeni:
   - Alterazioni dello stato mentale
   - Tachicardia
   - Ipertensione o ipotensione arteriosa
   - Tachipnea o ipossia
   - Diaforesi o scialorrea
   - Tremore
   - Incontinenza
   - CPK elevata o mioglobinuria
   - Leucocitosi
   - Acidosi metabolica
5. Esclusione di altre cause farmacologiche, sistemiche o neuropsichiatriche

* è richiesta la simultanea presenza dei criteri 1-5

(adattata da Caroff et al. 1991; Mann et al., 2003)

Il trattamento, in assenza del quale il 10% circa dei casi va incontro all'*exitus*, comprende l'immediata sospensione dell'agente farmacologico responsabile, l'abbassamento della T° corporea (impacchi freddi alla radice degli arti), un intenso supporto assistenziale (talora sono richiesti miorilassanti, dantrolene e respirazione assistita) e l'impiego di farmaci antiparkinsoniani dopaminergici (amantadina, levodopa, dopamino-agonisti).

Parkinsonismo da agenti tossici

Può manifestarsi per l'azione neurotossica di diverse sostanze inorganiche (manganese, monossido di carbonio, solfuro di carbonio, cianuro) ed organiche (v. 2° Vol., Cap. 49, Malattie tossiche, carenziali e da agenti fisici).

Manganese – L'intossicazione cronica, quale può riscontrarsi nei minatori e nei lavoratori dell'industria, è in grado di determinare una sofferenza encefalica diffusa, con predilezione per il pallido. Il quadro clinico acinetico-ipertonico (solitamente il tremore è assente) si caratterizza per gli aspetti distonici, particolarmente evidenti agli arti inferiori durante la deambulazione ("andatura da gallo").

Monossido di carbonio – L'intossicazione acuta da CO (ed anche l'esposizione cronica in assenza di stato di coma) può essere seguita, con intervallo variabile da una sindrome parkinsoniana prevalentemente acinetico-ipertonica ingravescente, associata a movimenti involontari coreo-atetosici, segni piramidali e deterioramento cognitivo. Il reperto neuropatologico è una necrosi bilaterale

del pallido e una massiva demielinizzazione degli emisferi cerebrali.

Tossici organici – Sia l'esposizione cronica a solventi industriali (esacarboni) che a pesticidi e diserbanti può determinare l'insorgenza di parkinsonismo (Pezzoli et al., 2000).

Parkinsonismo vascolare

La possibilità che una sindrome parkinsoniana possa insorgere in conseguenza di una encefalopatia vascolare (arteriosclerotica, ipertensiva, da angiopatia amiloide) è da lungo tempo oggetto accesi dibattiti (Critchley, 1929). Tale eventualità dovrebbe sempre essere considerata con prudenza per la possibile fortuita associazione di una malattia idiopatica di Parkinson con lesioni vascolari cerebrali.

Classicamente sono state descritte due forme cliniche: la "sindrome lacunare striata di Lhermitte" e la "rigidità arteriosclerotica di Förster". Si tratta di soggetti anziani, ipertesi e iperdislipidemici, che presentavano un quadro acinetico-ipertonico associato a segni di deterioramento psichico, riso e pianto patologico, turbe della deglutizione e del controllo sfinterico e segni piramidali (assenti nella forma di Förster). L'aspetto anatomopatologico era costituito da aree di degenerazione perivascolare con focolai lacunari ischemici multipli, prevalenti nella regione strio-capsulare.

Tuttavia, le neuroimmagini strutturali hanno permesso di identificare un sottogruppo di sindromi parkinsoniane di origine vascolare che rappresentano il 3-5% di tutti i casi di parkinsonismo.

Il quadro clinico può essere largamente eterogeneo, ma solitamente è distinguibile da quello della malattia idiopatica per la prevalenza di disturbi della marcia e dell'equilibrio (con frequenti fenomeni di acinesia paradossa o *"freezing"*), rigidità agli arti inferiori, assenza di tremore di riposo, possibili segni focali, scarsa o assente risposta alla levodopa (Sibon e Tison, 2004).

Occasionalmente possono associarsi manifestazioni pseudobulbari e note di decadimento intellettuale.

Il parkinsonismo vascolare si osserva principalmente in soggetti ipertesi, con evidenza radiologica di lesioni ischemiche lacunari dei gangli della base o della sostanza bianca sottocorticale, analoghe a quelle descritte col termine di leucoaraiosi e riscontrabili nella encefalopatia di Binswanger. Assai più rara risulta, invece, l'evenienza di una sindrome parkinsoniana ad insorgenza ictale, secondaria ad una lesione ischemica focale dei gangli basali.

È discusso se i casi con isolati disturbi della marcia e senza alcun interessamento degli arti superiori, descritti sotto la denominazione di "*lower body parkinsonism*" (FitzGerald e Jankovic, 1989) debbano essere inclusi tra le sindromi parkinsoniane vascolari. L'impiego delle metodiche di immagine funzionale (in particolare, la SPECT con [^{123}I]-FP-CIT solitamente normale) può essere utile ai fini di un migliore inquadramento clinico.

Parkinsonismo post-traumatico

È eccezionale per un trauma cranico singolo (emorragie mesencefaliche post-traumatiche); più frequentemente si sviluppa in soggetti che hanno subito traumi cranici ripetuti e protratti, quali ad esempio i pugilatori. Il quadro clinico è solitamente associato a segni piramidali e a deterioramento mentale (*"dementia pugilistica"*) (v. 2° Vol., Cap. 33 Traumi del SNC).

Parkinsonismo tumorale

Può talvolta essere causato da alcuni tumori cerebrali, specie della linea mediana (III ventricolo, corpo calloso) o da meningiomi frontali che comprimono le strutture profonde e ledono le vie nigrostriatali; assai più raramente dipende da un'invasione diretta delle strutture grigie della base. La sintomatologia può regredire con l'ablazione della neoplasia. Da segnalare, inoltre, la possibilità che encefalomieliti paraneoplastiche possano presentarsi con un parkinsonismo.

Parkinsonismo da idrocefalo

È stato descritto in associazione con idrocefali ostruttivi (comunicanti e non-comunicanti). Può presentare un esordio subacuto (per lo più nelle forme non-comunicanti in rapporto ad ostruzione ventricolare acuta ricorrente) o progressivo e predomina agli arti inferiori (rigidità, turbe della marcia con *freezing*, instabilità posturale), associandosi talora a turbe cognitive e del controllo sfinterico. La sintomatologia può risolversi con l'intervento chirurgico decompressivo e recidivare in caso di obliterazione dello shunt. Il riscontro di una risposta positiva al trattamento con levodopa suggerisce una possibile disfunzione delle vie nigro-striatali, su base compressivo-ischemica (Curran e Lang, 1994).

Parkinsonismo metabolico

Sintomi o segni parkinsoniani costituiscono parte integrante del quadro clinico della m. di Wilson e delle degenerazioni da accumulo intracerebrale di ferro (NBIA) (v. oltre). Il parkinsonismo, inoltre, può essere la manifestazione neurologica predominante della degenerazione epatocerebrale acquisita e degli stati d'insufficienza epatica.

Numerose encefalopatie focali o diffuse si associano a depositi intracerebrali calcifici, la cui osservazione è diventata assai più frequente dopo l'introduzione della TC. La distribuzione simmetrica di calcio nei gangli della base (in particolare nel putamen e pallido) si può riscontrare nell'ipoparatiroidismo o in altre malattie

metaboliche, come condizione familiare o sotto forma sporadica in assenza di alterazioni del metabolismo del calcio. Quest'ultima condizione è di gran lunga la più frequente (piccoli depositi nel pallido interno) e decorre solitamente in modo asintomatico.

Malattia di Fahr (PFBC *Primary Familial Brain Calcifications*) – Molto rara e autosomica dominante o recessiva, esordisce nella 3°-5° decade con parkinsonismo, movimenti involontari di tipo distonico o coreico, segni piramido-cerebellari, epilessia, turbe psichiche e demenza ad evoluzione progressiva, associati a calcificazione perivasali dei gangl della base riferibili a mutazioni di geni coinvolti nel trasporto di fosfati *(SLC20A2, PDGFRB)* o nel reclutamento dei periciti durante l'angiogenesi *(PDGFB)*. La terapia è solo sintomatica.

SINDROMI IPERCINETICHE

Sindromi coreiche

La presenza di movimenti involontari patologici di tipo coreico rappresenta l'elemento caratterizzante di numerosi quadri clinici, a decorso acuto o cronico, ad eziologia geneticamente determinata o sintomatici di cause note. La classificazione eziologica delle principali sindromi coreiche è riportata nella Tab. 6.

Tabella 6. Classificazione eziologica delle coree.

Coree Genetiche	Eredità	Gene (locus)
• Malattia di Huntington	AD	*HTT* (4p16.3)
• Huntington's disease-like 2 (HDL2)	AD	*JPH3* (16q24.2)
• Corea ereditaria benigna	AD	*NKX2-1* (14q13.3)
• Corea-acantocitosi	AR	*VPS13A* (9q21.2)
• Sindrome di McLeod	XL	*XK* (Xp21.1)
• Neuroferritinopatia	AD	*FTL* (19q13.33)
• PKAN	AR	*PANK2* (20p13)
• Atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana	AD	*ATN1* (12p13.31)
• Malattia di Wilson	AR	*ATP7B* (13q14.3)
• Atassia spino-cerebellare (SCA17)	AD	*TBP* (6q27)
• Atassia spino-cerebellare (SCA3, m. di Machado-Joseph)	AD	*ATXN3* (14q32.12)
• Atassia spino-cerebellare (SCA2)	AD	*ATXN2* (12q24.12)
• Atassia-teleangectasia	AR	*ATM* (11q22.3)
Coree Sintomatiche		
Autoimmuni e post-infettive		
• Corea di Sydenham		
• Lupus eritematoso sistemico (LES)		
• Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (PAPS)		
• Corea gravidica		
• Coree paraneoplastiche		
• Coree infettive (HIV, toxoplasmosi, endocardite batterica, neurolue, encefaliti virali)		
Da farmaci		
• Neurolettici, antiparkinsoniani, antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, valproato), psicostimolanti, antidepressivi (triciclici, SSRI), calcio-antagonisti, vari (baclofene, digossina, teofillina, ciclosporina, litio)		
Da tossici		
• Alcol, CO, manganese, mercurio		
Da lesioni strutturali		
• Vascolare (cause ischemiche o emorragiche, policitemia, emicrania)		
• Lesioni espansive (linfoma, metastasi, ematomi epi- e subdurali)		
• Sclerosi multipla		
Endocrine e Metaboliche		
• Encefalopatia epatica		
• Encefalopatia renale		
• Iperglicemia non-chetotica		
• Ipoglicemia		
• Ipertiroidismo		
• Iper- ipoparatiroidismo		

Corea degenerativa cronica o M. di Huntington

Nel 1872 George Huntington descrisse una malattia progressiva, caratterizzata dall'associazione di movimenti involontari coreici con alterazioni comportamentali e demenza, di cui riconobbe la natura ereditaria.

Epidemiologia – È una malattia rara con prevalenza di 3-7:100.000, distribuita ubiquitariamente, anche se sono state identificate aree geografiche ad elevata prevalenza (Venezuela), ed altre a bassa prevalenza (Giappone, Africa), verosimilmente in relazione al diverso tasso di immigrazione nord-europea. La malattia è trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza completa: ciò significa che tutti i soggetti portatori del gene della malattia (sia maschi che femmine) svilupperanno il quadro clinico (tranne in caso di morte prematura), e che ciascun discendente di un soggetto affetto presenta il 50% di probabilità di ereditare gene e malattia senza risparmio di alcuna generazione.

Genetica ed eziopatogenesi – La malattia è causata da mutazioni altamente specifiche di HTT (4p16.3), gene codificante per la proteina huntingtina, identificato da Gusella et al. nel 1983 e clonato solo 10 anni dopo. La mutazione della parte codificante del gene comporta un'abnorme espansione della sequenza trinucleotidica CAG che è ripetuta da 36 a 141 volte, mentre il 99% dei soggetti normali presenta meno di 35 ripetizioni.

I soggetti con 36-39 ripetizioni CAG possono sviluppare la malattia, ma con penetranza incompleta.

La malattia è caratterizzata anche dal fenomeno dell'anticipazione e del salto di generazione, cioè

un'espansione di triplette CAG da un individuo alla progenie, specie se la mutazione è di origine paterna.

Il fenomeno spiega i casi "sporadici" in cui l'analisi del DNA del genitore evidenzia 30-35 ripetizioni nel gene codificante (c.d. "alleli intermedi"). Il numero di ripetizioni della tripletta CAG, pur con una certa approssimazione, risulta correlato con l'età d'esordio e la rapidità di progressione della malattia. La clonazione del gene ha permesso di sviluppare il test diagnostico genetico che consente, tramite la tecnica PCR, di identificare il numero di triplette CAG presenti nel DNA.

L'huntingtina è una proteina espressa ubiquitariamente anche al di fuori dei tessuti di origine neuronale o gliale, anche se le alterazioni neuropatologiche colpiscono la regione dello striato (in particolare, i neuroni *medium spiny*). La funzione dell'huntingtina normale non è stata ancora del tutto chiarita.

S'ipotizza che l'huntingtina mutata sia responsabile di un "guadagno di funzione" tossico, mediato dall'interazione anomala con altre proteine che renderebbero specifiche popolazioni neuronali particolarmente suscettibili a questo tipo di danno.

L'effetto sarebbe determinato dall'aggregazione di frammenti della huntingtina scissa dalle caspasi, non ulteriormente degradabili attraverso il sistema UP (ubiquitina-proteasoma) e successivamente traslocati al nucleo e citoplasma, ove altererebbero in modo irreversibile la normale architettura cellulare.

Tuttavia, il meccanismo patogenetico è verosimilmente più complesso e coinvolge fenomeni come la trascrizione, l'apoptosi e l'autofagia, la funzione mitocondriale, il trasporto assonale, l'eccitossicità, l'interferenza con l'huntingtina normale e le interazioni cellulari (Walker, 2007).

Neuropatologia e biochimica – Macroscopicamente si osserva un'atrofia con ampliamento delle scissure e dei solchi a livello delle circonvoluzioni frontali, mentre nelle sezioni coronali è possibile apprezzare la spiccata atrofia dello striato, in particolare del nucleo caudato. La degenerazione neuronale interessa prevalentemente i neuroni GABAergici di medie-piccole dimensioni (*medium spiny*) ed è accompagnata da intensa gliosi reattiva (Fig. 7).

Il depauperamento neuronale si associa alla compromissione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali.

Nonostante gli antagonisti dopaminergici siano i farmaci più frequentemente utilizzati nel trattamento sintomatico della corea, i livelli di dopamina risultano normali. Le alterazioni principali riguardano, invece, la riduzione dei livelli di GABA ed acetilcolina e dei relativi enzimi di sintesi GAD e ChAT.

Le modificazioni dei recettori per il GABA ed il glutammato indicano che i neuroni striatali principalmente colpiti sono gli interneuroni colinergici ed i neuroni

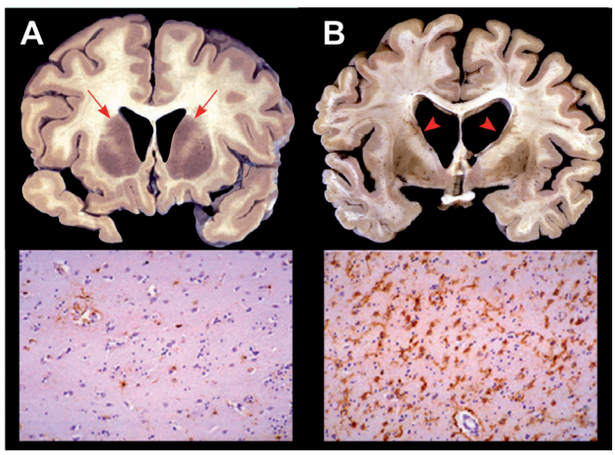


Fig. 7. Encefalo di un soggetto normale (A) e di un malato con corea di Huntington (B). Notare in B la marcata atrofia del caudato/putamen (indicato in A con frecce ed in B con punte di freccia), l'ampliamento delle cavità ventricolari (idrocefalo *ex-vacuo*) e dei solchi corticali (atrofia cerebrale), ed il grave depauperamento neuronale nel neostriato, specie n. caudato, ove è presente una marcata gliosi reattiva (H&E e GFAP, 200x).

GABA-Enk che proiettano al pallido esterno. È verosimile, quindi, che la relativa preponderanza dopaminergica striatale rappresenti un fenomeno secondario alla perdita dell'inibizione GABAergica strio-nigrica.

Infatti, la selettiva compromissione dei neuroni di proiezione *medium spiny* compromette la normale inibizione GABAergica esercitata sul globo pallido esterno (GPe). Di conseguenza, l'output inibitorio dello striato (GPi, SNr) è ridotto, permettendo la liberazione di un'abnorme iperattività talamocorticale eccitatoria, all'opposto di quanto accade nella m. di Parkinson (Fig. 1).

Sintomatologia e decorso – La malattia può esordire a qualsiasi età (più frequentemente tra i 30-40 anni, assai raramente prima dei 10 o dopo i 70 anni). I sintomi iniziali sono assai polimorfi e possono riguardare sia la sfera motoria, sia la sfera psichica. Più frequentemente si tratta di mutamenti della personalità, irrequietezza, disturbi della memoria ed alterazioni psichiche (stati depressivi, psicosi).

La progressiva compromissione motoria si manifesta con movimenti involontari rapidi della muscolatura facciale e degli arti, iInizialmente assai fugaci, prevalentemente distali, evidenti in particolare durante il cammino o nel corso di attività gestuali (paracinesie), ma talora osservabili anche a riposo.

Successivamente le ipercinesie divengono più ampie e brusche, frequenti a riposo, mentre la loro insorgenza durante il movimento volontario determina un'evidente asinergia ed una modificazione dell'andatura che appare caratterizzata da arresti improvvisi, grotteschi barcollamenti e torsioni del tronco e altri atteggiamenti bizzarri o grotteschi.

La rapidità d'instaurazione e diffusione topografica dei movimenti coreici è variabile: in alcuni casi i movimenti rimangono limitati a determinati distretti muscolari (il viso, le spalle, gli arti superiori); in altri, invece, nel corso di pochi anni i movimenti coreici diventano così diffusi e grossolani da rendere impossibile la stazione eretta e assumono progressivamente caratteristiche di tipo distonico. Le ipercinesie coreiche coesistono, tuttavia, con manifestazioni di tipo bradicinetico (Berardelli et al., 1999).

Solitamente sono presenti *impersistenza motoria, ipotonia muscolare, disartria* con voce monotona e parola talora esplosiva ed una grave *disfagia*. La compromissione della motilità oculare è precoce e costituita dal rallentamento dei movimenti saccadici e da anomalie della fissazione. È stata occasionalmente descritta la presenza di segni piramidali.

Sebbene il deterioramento mentale costituisca un sintomo pressoché costante, esso può anche rimanere di grado lieve o modesto, come accade in soggetti portatori asintomatici della mutazione.

Il deficit cognitivo non appare globale ed omogeneo, ma si presenta con caratteristiche prefrontali che lo distinguono dalla demenza di Alzheimer: le prove verbali sono meno compromesse di quelle pratiche ed i disturbi simbolici (afasia, agnosia, aprassia) sono infrequenti, mentre le funzioni visuospaziali ed esecutive (capacità di organizzazione, programmazione ed apprendimento procedurale) sono elettivamente colpite.

La malattia evolve progressivamente (anche se i vari aspetti clinici possono presentare una diversa progressione) e la durata media di malattia è compresa tra 15-25 anni. I malati diventano incapaci di mantenere la stazione eretta e finiscono per essere costretti a letto, spesso anche a causa di una postura rigido-distonica ingravescente che prende il sopravvento, mentre il decadimento intellettuale e la marcata disartria (talora anartria) compromettono le capacità di comunicazione.

La disfagia, infine, si aggrava al punto da comportare la necessità di una nutrizione artificiale cronica (enterale o parenterale). L'insieme di tali condizioni prelude all'exitus, causato da infezioni secondarie (polmonari, urinarie, da decubito, etc.).

Variante giovanile (forma rigida di Westphal). Nel 10% circa dei casi la malattia esordisce prima dei 20 anni con una sintomatologia acinetico-ipertonica di tipo parkinsoniano, con ridotte o assenti ipercinesie coreiche, ma possibili sintomi associati quali manifestazioni miocloniche e crisi epilettiche, segni piramidali e cerebellari ed evolve assai più rapidamente in precoce demenza. Il 90% delle varianti rigide giovanili presenta un più elevato numero di ripetizioni CAG e si eredita per via paterna.

Diagnosi – La diagnosi, suggerita dalla tipica associazione tra discinesie coreiche e turbe psichiche, si basa sul riscontro di una familiarità, eventualmente confermata dall'analisi genetica quando la storia familiare è inadeguata (Mandich et al., 1996). È necessario che il test genetico sia effettuato fornendo sempre un adeguato supporto psicologico al probando ed a tutti i componenti del suo gruppo familiare.

La TC o la RM encefalica possono dimostrare un'atrofia del nucleo caudato (scomparsa dell'impronta sul corno frontale dei ventricoli laterali).

L'EEG può evidenziare un'attività desincronizzata di bassa ampiezza; caratteristiche alterazioni dei SEP sono riscontrabili anche precocemente (Abbruzzese et al., 1990). La PET con [^{19}F]-desossiglucosio dimostra un ipometabolismo striatale che può precedere le alterazioni morfologiche.

Tali indagini, tuttavia, non sono specifiche. La diagnosi, pertanto, resta clinico-genetica, previa esclusione delle possibili cause secondarie di corea (v. Tab. 6).

Nella diagnosi differenziale deve essere considerata anche la "degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana" (DRPLA), una malattia rara a trasmissione autosomico-dominante con esordio giovanile-adulto e fenotipo variabile (corea, mioclono, epilessia, atassia cerebellare e demenza).

Il quadro neuropatologico è caratterizzato da perdita cellulare e gliosi a livello dei nucleo dentato, nucleo rosso, globo pallido e nucleo subtalamico. L'alterazione genetica, recentemente individuata, consiste in un'espansione CAG sul cromosoma 12.

Terapia – Le terapie farmacologiche hanno un significato puramente sintomatico e non influenzano l'evoluzione della malattia o del relativo processo neurodegenerativo. Le discinesie coreiche possono essere attenuate dalla somministrazione di antagonisti della dopamina (reserpina, tetrabenazina, perfenazina, aloperidolo, sulpiride), il cui impiego è però limitato dai possibili effetti collaterali (sedazione, depressione, acatisia, parkinsonismo).

La tetrabenazina (25-100 mg p.o./die) può essere considerato il farmaco antidiscinetico di prima scelta. Utile può essere il ricorso ai neurolettici di nuova generazione o "atipici". I farmaci antiparkinsoniani, invece, possono influenzare positivamente le forme giovanili dominate da rigidità.

Le turbe psicotiche possono richiedere un adeguato trattamento psicofarmacologico (neurolettici), mentre i sintomi depressivi sono attenuati dall'impiego di farmaci specifici (triciclici, SSRI, NSRI); non esistono trattamenti documentati per i disturbi cognitivi.

Sperimentazioni terapeutiche sono attualmente in corso su farmaci con possibile effetto "neuroprotettivo" (rallentamento della degenerazione neuronale

e del declino clinico). Sono in corso innovative sperimentazioni basate sul trapianto intracerebrale di cellule cerebrali di origine fetale (Bachoud-Levi et al., 2000) e sull'impiego di inibitori delle caspasi e fattori neurotrofici (CNTF, *Ciliary Neurotrophic Factor*).

Cruciale risulta un adeguato programma d'informazione ed istruzione dei malati e dei loro familiari sulle conseguenze fisiche, psicologiche e sociali della malattia, consulenza genetica inclusa.

Altre coree genetiche

Circa il 7% dei malati con manifestazioni cliniche tipiche della corea di Huntington non presenta la mutazione responsabile della malattia, costituendo un gruppo geneticamente eterogeneo di "*Huntington's disesase-like disorders*" (Wild e Tabrizi, 2007).

Huntington's disease-like 2 – È una condizione autosomica dominante presente in soggetti Africani, causata dalla mutazione di *JPH3* che codifica per la juntofilina-3. Il fenotipo clinico è sovrapponibile a quello della malattia di Huntington con possibile presenza di segni parkinsoniani.

Corea benigna ereditaria – È una rara condizione autosomica dominante a penetranza incompleta, caratterizzata da corea, ipotiroidismo e disturbi respiratori. Esordisce in età giovanile ma non presenta una significativa progressione clinica e la funzione cognitiva rimane normale. È causata da una mutazione di *NKX2-1* che codifica il fattore tiroideo di trascrizione di malattia TITF1 (Inzelberg et al., 2011).

Corea-acantocitosi – Gli acantociti sono globuli rossi di aspetto irregolare per la presenza di appendici spinose della superficie cellulare (verosimile espressione di un difetto della membrana lipidica). La loro presenza caratterizza numerose condizioni morbose prive di sintomi neurologici, ma anche un gruppo di disordini neurologici etichettati come "neuro-acantocitosi". La corea-acantocitosi è una condizione autosomica recessiva molto rara, frequente soprattutto in Giappone, causata da mutazioni di VPS13A (9q21.2), gene che codifica per la proteina coreina.

La malattia esordisce solitamente nella secondaterza decade con discinesie bucco-linguo-facciali, ma il quadro clinico, complesso e polimorfo, può contemplare la presenza di tic vocali o motori, corea generalizzata, manifestazioni distoniche tali da causare mutilazioni e gravi difficoltà nell'alimentazione, parkinsonismo, decadimento intellettuale con caratteristiche di tipo prefrontale, crisi epilettiche ed una neuropatia motoria con amiotrofia.

All'emocromo sono presenti acantociti in misura pari a circa il 10% delle emazie periferiche esaminate a fresco ed è presente una iper-CKemia plasmatica. Tale quadro è sostanzialmente sovrapponibile a quello che si osserva nella sindrome di McLeod (Schneider et al., 2007).

Il quadro neuropatologico dimostra un'atrofia con degenerazione neuronale dello striato e del pallido (evidenti anche in RM) ed un quadro misto di demielinizzazione e degenerazione assonale dei nervi motori. L'evoluzione è variabilmente progressiva ed il trattamento puramente sintomatico.

Altre forme – La varietà clinica delle coree genetiche include, inoltre, una presentazione della malattia da prioni HDL1, alcune forme di atassia spino-cerebellare (tipo 2, 3 e 17), l'atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana (DRPLA), la malattia di Wilson, le NBIA (PKAN, neuroferritinopatia).

Sindromi coreiche sintomatiche

Corea reumatica (m. di Sydenham)

Nota anche come "corea minor" o "ballo di San Vito", è una forma di corea autoimmune che insorge in concomitanza di una febbre reumatica acuta causata da infezione da streptococco A β-emolitico, in cui gli anticorpi anti-proteina M di superficie prodotti attaccano, per fenomeni di per mimetismo molecolare, il tessuto valvolare cardiaco ed in alcuni casi anche i neuroni dei gangli della base.

La malattia colpisce soggetti fra i 5-15 anni d'età (età media circa 8 anni) con una modesta prevalenza per il sesso femminile che s'accentua dopo la pubertà, e si manifesta nel 12% circa dei casi affetti da febbre reumatica, la cui incidenza media mondiale (circa 19:100.000) nelle aree occidentali si riduce grandemente per la disponibilità di antibiotici efficaci (penicilline, cefalosposrine, macrolidi, clindamicina).

La prevalenza della febbre reumatica è massima nell'Africa sub-sahariana (5-7:1.000) decresce in Australia-area pacifica a 3-5:1.000, in Asia sud-centrale a 2,2:1.000 e nelle nazioni occidentali ed Europa a 0,5:1.000. Nel 60% dei casi si sviluppa cardiopatia, e fra questi, le percentuali di corea reumatica variano dal 15,3% circa nelle Americhe e nel sud-est dell'Asia all'8% circa nell'Europa mediterranea, con percentuale media di ricorrenza del 22% (Walker e Wilmshurst, 2010; Seckeler e Hoke, 2011). La suscettibilità genetica alla malattia reumatica acuta è alta, e gli alleli HLA-D8/17 e HLA-DR7 sono i tipi più rappresentati.

Nei climi temperati, il picco di incidenza della malattia è in estate e nel primo autunno, dopo quello della febbre reumatica in primavera ed inizio estate; la sintomatologia insorge solitamente a distanza di 4-8 settimane da un episodio di faringite acuta febbrile,

con esordio subdolo e andamento progressivo per alcune settimane. I disturbi iniziali sono spesso di natura psichica (irritabilità, agitazione, turbe dell'attenzione, sindrome ossessivo-compulsiva).

Le discinesie coreiche presentano una distribuzione generalizzata (con prevalenza alla faccia ed agli arti superiori ove possono causare difficoltà nel manipolare gli oggetti), ma è possibile anche una distribuzione unilaterale nel 20% dei casi. Il linguaggio può essere compromesso (disartria), possono essere presenti debolezza muscolare ed ipotonia e nelle forme più gravi flaccidità.

Dal punto di vista neuropatologico la malattia è caratterizzata da un processo encefalitico diffuso, in cui sono stati descritti anticorpi IgG antineuronali diretti contro il n. caudato ed il n. subtalamico.

L'RM dimostra un incremento delle dimensioni del pallido, putamen e caudato, suggestivo di un processo infiammatorio.

L'evoluzione della corea reumatica è spontaneamente migliorativa nel corso di 1-3 mesi, ma possono verificarsi recidive. Va ricordato a questo proposito, che i soggetti con una storia di pregressa corea reumatica infantile risultano maggiormente predisposti a sviluppare, anche a distanza di molti anni, movimenti involontari coreici spontanei o sintomatici (in corso di gravidanza, da farmaci).

Poiché la corea reumatica può costituire anche il sintomo d'esordio di una cardiopatia, è fondamentale associare all'identificazione di un'infezione streptococcica in atto uno *screening* cardiologico, ed iniziare tempestivamente un trattamento d'attacco antibiotico-antinfiammatorio (salicilici, penicilline, cefalosporine, macrolidi, clindamicina) seguito da terapia di mantenimento prolungata, a cui si possono associare benzodiazepine ed eventualmente neurolettici (pimozide, aloperidolo, neurolettici "atipici") per controllare i disturbi neurologici o psichiatrici in atto (Walker e Whilmshurst, 2010).

Altre coree sintomatiche

Movimenti involontari di tipo coreico possono manifestarsi come espressione sintomatica di diverse condizioni cliniche (Cardoso et al., 2006) (Tab. 6).

Coree immunologiche – Tra le patologie sistemiche che causano una sindrome coreica, il lupus eritematoso sistemico (LES) costituisce la causa più comune, verosimilmente in rapporto alla presenza di anticorpi circolanti in grado di modificare l'emocoagulazione, prolungando il tempo di tromboplastina.

Compare prevalentemente in giovani donne con esordio precoce della patologia autoimmune e nel 25% dei casi può manifestarsi prima della diagnosi di lupus. Le ipercinesie coreiche, a distribuzione per lo più unilaterale, si presentano con attacchi ricorrenti e risultano sensibili al trattamento farmacologico con steroidi ed acido acetilsalicilico. Un'altra patologia autoimmune che può presentarsi con un quadro coreico è la "sindrome da anticorpi antifosfolipidi" (PAPS).

Corea gravidica – Anche questa condizione clinica che si manifesta più frequentemente in donne con precedenti anamnestici di malattia di Sydenham o di immunopatie (ad esempio, LES) riconosce verosimilmente un'origine autoimmune.

Si manifesta dopo il parto e si risolve spontaneamente e senza sequele. Un quadro similare alla corea gravidica può riscontrarsi in rapporto all'uso di contraccettivi orali. Studi sperimentali su animali hanno dimostrato come gli estrogeni possono influenzare la sensibilità dei recettori dopaminergici suggerendo un ipotetico meccanismo della corea ormone-indotta.

Coree da farmaci – Numerosi farmaci possono indurre manifestazioni coreiche in soggetti predisposti o con pre-esistente sofferenza dei gangli della base. Tra questi vanno annoverati i farmaci che interferiscono con la trasmissione dopaminergica (anti-parkinsoniani, neurolettici, benzamidi, calcioantagonisti), ma anche i principali farmaci antiepilettici ed antidepressivi (triciclici, SSRI) e diversi altri.

Corea vascolare – Movimenti involontari coreici possono manifestarsi in soggetti anziani, per lo più ipertesi, per lesioni lacunari ischemiche dello striato e della regione talamica. Si tratta solitamente di un'emicorea controlaterale alla sede lesionale con caratteristiche semeiologiche talora atipiche. I movimenti involontari possono ricordare l'atetosi o l'emiballismo, ma sono stati descritti anche casi bilaterali (Tabaton et al., 1985). L'esordio è acuto e l'evoluzione, in genere, spontaneamente migliorativa; in alcuni casi, tuttavia, il decorso può essere cronico progressivo ed associato a demenza (Bhatia et al., 1994), ponendo problemi diagnostici differenziali nei confronti della corea degenerativa. Analoghe manifestazioni cliniche possono essere legate a patologie emocoagulative (ad esempio, policitemia rubra vera). Coree secondarie a lesione strutturale dei gangli della base si riscontrano anche per lesioni occupanti spazio e nella sclerosi multipla.

Coree dismetaboliche e disendocrine – La corea può rappresentare una manifestazione clinica occasionale di alterazioni metaboliche (iper- e iponatriemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, iper- e ipoglicemia), della funzionalità epatica (encefalopatia epatica e degenerazione epato-cerebrale acquisita), e dell'ipertiroidismo (2% dei casi).

Coreo-atetosi parossistiche

Sono descritte sotto la denominazione di "discinesie parossistiche" (v. oltre).

SINDROMI DISTONICHE

Con il termine "distonia" si definisce una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari protratte, diffuse o localizzate a specifici gruppi muscolari, che causano movimenti involontari (per lo più a carattere torsionale) e posture anomale (Fahn et al., 1987).

Il termine "distonia", originariamente introdotto da Oppenheim (1911) per la condizione clinica da lui descritta come "*distonia muscolorum deformans*", è stato variamente utilizzato nel corso degli anni e, tuttora, viene impiegato sia con riferimento a specifiche entità nosografiche (come quella descritta da Oppenheim), sia per indicare i movimenti involontari patologici che caratterizzano altre analoghe condizioni cliniche. L'origine organica delle distonie, a lungo considerate come manifestazioni psicogene, è ormai definitivamente accertata, ma le sindromi distoniche restano una condizione largamente sottodiagnosticata.

Le sindromi distoniche possono essere classificate in rapporto all'età d'esordio, la causa e la distribuzione topografica dei movimenti involontari (Albanese et al., 2011). La classificazione in base all'età d'esordio precoce (prima dei 20-30 anni) o tardivo (età adulta) risulta particolarmente importante ai fini prognostici, dal momento che le forme ad esordio più precoce sono caratterizzate da una maggiore gravità (rapida evoluzione e distribuzione diffusa).

La classificazione eziologica suddivide le sindromi distoniche in: 1) *Distonie primarie pure*, in cui la distonia costituisce l'unica manifestazione clinica, con l'eccezione del tremore; 2) *Distonie primarie 'plus',* in cui la distonia è associata ad altre manifestazioni neurologiche; 3) *Distonie primarie parossistiche,* in cui la distonia si presenta con episodi brevi e remittenti; 4) *Distonie eredo-degenerative* in corso di altre patologie neuro-degenerative, e 5) *Distonie sintomatiche o secondarie* di patologie note (Tab. 7).

Dal punto di vista topografico le sindromi distoniche possono colpire qualsiasi parte del corpo con distribuzione: a) *focale*, interessa una sola regione corporea; b) *segmentale*, interessa due regioni contigue (craniale, assiale, brachiale, crurale); c) *multifocale*, interessa due regioni non contigue; d) *generalizzata*, combinazione di una forma segmentale crurale con interessamento di qualunque altra regione ed e) *emidistonica*, limitata ad un lato del corpo.

Patogenesi – La mancanza di precisi riscontri neuropatologici e l'apparente alterazione di più sistemi neurotrasmettitoriali (noradrenergico, serotoninergico, dopaminergico) non hanno consentito di identificare una specifica base strutturale. L'ipotesi di una disfunzione biochimico-funzionale dei gangli della base e del tronco encefalico è stata avanzata per analogia con il frequente coinvolgimento di tali strutture nelle forme di distonia sintomatica (Marsden et al., 1985) e confermata dagli studi neurofisiologici e dalle neuroimmagini funzionali (Berardelli et al. 1998).

Di fatto, le diverse forme sembrano condividere un comune substrato fisiopatologico contraddistinto dall'eccessiva coattivazione della muscolatura antagonista e dalla presenza di movimenti volontari lenti e goffi, con coinvolgimento afinalistico di muscoli distanti (c.d. *overflow*, Rothwell et al., 1983).

Tali fenomeni sono stati posti in relazione con la presenza di un deficit dei meccanismi inibitori spinali (ad esempio, l'inibizione reciproca), troncali ed intracorticali che farebbe seguito all'alterazione delle connessioni anatomo-funzionali tra gangli della base e specifiche aree corticali (inclusa l'area supplementare motoria), con iperattività della "via diretta" (v. Fig. 1) (Berardelli et al., 1998).

Questa ipotesi sembra avvalorata dal riscontro PET di un ipometabolismo striatale (a riposo) ed un'iperattivazione delle aree associative frontali (con ridotta attivazione della corteccia sensitivo-motoria primaria) durante il movimento. Un ruolo rilevante, inoltre, è svolto dalle alterazioni dell'integrazione sensitivo-motoria (Abbruzzese e Berardelli, 2003), in particolare nelle forme di distonia focale di natura "occupazionale" (Abbruzzese et al., 2001), come substrato dell'abnorme plasticità corticale (Quartarone et al., 2008).

Il recente sviluppo delle tecniche di genetica molecolare ha condotto ad importanti acquisizioni sulla patogenesi della distonia, consentendo l'identificazione di alterazioni genetiche responsabili di molti specifici quadri fenotipici (Müller, 2009), illustrati nella Tab. 8.

Distonie primarie pure

Distonie primarie generalizzate

La forma principale è costituita dalla distonia associata alla mutazione del gene *DYT1* (verosimilmente corrispondente alla *"distonia musculorum deformans"* originariamente descritta da Oppenheim nel 1911.

Epidemiologia e genetica – La prevalenza della distonia generalizzata idiopatica è stata calcolata pari a 3,4:100.000 (con un'incidenza particolarmente elevata negli Askenaziti) (Nutt et al., 1988), ma tali dati risultano largamente sottostimati (Defazio et al. 2004). La distonia può comparire sia in forma sporadica che ereditaria, ma gli studi genetici hanno evidenziato che la distonia primaria ad esordio precoce è determinata da un'ereditarietà autosomica dominante con ridotta penetranza (30-40 %) ed espressività variabile, sia nella razza ebraica che in altri gruppi etnici (Bressman et al., 1989), con una prevalenza in Europa di 0,4:100.000.

Tabella 7. Classificazione delle distonie.

Distonie primarie pure: la distonia è l'unico segno clinico, a parte il tremore; non sono identificabili cause esogene o altre malattie eredo-degenerative

Forme idiopatiche: sporadiche ed ereditarie

Distribuzione: generalizzata, segmentale, multi-focale, focale

- blefarospasmo
- distonia oromandibolare
- distonia cervicale o torcicollo spasmodico
- distonia laringea o disfonia spasmodica
- crampi occupazionali
- distonia crurale
- distonia assiale

Distonie primarie plus: la distonia è il segno clinico predominante, ma associato con altri disturbi del movimento (mioclono, parkinsonismo), in assenza di evidenza di neuro-degenerazione

Forme idiopatiche: sporadiche ed ereditarie

Distonie primarie parossistiche: la distonia si presenta in episodi di breve durata con intervalli liberi

Forme idiopatiche: sporadiche ed ereditarie

Forme sintomatiche

Distonie eredo-degenerative: la distonia è uno dei segni clinici che caratterizzano un processo neurodegenerativo

Forme sporadiche

- Malattia di Parkinson
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Atrofia multisistemica
- Degenerazione corticobasale

Forme ereditarie

- M. di Wilson
- M. di Huntington
- Atrofia pallidale progressiva
- PKAN
- M. di Machado-Joseph
- Atassia-teleangectasia
- Neuroacantocitosi
- S. di Rett
- Necrosi striatale bilaterale infantile
- Calcificazioni familiari dei gangli della base
- Degenerazioni spino-cerebellari
- Paraplegia spastica ereditaria con distonia
- M. di Leigh
- Parkinsonismo-distonia giovanile

Distonie secondarie: la distonia è sintomo di una condizione neurologica da cause note

In corso di malattie metaboliche

- Alterazioni del metabolismo proteico: acidemia glutarica, aciduria metilmalonica, omocistinuria, malattia di Hartnup, tirosinosi
- Alterazioni del metabolismo lipidico: leucodistrofia metacromatica, ceroido-lipofuscinosi, gangliosidosi GM1-GM2, lipidosi distonica giovanile, deficienza di esosaminidasi A e B
- Alterazioni metaboliche diverse: malattia di Leber, encefalopatie mitocondriali, sindrome di Lesch-Nyhan, carenza di vitamina E, deficit di biopterina

Da cause specifiche

- Danno cerebrale perinatale: ipossia, ittero nucleare
- Infezioni: encefaliti virali, tubercolosi, sindrome di Reye, malattia di Creutzfeldt-Jakob, sifilide, AIDS
- Lesioni demielinizzanti: sclerosi multipla, mielinolisi pontina centrale
- Traumi cranici, midollari e periferici
- Lesioni cerebro-vascolari focali, inclusa distonia ad esordio tardivo
- Tumori cerebrali
- Malformazioni artero-venose
- Sostanze tossiche: manganese, CO, CS_2, metanolo
- Farmaci: neurolettici, metoclopramide, levodopa, dopamino-agonisti, fenfluramina, ergotaminici, antiepilettici, calcio-antagonisti

Tabella 8. Classificazione genetica delle distonie (fonte OMIM).

Sigla	Fenotipo distonia	Tr	Gene (locus)	Proteina
DYT1	Distonia generalizzata ad esordio precoce	AD	*TOR1A* (9q34.11)	Torsina A (delezione GAG)
DYT2	Distonia segmentale o generalizzata	AR	*HPCA* (1p35.1)	Ippocalcina (retina. SNC)
DYT3	Distonia-Parkinsonismo ("sindrome di Lubag")	XR	*TAF1* (Xq13.1)	Fattore di trascrizione (DNA-RNA polimerasi II)
DYT4	Distonia laringea	AD	*TUBB4A* (19p13.3)	Beta-tubulina
DYT5/ DYT14	Distonia Dopa-responsiva (m. di Segawa)	AD	*GCH1* (14q22.2)	GTP cicloidrolasi 1
DYT5b	Distonia Dopa-responsiva	AR	*TH* (11p15.5)	Tirosina β-idrossilasi
DYT6	Distonia mista a esordio precoce	AD	*THAP1* (8p11.21)	Fattore di trascrizione (endoteliale proapoptitico)
DYT7	Distonia focale (cervicale) dell'adulto	AD	*DYT7* (18p) ?	?
DYT8	Discinesia parossistica non-chinesigenica (PNKD1)	AD	*MR1* (2q35)	Regolatore mio-fibrillogenesi
DYT9/ DYT18	Coreoatetosi parossistica con atassia episodica, spasticità e crisi epilettiche Distonia parossistica da esercizio (PED)	AD	*SLC2A1* (1p34.2)	Trasportatore di glucosio GLUT1
DYT10	Discinesia chinesigenica episodica 1 (EKD1) Discinesia chinesigenica parossistica (PKD) Distonia parossistica famliare Coreoatetosi chinesigenica parossistica (PKC)	AD	*PRRT2* (16p11.2)	Proteina transmembrana interagente con la SNPA25 sinaptosomale
DYT11	Distonia mioclonica (a esordio infantile)	AD	*SGCE* (7q21.3)	ε-sarcoglicano
DYT12	Distonia-parkinsonismo a esordio rapido (RDP)	AD	*ATP1A3* (19q13.2)	Na^+/K^+ ATPasi α3
DYT13	Distonia multifocale o segmentale (giovanile)	AD	*DYT13* (1p36.32-p36.13) ?	?
DYT15	Distonia mioclonica	AD	— (18p11)	?
DYT16	Distonia-Parkinsonismo ad esordio precoce	AR	*PRKRA* (2q31.2)	Proteina chinasi indotta dsRNA (PRK)
DYT17	Distonia primaria segmentale o generalizzata con preminente disfonia	AR	*DYT17* (20p11.2-q13.12)	?
DYT19	Discinesia chinesigenica episodica 2 (EKD2) Discinesia chinesigenica parossistica (PKD)	AD	— (16q13-q22.1)	?
DYT20	Discinesia parossistica non-chinesigenica (PNKD2)	AD	— (2q31)	?
DYT21	Distonia generalizzta o multifocale, a esordio adulto (spesso con blefarospasmo)	AD	— (2q14.3–q21.3)	?
DYT23	Distonia cervicale a esordio adulto	AD	*CACNA1B* (9q34.3)	Canale del Ca^{2+} V-dipendente tipo N (CaV2.2)
DYT24	Distonia cranio-cervicale convolgente laringe e arto superiore	AD	*ANO3* (11p14.3-p14.2)	Anoctamina-3, canale transmembrana del cloro attivato da Ca^{2+}
DYT25	Distonia cervicale a esordio adulto	AD	*GNAL* (18p11.21)	α-subunità stimolatoria di G-proteine striatali
DYT26	Distonia mioclonica-26	AD	*KCTD17* (22q12.3)	Regolatore della ciliogenesi e Ca^{2+} endoplasmico
DYT27	Distonia craniocervicale e arti superiori giovanile	AR	*COLA6A3* (2q37.3)	Catena α3 del collageno tipo VI
DYT28	Distonia progressiva infantile dagli arti inferiori	AR	*KMT2B* (19q13.12)	Metiltransferasi 2B lisina specifica
DYT29	Distonia infantile con atrofia ottica e anomalie dei gangli della base	AR	*MECR* (1p35.3)	Trans-2-enoil-CoA reduttasi mitocondriale

L'identificazione di una mutazione di *DYT1,* gene codificante per la torsina A (Ozelius et al., 1989), ha permesso di risalire alla sua origine circa 350 anni prima in famiglie Askenazi della regione Lituania-Bielorussia, e stabilire che, se un genitore ne è portatore, ciascun discendente ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia, con un rischio per i congiunti di primo grado pari al 21%.

Da allora, sono state identificate mutazioni di molti altri differenti geni, responsabili di quadri distonici autosomici dominanti, recessivi o X-*linked*, con età d'esordio e caratteristiche cliniche variabili, elencati nella Tab. 8.

Sintomatologia – Esordisce solitamente nell'infanzia (6-12 anni) con una distonia d'azione localizzata ad

un arto inferiore: il soggetto inizia a camminare sulle punte con atteggiamento equino-varo del piede.

A questo specifico esordio focale fa seguito una caratteristica progressione del quadro clinico, per cui le manifestazioni distoniche si diffondono dapprima alle regioni adiacenti all'arto colpito e, successivamente, ad ogni parte del corpo. La distonia assiale e degli arti inferiori comporta ingravescenti turbe della deambulazione, che infine diviene impossibile. I movimenti distonici si manifestano diffusamente, anche a riposo, determinando l'assunzione di posture grottesche.

È stato tuttavia evidenziato che esistono casi di presentazione atipica della distonia generalizzata DYT1 con esordio più tardivo, interessamento di un arto superiore o della regione cranio-cervicale. Tali manifestazioni fenotipiche comportano un problema di diagnosi differenziale verso forme di distonia legate ad altre mutazioni genetiche (DYT6 sul cromosoma 8 e DYT7 sul cromosoma 18, Kabakci et al., 2004).

L'evoluzione clinica è assai variabile (anche in membri della stessa famiglia), ma nella maggior parte dei casi dopo 5-10 anni (seppure, talora, con parziali e transitorie fasi di remissione) si raggiunge un livello di compromissione assai invalidante e tale da limitare gravemente l'autonomia. Non esistono altri sintomi o segni neurologici associati ed anche le indagini paracliniche (incluse le neuroimmagini) risultano non informative; la registrazione EMG di superficie documenta l'eccessiva ed inadeguata coattivazione di gruppi muscolari a funzione antagonista.

Terapia – Le scarse conoscenze fisiopatologiche e biochimiche giustificano la mancanza di uno specifico trattamento farmacologico. I risultati più soddisfacenti sono stati ottenuti coll'impiego di elevati dosaggi di farmaci anticolinergici come il triesifenidile, 20-50 mg. p.o./die (Fahn e Marsden, 1987).

Tale approccio terapeutico è limitato, tuttavia, dall'elevata incidenza di effetti collaterali (confusione mentale, turbe mnesiche, ritenzione urinaria, turbe del visus), in particolare negli adulti. Parziali benefici sono stati ottenuti in singoli casi con altri farmaci (baclofen anche per via intratecale, carbamazepina, dopaminoagonisti, tetrabenazina, neurolettici).

Procedure chirurgiche stereotassiche (talamotomia, pallidotomia) sono state utilizzate in passato, per attenuare la sintomatologia distonica, nei casi più gravi e non rispondenti ad alcun trattamento farmacologico.

Attualmente la stimolazione cerebrale profonda del globo pallido rappresenta il trattamento sintomatico più efficace per i malati con distonia primaria generalizzata (DYT1 e non-DYT1, Albanese et al. 2011).

Distonie primarie focali o segmentali

A differenza delle forme generalizzate primarie, le distonie focali esordiscono nel 70% dei casi dopo i 40 anni d'età (con picchi nella quinta-sesta decade e prevalenza nel sesso femminile), interessando specifiche aree corporee, più frequentemente la muscolatura cranio-cervicale o degli arti superiori), isolatamente (forme "focali") o con qualsiasi combinazione (forme "multifocali" e "segmentali").

Nonostante l'assenza di un coinvolgimento muscolare generalizzato, queste forme possono risultare ugualmente assai invalidanti e non è infrequente la possibilità di una significativa progressione (Abbruzzese et al., 2008).

Epidemiologia e genetica – La prevalenza delle forme focali è assai maggiore rispetto alle distonie generalizzate e viene stimata pari a 60:100.000 nell'area britannica ed a 300:100.000 nella popolazione italiana al di sopra dei 50 anni d'età (Defazio et al. 2004).

Nonostante la lunga diatriba circa la possibilità che le distonie focali costituiscano forme nosografiche autonome, l'indirizzo attualmente prevalente è quello che distonie generalizzate e focali siano tra loro correlate. Il contributo genetico alle forme di distonia focale dell'adulto è ancora poco definito, ma sembra probabile l'esistenza di uno o più geni a trasmissione autosomica dominante (verosimile espressione di una mutazione comune a quella delle forme generalizzate).

Tuttavia il gene DYT1 è stato escluso nelle forme focali, mentre un *linkage* con altri cromosomi (DYT6 sul cromosoma 8; DYT17 sul cromosoma 18) è stato descritto solo in alcune famiglie. La comparsa spesso a carattere sporadico e la spiccata variabilità fenotipica degli aspetti clinici sarebbe legata più a fattori di rischio ambientale (ad esempio, i traumi) che genetici (Fletcher et al., 1991; Defazio et al., 1998).

È verosimile, tuttavia, che le principali forme di distonia focale dell'adulto condividano fattori eziologici e genetici comuni (Defazio et al., 2007). Le più frequenti forme di distonia focale sono elencate nella Tab. 7.

Distonie craniche – Il blefarospasmo esordisce spesso con aumentata frequenza dell'ammiccamento, per progredire verso la chiusura forzata (con caratteristiche cloniche o toniche) delle palpebre, conseguente alla contrazione involontaria del muscolo orbicolare dell'occhio, con possibile diffusione ai muscoli corrugatore del sopracciglio e frontale.

Può essere accentuato dall'esposizione alla luce intensa o al vento, dalle emozioni e dall'affaticamento e, spesso, si associa ad una sensazione di fastidio oculare (secchezza, corpo estraneo) che può anche precedere i fenomeni motori. Il disturbo può raggiungere un'intensità tale da causare una "cecità funzionale".

Frequentemente si associa alla *distonia oromandibolare*, consistente in smorfie, movimenti distonici di chiusura o apertura della bocca e protrusione della lingua, difficoltà nella masticazione e deglutizione, configurando una distonia segmentale cranica, nota con l'eponimo di *"sindrome di Meige".*

Disfonia spasmodica (distonia laringea) – È una distonia focale, che colpisce la muscolatura laringea, causando una peculiare alterazione della fonazione che dimostra, spesso, brusche interruzioni, con voce aspra, tremula o soffiata. Questi sintomi derivano da una riduzione della mobilità delle corde vocali, con eccessiva contrazione dei muscoli tiro-aritenoidei (disfonia in adduzione) o, più raramente, del muscolo cricoaritenoideo posteriore (disfonia in abduzione).

Distonia cervicale – Il torcicollo spasmodico rappresenta la più frequente forma focale e si presenta con contrazioni distoniche dei muscoli cervico-nucali e conseguenti anomalie della posizione del capo e del collo. La deviazione del capo può avvenire in qualsiasi piano dello spazio (torcicollo rotazionale, laterocollo, retrocollo, antecollo), a seconda dei muscoli coinvolti, ed assumere un aspetto "fisso", ma nella maggior parte dei casi le contrazioni involontarie appaiono intermittenti ("spasmodiche" o d'azione) ed irregolari, spesso con la contemporanea presenza di un tremore posturale del capo. Frequente è il dolore, anche d'intensità notevole, causato dalla contrazione muscolare e dall'artrosi cervicale secondaria.

Il torcicollo può essere transitoriamente alleviato ricorrendo a "gesti antagonisti" (ad esempio, toccarsi leggermente il viso), mentre può accentuarsi in situazioni ad elevato contenuto emozionale o durante specifiche attività motorie (camminare, scrivere). Sono state anche descritte transitorie remissioni spontanee, ma il decorso è solitamente cronico.

Distonia degli arti – Quadri distonici focali possono svilupparsi in relazione a specifiche attività motorie (distonie occupazionali).

La forma più nota è il *crampo dello scrivano*, caratterizzato da un'eccessiva tensione muscolare e da anomale posture della mano durante l'atto di scrivere (Sheehy e Marsden, 1982). Inizialmente compare un impaccio ed un rallentamento nella scrittura, progressivamente si manifestano vari atteggiamenti distonici della mano che rendono problematico l'uso della penna; la contrazione muscolare involontaria può diffondersi ai muscoli prossimali causando il sollevamento del gomito o della spalla. Solitamente non è presente dolore, mentre può riscontrarsi un tremore associato. Simili distonie d'azione compito-dipendenti si osservano non raramente in soggetti che per motivi professionali svolgono attività manuali specializzate (dattilografi, musicisti, sportivi).

Le distonie localizzate all'arto inferiore (frequenti come manifestazione d'esordio delle forme generalizzate) sono rare nell'adulto e spesso espressione sintomatica di quadri parkinsoniani.

Terapia – Il trattamento farmacologico per via generale si ispira agli stessi principi ricordati a proposito delle distonie idiopatiche generalizzate.

L'approccio farmacologico con neurolettici, tetrabenazina, baclofen, benzodiazepine, levodopa e dopamino-agonisti è per lo più insoddisfacente ed i risultati migliori si ottengono con l'impiego di farmaci anticolinergici ad elevato dosaggio (Fahn e Marsden, 1987). Solo una limitata percentuale di soggetti, tuttavia, trae beneficio o è in grado di sopportare questo tipo di terapia.

Gli approcci chirurgici periferici (miectomie, rizotomie, denervazioni selettive) già utilizzati in passato, sono attualmente poco praticati, sia per la ridotta efficacia che per l'elevata incidenza di effetti collaterali.

Il trattamento delle distonie focali è stato rivoluzionato dallo sviluppo della terapia con iniezioni locali di tossina botulinica. Si tratta di una potente neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum* (dei 7 sierotipi antigenici identificati, viene generalmente utilizzato il tipo A e, più recentemente, il tipo B) che si lega alle terminazioni presinaptiche a livello della giunzione neuromuscolare, inibendo per mesi la liberazione di acetilcolina e provocando una transitoria paralisi muscolare da denervazione chimica con atrofia reversibile.

Quest'azione neurotossica è sfruttata a scopo terapeutico mediante infiltrazioni muscolari locale in dosi adeguate. I risultati migliori (Berardelli et al. 1997; Balash e Giladi, 2004) sono ottenibili nel blefarospasmo, ove più del 90 % dei soggetti presentano un marcato miglioramento che si protrae mediamente per 2-4 mesi dopo ciascuna iniezione, con infrequenti e transitori effetti collaterali (ptosi palpebrale).

Il trattamento è notevolmente efficace anche in altre forme di distonia focale (cervicale, laringea in adduzione e, in misura minore, oromandibolare e degli arti). L'infiltrazione locale con tossina botulinica A è da considerarsi attualmente il trattamento di elezione per le principali distonie focali. Anche per alcune forme di distonia focale/segmentale (in particolare, la distonia cervicale) sono descritti risultati incoraggianti con la stimolazione cerebrale profonda pallidale (Albanese et al., 2011).

Distonie primarie 'plus'

In questo gruppo va principalmente annoverata la "*distonia levodopa-responsiva*", originariamente de-

scritta da Segawa et al. (1976), che rappresenta circa il 5-10% delle forme distoniche ad esordio infantile o giovanile (6-16 anni).

Questa forma (DYT5/DYT14), nota come malattia di Segawa, prevale nel sesso femminile (M:F = 1:4), è autosomica dominante con penetranza incompleta e dipende da mutazioni puntiformi di GCH1, gene che codifica per l'enzima GTP-cicloidrolasi 1, tappa limitante della formazione di tetraidrobiopterina, cofattore della biosintesi di dopamina.

Un'altra forma di distonia levodopa responsiva del tutto simile, ma autosomica recessiva (DYT5b), dipende da mutazioni di TH, gene che codifica per l'enzima tirosina β-idrossilasi (Tab. 8).

Si tratta di una distonia progressiva con iniziale e prevalente interessamento degli arti inferiori, responsabile di disturbi della deambulazione e di instabilità posturale con tendenza alle cadute. L'esordio, tuttavia, può essere atipico e nel 70 % dei casi esistono evidenti fluttuazioni diurne e si associano lievi segni parkinsoniani (rigidità con troclea dentata, amimia, bradicinesia, tremore posturale); possibili le manifestazioni distoniche focali e l'iperreflessia profonda.

L'importanza del riconoscimento di questo quadro clinico risiede nella drammatica risposta terapeutica al trattamento farmacologico con levodopa a basso dosaggio (100-300 mg/die), che determina una pressoché completa remissione del quadro clinico senza sviluppo nel tempo di fluttuazioni o discinesie (Nygaard et al., 1988). In considerazione di questo fatto è opportuno un tentativo terapeutico con levodopa in tutti i casi di distonia idiopatica ad esordio infantile.

Occorre infine ricordare la "*distonia mioclonica*", rara forma clinica caratterizzata dall'associazione di movimenti distonici, lenti e protratti, con "scatti" costituiti da contrazioni miocloniche. Si presenta in forma sporadica o ereditaria autosomica dominante come DYT11 a esordio infantile (mutazioni di SGCE, ε-sarcoglicano) e DYT15 (mutazioni in18p11) con distonia-mioclonie agli arti superiori/tronco e talora peculiare soppressione da alcol (Quinn e Marsden, 1984).

Distonie e Discinesie primarie parossistiche

Sono rare sindromi geneticamente e clinicamente eterogenee, sporadiche ma più spesso a trasmissione autosomica dominante, caratterizzate da brevi episodi accessuali ricorrenti di movimenti involontari con caratteristiche intermedie tra distonia, corea e atetosi, che ne giustificano un più generico inquadramento come "discinesie parossistiche".

Queste sindromi pongono problemi di diagnosi differenziale e di sovrapposizione nosografica con certe forme di epilessia e specifici disturbi del sonno.

La classificazione delle forme parossistiche si basa sulla durata degli attacchi (breve, intermedia, lunga) e sulla presenza o meno di specifici eventi scatenanti, in particolare il movimento volontario (chinesigeniche, non chinesigeniche) (Lance, 1977; Bhatia, 1999) (Tab. 8).

Discinesie parossistiche chinesigeniche (PKD) – Rappresentano le forme più frequenti e sono caratterizzate da attacchi parossistici di coreo-atetosi o distonia, uni- o bilaterali, scatenati da movimenti volontari rapidi o da reazioni di soprassalto (raramente anche dall'iperventilazione), di durata breve e sempre inferiore a 5 minuti (per lo più pochi secondi).

Gli attacchi, talora preceduti da vaghe sensazioni parestesiche, possono essere d'intensità tale da provocare caduta a terra senza perdita di coscienza, sono seguiti solitamente da un intervallo libero e possono ripetersi con frequenza variabile (fino a 100 al giorno).

Nonostante l'usuale assenza di alterazioni EEG intercritiche, la drammatica risposta al trattamento con farmaci antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, valproato) ha fatto ipotizzare possibili legami eziopatogenetici con l'epilessia; tuttavia, attualmente queste forme sono attribuite ad un'alterazione dei canali ionici per il sodio.

Si tratta di forme idiopatiche ad eziologia sconosciuta, spesso con familiarità di tipo autosomico dominante, con esordio nell'infanzia o adolescenza e netta prevalenza maschile (M:F = 4:1).

Studi genetici hanno evidenziato un *cluster* di geni sul cromosoma 16 (variamente etichettati: EKD1, EKD2, EKD3; DYT10 o PKD; DYT19 o PKD2) nella regione ove è localizzato anche *PRRT2* (16p11.2), gene responsabile delle "convulsioni infantili e coreo-atetosi parossistiche" (Valente et al., 2000; v. Tab. 8).

Accanto alle forme idiopatiche, sono stati descritti casi di discinesie parossistiche chinesigeniche di origine sintomatica (sclerosi multipla, traumi cranici, encefalopatie perinatali, calcificazioni dei gangli della base, turbe endocrino-metaboliche) (Bhatia, 1999; Vidailhet, 2000).

Discinesie parossistiche non-chinesigeniche (PNKD) – Si manifestano con attacchi caratterizzati da una combinazione di posture distoniche, corea e ballismo (uni- o bilaterali, focali o generalizzate).

Semeiologicamente simili alle precedenti, si distinguono per alcuni aspetti clinici: la durata degli attacchi è maggiore (10 minuti-4 ore) con effetti assai più invalidanti, ma la frequenza è limitata (non più di tre attacchi al giorno, spesso con lunghi periodi liberi) ed il ruolo scatenante non è svolto dal movimento, ma da altri fattori (stress, fatica, assunzione di alcol o caffè). Solitamente non rispondono positivamente ai farmaci antiepilettici, con parziale eccezione per il clonazepam ed il gabapentin.

Sono forme familiari autosomiche dominanti ad alta penetranza (meno frequenti i casi sporadici), con esordio nell'infanzia o adolescenza e netta prevalenza maschile (M:F = 4:1,4).

In alcune famiglie il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 2q31-35 (DYT8 o PNKD1: malattia di Mount-Reback; DYT20 o PNKD2) suggerendo una totale diversità genetica rispetto alle forme chinesigeniche. Anche le PNKD possono raramente riconoscere un'origine sintomatica (sclerosi multipla, encefalopatie perinatali).

Discinesia parossistica indotta dall'esercizio (PED) – Descritta da Lance (1977) e causata da mutazioni di *SLC2A1,* codificante per GLUT1 (trasportatore di glucosio 1), si manifesta con attacchi coreo-atetosici (DYT9) o distonici (DYT18) di 5'-30' indotti dall'esercizio fisico prolungato (camminare, correre) con prevalente interessamento degli arti impegnati (specie quelli inferiori).

Possono coesistere crisi atassiche, turbe cognitive e crisi epilettiche scarsamente sensibili all'acetazolamide e ai farmaci antiepilettici.

Diagnosi differenziale – Le discinesie parossistiche devono essere distinte principalmente da certe forme di epilessia frontale (Provini et al., 1999), dalle forme psicogene e dalle "atassie episodiche familiari".

Una condizione clinica particolare è rappresentata dalla c.d. *distonia parossistica notturna ipnogenica*, costituita da ripetuti attacchi di movimenti involontari (prevalentemente distonici, ma anche coreo-atetosici) che si verificano con durata variabile (breve: 15-45 secondi, protratta: 2-50 minuti) durante il sonno desincronizzato, spesso risvegliando il soggetto. Descritta in forma sporadica (Lugaresi e Cirignotta, 1981) e familiare (Lee et al., 1985) questa condizione ha sollevato discussioni circa il suo preciso inquadramento nosografico e la possibile origine epilettica.

Distonie in corso di patologie eredo-degenerative

Le diverse forme sono elencate nella Tab. 7. I principali aspetti clinici delle distonie in corso di malattie neurologiche con degenerazione primaria sono già stati descritti (paralisi sopranucleare progressiva, corea di Huntington, calcificazione dei gangli della base, morbo di Wilson).

Distonie sintomatiche

Circa un terzo dei distonici presenta sindromi distoniche generalizzate o focali che sono espressione sintomatica di numerose condizioni legate a malattie metaboliche o a cause specifiche (Tab. 7).

Nelle forme sintomatiche, si associano solitamente altre turbe neurologiche quali spasticità o segni piramidali, atassia, compromissione del trofismo muscolare, alterazioni retiniche, turbe dell'oculomozione, demenza ed epilessia, assenti nelle forme idiopatiche.

Tra le malattie metaboliche in cui possono manifestarsi sintomi distonici occorre ricordare: a) le *gangliosidosi GM1-GM2*, b) la *sindrome di Lesch-Nyhan*, c) l'*omocistinuria* e d) la *lipidosi distonica giovanile* (v. 2° Vol., Cap. 47 Malattie metaboliche genetiche).

La distonia è presente in circa 2/3 dei casi di *sindrome di Leigh*, encefalomielite necrosante subacuta ad esordio infantile con alterazioni spongiotiche nei gangli della base, che si ritiene possibile espressione di un'alterazione della catena respiratoria, del coenzima Q e della piruvato-deidrogenasi. Questa malattia è riferita a mutazioni mitocondriali eterogenee. Sono stati descritti alcuni casi familiari con reperti TC di ipodensità bilaterali dello striato, tentativamente inquadrati come una variante clinica della sindrome di Leigh (Marsden et al., 1986).

Sindromi distoniche sintomatiche si riscontrano, inoltre, in rapporto ad encefalopatie perinatali (anossia ed ittero nucleare) spesso in associazione ad altri disturbi neurologici quali rigidità, spasticità, ritardo mentale.

Lesioni cerebrali focali possono essere responsabili dell'insorgenza di quadri distonici, per lo più in corso di lesioni ischemiche (putamen, talamo, caudato), ma anche neoplastiche, traumatiche e demielinizzanti.

L'emidistonia, in particolare, riconosce quasi sempre un'origine sintomatica e nel 75 % dei casi esiste una storia di precedente emiparesi o un reperto TC o RM di una lesione controlaterale dei gangli della base (Marsden et al., 1985).

Va sottolineato, tuttavia, che le cause più frequenti di distonia sintomatica sono farmaco-dipendenti, essendo rappresentate dal trattamento acuto o cronico con neurolettici o con levodopa a lungo termine

Sindromi tremorigene

Il tremore costituisce un sintomo di numerose condizioni neurologiche (v. 1° Vol., Cap. 2 Funzione Motoria, Tab. 9). Può essere riscontrato frequentemente nelle patologie eredo-degenerative, ma anche in condizioni acquisite (infiammatorie, dismetaboliche) o per cause tossiche e iatrogene (Deuschl et al., 1998).

La presenza di un tremore isolato, senza altri segni neurologici maggiori, può raramente riscontrarsi come espressione sintomatica di lesioni a carico del tron-

co encefalico o dei gangli della base (Vidailhet et al., 1998).

In particolare, lesioni troncali con coinvolgimento delle connessioni rubrocerebellari possono determinare l'insorgenza di un tremore irregolare (4.5 Hz), presente a riposo ed in condizioni cinetiche, parzialmente sensibile alla levodopa ("tremore di Holmes"). Tuttavia, la condizione clinica più frequente e clinicamente rilevante è rappresentata dal tremore essenziale.

Tremore essenziale

Spesso impropriamente etichettato come *benigno*, *familiare* o *senile*, il tremore essenziale può essere considerato il più frequente disturbo del movimento, con prevalenza al di sopra dei 40 anni compresa fra 0,4-3,9%.

L'incidenza è superiore a 600:100.000 e aumenta con l'età, anche se il tremore può esordire prima dei 40 anni in circa il 50% dei casi (Louis, 2005).

Anche se le neuroimmagini non documentano grossolane alterazioni strutturali, il tremore essenziale è ritenuto espressione di un'alterazione funzionale di circuiti cerebellari. Gli studi neuropatologici hanno evidenziato alterazioni dei nuclei dentati e delle cellule di Purkinje, ma anche la presenza di corpi di Lewy (Louis et al., 2010).

La frequente familiarità ha suggerito una possibile trasmissione autosomica dominante con penetranza elevata e pressoché completa all'età di 65 anni (Deng et al., 2007), portando ad identificare 5 possibili forme: 1) ETM1 (*DRD3,* 3q13.31, DA-recettore D3); 2) ETM2 (?, 2p25-p22); 3) ETM3 (?, 6p23); 4) ETM4 (FUS, 16p11); 5) ETM5 (*TENM4,* 11q14, teneurina 4).

In una popolazione italiana, tuttavia, il *linkage* con i loci di ETM1 (3q13.31) e ETM2 (2p25-p22) non è stato confermato (Pigullo et al., 2001).

Sintomatologia – Il tremore si manifesta prevalentemente alle mani (per lo più bilateralmente) durante l'esecuzione di movimenti volontari finalizzati (scrivere, bere, manipolare un oggetto, etc.) con frequenza tra 4-12 Hz, ma può riscontrarsi anche nel mantenimento di una postura o a riposo.

L'intensità del tremore e la conseguente disabilità sono molto variabili. Il tremore può interessare isolatamente o in associazione anche la muscolatura cranica, in particolare il capo (orizzontale o "di negazione" nel 75% dei casi), meno frequentemente la voce, la lingua, il palato o il tronco e gli arti inferiori (Louis, 2005). Oltre all'età, è accentuato dalle emozioni, dalle variazioni termiche e dallo stato emozionale.

Il tremore essenziale è caratterizzato da una lenta, seppur variabile, progressione che si traduce clinicamente con un aumento di ampiezza, una riduzione di frequenza ed una distribuzione corporea più estesa, tale da determinare una rilevante disabilità fisica, psicologica e sociale. Inoltre, può associarsi ad instabilità posturale, modesti deficit cognitivi ed alterazioni dell'olfatto; tali osservazioni suggeriscono che il tremore essenziale non costituisce una condizione monosintomatica.

Diagnosi – Si basa su precisi criteri clinici (Deuschl et al., 1998), ma va ricordato che il tremore essenziale non infrequentemente è confuso con la forma tremorigena della malattia di Parkinson: in realtà, la distinzione può essere difficile solo nei casi in cui le due forme morbose coesistono, o quando è presente una rilevante componente posturale del tremore parkinsoniano.

Nei casi di difficile diagnosi differenziale, il DAT-Scan dimostra un captazione presinaptica di tracciante normale nel tremore essenziale, e ridotto nella malattia di Parkinson. Un problema diagnostico differenziale è rappresentato, inoltre, dalle forme di tremore del capo che accompagnano la distonia cervicale ('tremore distonico'). Esistono, infine, alcune varianti cliniche a cui è riconosciuta una indipendenza nosografica (tremore ortostatico, tremore isolato del mento, tremore primario della scrittura).

Terapia – Si basa su alcuni farmaci potenzialmente in grado di esercitare un effetto antitremorigeno, quali i beta-bloccanti (propranololo: 120-240 mg p.o./die), il primidone (240-600 mg p.o./die), il fenobarbitone (100-200 mg p.o./die) ed il gabapentin (900-1200 mg p.o./die). L'effetto terapeutico, tuttavia, è incostante e di modesta entità.

Occorre ricordare che esiste un sottogruppo di soggetti con una spiccata sensibilità all'effetto benefico dell'alcol sul tremore (con possibile rischio di etilismo secondario). Le forme di particolare gravità possono essere affrontate con il ricorso alla chirurgia stereotassica funzionale (stimolazione cerebrale profonda del nucleo ventrale intermedio del talamo).

SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

La classificazione dei tic semplici o complessi contempla forme idiopatiche e forme secondarie (v. 1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria, Tab. 12), ma fra tutte, quella più frequente è rappresentata dalla sindrome di Gilles de la Tourette (1885), diffusamente riferita come "*Tourette's syndrome*", o come "sindrome dei tic multipli".

Si tratta di un disturbo dello sviluppo neuropsichico, potenzialmente assai disabilitante, definito dalla combinazione di tic multipli motori e vocali, con frequenza plurigiornaliera, durata superiore ad un anno ed esordio prima dei 18 anni d'età (Kurlan, 2010). La prevalenza è stata stimata tra 0,3 e 1%, ma il dato risulta incerto perché molti soggetti sfuggono all'attenzione medica

(Bloch et al., 2011). Il sesso maschile è colpito 3-4 volte più frequentemente di quello femminile (Robertson, 2000; Jankovic, 2001).

Eziopatogenesi – È sostanzialmente sconosciuta. La natura familiare di questa condizione è stata suggerita dal riscontro di un'elevata incidenza di familiari affetti; tuttavia, l'ipotesi di un'ereditarietà autosomico dominante (con penetranza legata al sesso) non ha ricevuto conferme. Studi recenti hanno postulato l'esistenza di specifici fattori genetici di rischio in comune con altri disturbi cogniivo-comportamentali e psichici (autismo, schizofrenia, Bloch et al., 2011).

Numerose evidenze suggeriscono che i gangli della base (in particolare, lo striato) siano sede della patologia che sottende la sindrome di Gilles de la Tourette. È stata dimostrata una riduzione volumetrica del caudato e del putamen (Peterson et al., 2003) e gli studi funzionali hanno dimostrato che l'attività dei circuiti prefrontali è correlata alla frequenza e intensità dei tic.

È stato ipotizzato che tali alterazioni dipendano da un disturbo dello sviluppo d'interneuroni (secondario a diversi meccanismi), associato a un'iperfunzione dopaminergica (Bloch et al., 2011).

È verosimile che l'interazione tra fattori genetici e non genetici (stress materno, ipertermia, infezioni) svolga un ruolo rilevante. In particolare, l'osservazione che esacerbazioni dei sintomi della sindrome di Gilles de la Tourette correlavano con precedenti infezioni da streptococco A β-emolitico e con la presenza di anticorpi antineuronali ha suggerito una genesi immunomediata. Tuttavia i rapporti tra la sindrome ed i disturbi autoimmuni neuropsichiatrici dell'età pediatrica associati ad infezioni streptococciche (PANDAS) rimangono al momento assai incerti (Brilot et al., 2011).

Sintomatologia – Esordisce nell'infanzia o adolescenza con tic motori che interessano il settore cranico, che precedono anche di parecchi anni la comparsa di tic vocali.

Il quadro clinico conclamato può essere largamente eterogeneo con produzione di tic motori, gestuali e vocali (semplici o complessi) che possono imitare pressoché qualsiasi movimento o espressione umana; la *coprolalia* (emissione di espressioni oscene o insulti), ritenuta la manifestazione più tipica, è in realtà presente solo nel 50% dei casi. Al contrario, la grande maggioranza dei malati presenta altri disturbi neuropsichiatrici quali deficit di attenzione con iperattività (ADHD), disturbo ossessivo-compulsivo, deficit di apprendimento, disturbi depressivi e d'ansia e manifestazioni autolesive. Tali disturbi associati rappresentano spesso il principale problema sociale e gestionale (Jancovic e Kurlan, 2011).

I tic sono spesso preceduti da impulsi o sensazioni premonitorie che risultano alleviate dall'emissione dei tic stessi; la presenza di queste "sensazioni premonitrici" ha fatto ipotizzare che la sindrome di Gilles de la Tourette possa costituire un disturbo sensori-motorio.

I soggetti giovani riescono a sopprimere transitoriamente i tic, ma ciò si associa per lo più a un incremento dello stress e della fatica mentale.

Il decorso della sindrome è cronico e caratterizzato dalla spiccata variabilità delle manifestazioni ticcose e dalla tendenza ciclica a periodiche remissioni e riacerbazioni. Circa un terzo dei soggetti può presentare una remissione pressoché completa all'epoca della pubertà, ma in almeno un terzo dei casi i disturbi si protraggono per tutta la vita senza attenuazione.

Terapia – In considerazione dell'incertezze etiopatogenetiche, il trattamento farmacologico è puramente sintomatico e basato sulla utilizzazione di antagonisti della dopamina (aloperidolo, fenotiazine, pimozide).

Poiché il loro impiego non è privo di possibili complicanze (parkinsonismo, discinesie tardive, disturbi metabolici), considerando l'età giovanile ed il decorso cronico si preferiscono gli antipsicotici "atipici" a quelli classici, mentre nelle forme iniziali o lievi si può fare utilizzare la terapia comportamentale, o approcci farmacologici diversi (clonidina, clonazepam, tossina botulinica). Da segnalare iniziali studi sperimentali sull'impiego della stimolazione cerebrale profonda.

SINDROMI DA ACCUMULO INTRACEREBRALE DI METALLI

Neurodegenerazione con accumulo intracerebrale di ferro (NBIA)

Sotto questa denominazione si comprende un gruppo di malattie neurodegenerative a decorso progressivo caratterizzate da disturbi extrapiramidali del movimento, decadimento intellettivo, e tipico deposito di ferro nei gangli della base e nei nuclei mesencefalici (Gregory et al., 2009).

Neurodegenerazione associata a deficit di pantotenato-chinasi" (NBIA1, PKAN) – È la forma più nota, e come entità nosografica è stata originariamente descritta nel 1922 da Hallervorden e Spatz. Comprende casi familiari a trasmissione autosomica recessiva, nel 70% circa dei casi associati dei casi associati a mutazioni di *PANK2* (20p13, pantotenato chinasi-2), che regola la biosintesi del coenzima A. Nelle forme tipiche, le manifestazioni cliniche iniziano in modo subdolo nell'infanzia (di solito prima dei 6 anni) con deficit dell'apprendimento e turbe comportamentali, seguiti da alterazione della deambulazione e dell'articolazione della parola. Compaiono successivamente distonia (cranio-cervicale), rigidità, tremore, segni piramidali,

e decadimento intellettuale. La combinazione di distonia, rigidità e spasticità rende ragione della grave e progressiva immobilizzazione (specie degli arti inferiori) che caratterizza questa condizione.

Il decorso, seppur non uniforme, è progressivo (eventualmente complicato da manifestazioni epilettiche, retinite pigmentosa ed atrofia ottica) e conduce entro 15 anni alla perdita totale dell'autonomia ed invariabilmente all'exitus. Esistono, tuttavia, forme atipiche, ad esordio più tardivo, con una sostanziale eterogeneità genetica e fenotipica e progressione più lenta.

Il quadro neuropatologico evidenzia alterazioni, spesso bilaterali e simmetriche, del globo pallido e della SNr con perdita di neuroni e di assoni mielinici, gliosi e rigonfiamenti assonali (corpi sferoidi) a tipo distrofia neuroassonale.

La patogenesi è sconosciuta; sono state ipotizzate alterazioni enzimatiche (perossidazione lipidica) e del metabolismo del ferro, supportate dal frequente riscontro RM in T2 di un'ipointensità nel pallido con una piccola zona d'iperintensità da accumulo di ferro, che configura il patognomonico "segno dell'occhio di tigre" (v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia). La terapia è puramente sintomatica (dopaminergici, baclofene, tossina botulinica) e palliativa; il trattamento chelante del ferro non ha fornito ad oggi risultati univoci, ma sembra in grado di parzialmente stabilizzare l'evoluzione di malattia (Abbruzzese et al., 2011; Cossu et al., 2014); alcuni casi sono stati trattati con la stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno.

Altre forme di NBIA – Sono rappresentate da:

- NBIA2A (mutazioni di *PLA2G6,* 22q13.1, codificante per la fosfolipasi A2), distrofia neuroassonale caratterizzata da un quadro di distonia-parkinsonismo ad esordio infantile (INAD, m. di Seitelberger) o adulto (NAD);
- NBIA3 o neuroferritinopatia (AD, mutazioni di *FTL,* 19q13, codificante la catena leggera della ferritina);
- aceruloplasminemia (AR, mutazioni di CP, 3q24-q25) (Gregory et al., 2009).

Malattia di Wilson

Descritta da Kinnier Wilson come "*degenerazione epato-lenticolare progressiva*" (Wilson, 1912) è una malattia ereditaria autosomoca recessiva del metabolismo del rame che si manifesta con disturbi epatici e neurologici (principalmente del sistema extrapiramidale) ed è sensibile al trattamento farmacologico, in assenza del quale è inevitabile la progressione del quadro clinico fino al decesso.

Epidemiologia e genetica – La malattia è ubiquitaria, con prevalenza nei soggetti omozigoti pari a circa 1-3:100.000, mentre la prevalenza negli eterozigoti (portatori di un solo gene della malattia ed in cui non compaiono i segni clinici) è pari a l'1,1% circa in ogni tipo di popolazione etnica.

L'età d'insorgenza varia da 6-45 anni, ma nella maggioranza dei casi coincide con l'adolescenza o l'età giovanile.

Il gene mutato *ATP7B* (13q14.3) responsabile della malattia codifica per l'ATPasi di trasporto del Cu^{2+} transmembrana, di cui sono state descritte circa 300 differenti mutazioni.

Di conseguenza, la distribuzione genotipica della malattia è complessa e la maggioranza dei malati sono "eterozigoti composti" con due differenti mutazioni (Ala et al., 2007).

Patogenesi – La malattia è causata da un difetto nell'escrezione biliare del rame che, essendo normale l'assorbimento intestinale, determina un bilancio positivo di questo metallo con aumento del rame libero circolante e conseguente accumulo nel fegato (con progressivo danno epatico) e successivamente in altri organi (encefalo, cornea, rene, apparato osteo-articolare). La ridotta escrezione biliare del rame si accompagna pressochè costantemente ad un'insufficiente trasporto del metallo da parte della ceruloplasmina[1], glicoproteina plasmatica chelante il rame spesso carente nella malattia, e ad un'aumentata escrezione urinaria di rame.

L'accumulo di rame negli epatociti, secondario all'alterata funzione dell'ATP7B, determina un danno mitocondriale che attraverso un danno ossidativo con formazione di radicali liberi (promosso dal rame attraverso reazioni di Fenton) causa dapprima steatosi e successivamente necrosi epatocellulare.

La patogenesi delle manifestazioni neurologiche è meno chiara. Si ipotizza un danno secondario all'accumulo extracellulare di rame, mediato dall'incremento dello stress ossidativo e dalla compromissione di specifici enzimi (dopamina β-idrossilasi, superossido-dismutasi, Ala et al., 2007).

Pur essendo indubbia la dipendenza della malattia dall'alterazione del metabolismo del rame, è importante sottolineare che la correlazione tra gli aspetti clinici ed i reperti patologici (epatici e cerebrali) e bioumorali è tutt'altro che lineare.

Neuropatologia – Uno dei danni primari riguarda il rene con degenerazione delle cellule dell'epitelio tubulare e depositi di rame nel citoplasma. Le alterazioni epatiche compaiono anche molti anni prima che l'azione tossica del rame si manifesti in altri distretti. L'iniziale steatosi epatica può progredire in una

[1] Il nome deriva dal colore intensamenìte blu-viola che nella gel-elettroforesi la proteina assume in presenza di Cu^{2+}.

forma di cirrosi mista (micro e macronodulare), cui corrisponde clinicamente un quadro clinico di epatite (acuta, subacuta o cronica) che può costituire anche causa di morte.

Il deposito di rame a livello cerebrale è ubiquitario, ma le alterazioni secondarie si rilevano nei gangli della base, in particolare nel cosiddetto n. lenticolare (complesso putamen-globo pallido), sotto forma di rammollimento, atrofia con allargamento ventricolare, pigmentazione e degenerazione cistica. Le alterazioni, tuttavia, possono riguardare anche la sostanza bianca, il cervelletto ed il tronco encefalico.

Gli aspetti istopatologici prevalenti sono rappresentati da demielinizzazione e gliosi astrocitaria con presenza di cellule di Opalski, astrociti protoplasmatici degeneranti di grandi dimensioni contenenti inclusioni citoplasmatiche PAS-positive.

Sintomatologia – Il quadro clinico può essere estremamente eterogeneo ed anche le modalità d'esordio sono assai variabili: accanto alla classica presentazione acuta con insufficienza epatica ed emolisi possono osservarsi presentazioni croniche con sintomi epatici o con sintomi neurologici e psichiatrici. Assai raramente la malattia esordisce con disturbi osteoarticolari, oftalmologici, cardiologici.

I sintomi epatici esordiscono precocemente (8-16 anni, con predominanza femminile) e sono costituiti da ittero, vomito, ipostenia e faticabilità, associati ad alterazione delle prove di funzionalità epatica (aumento della bilirubina diretta). L'esordio può essere talora fulminante, con grave anemia emolitica e scompenso renale acuto, altrimenti l'insufficienza epatica può assumere un decorso progressivo, e se non trattata, progredire insidiosamente fino alla cirrosi, a cui possono associarsi splenomegalia, ipertensione portale ed ascite. Tutti i giovani malati con epatopatia cronica inspiegata dovrebbero essere valutati per la malattia di Wilson.

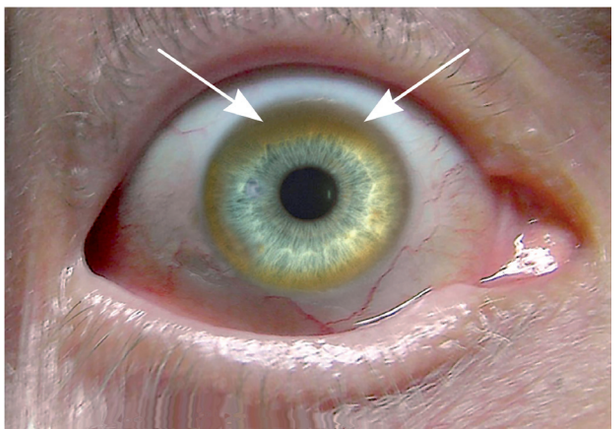


Fig. 8. Anello corneale di Kayser-Fleischer in un soggetto affetto da m. di Wilson.

I sintomi neurologici esordiscono più tardivamente (40-50% dei casi solitamente tra i 20 e 30 anni, con predominanza maschile) e, seppur assai proteiformi, riguardano principalmente la funzione motoria.

Possono assumere l'aspetto di una sindrome rigido-acinetica "parkinsoniana" con bradicinesia, ipomimia, disartria, ipofonia, scialorrea, micrografia, raramente tremore di riposo, oppure di una sindrome "cerebellare" con atassia e tremore d'azione ed anche posturale a scosse ampie e lente "a battito d'ala" o *flapping tremor* (da asterixis), documentabile nel mantenimento in abduzione degli arti superiori estesi.

La disartria con parola monotona, scandita o esplosiva è uno dei sintomi più frequenti e precoci, e spesso si associa ad una distonia della muscolatura facciale e laringea responsabile di alcuni fenomeni caratteristici, quali l'impossibilità a fischiare o a sollevare il palato molle, la limitazione dei movimenti linguali, il "riso sardonico" e lo "stridor" inspiratorio. La disartria può evolvere verso una completa anartria ed associarsi a disfagia e scialorrea d'entità tale da richiedere l'alimentazione per mezzo di sondino naso-gastrico.

Possono essere presenti movimenti involontari distonici ed anche coreo-atetosici agli arti, accentuati o scatenati dai movimenti volontari e responsabili della compromissione dell'andatura.

La rigidità, prevalentemente assiale e spesso asimmetrica, può accentuarsi conferendo al malato particolari atteggiamenti statuari ("pose ginniche" di De Lisi).

Le manifestazioni neurologiche sono spesso precedute da alterazioni cognitivo-comportamentali e calo del rendimento scolastico.

Successivamente insorgono quasi sempre turbe psichiche (stato ansioso e ossessivo-fobico, sintomi maniaco-depressivi o paranoidi), del comportamento (impulsività, aggressività, alcolismo) e segni di deterioramento mentale (turbe mnesiche, difficoltà alla concentrazione, confusione mentale).

Oltre alle già ricordate manifestazioni epatiche ed ematologiche sono possibili: alterazioni renali (calcolosi da inadeguata acidificazione delle urine secondaria al danno tubulare, sindrome di Fanconi), alterazioni scheletriche (artralgie da osteoporosi ed osteomalacia), anomalie cardiache.

Un importante e suggestivo segno di malattia, anche se non patognomonico, è rappresentato dal riscontro dell'*anello corneale di Kayser-Fleischer*, riscontrabile nel 90% circa dei casi con sintomatologia neurologica e nel 50-60% dei malati con colestasi o cirrosi biliare primaria o criptogenica. Causato da depositi di rame sulla membrana corneale interna di Descemet (esile strato di collagene VIII), nelle fasi iniziali può essere documentato solo mediante esplorazione con lampada a fessura, successivamente si rende evidente ad occhio

nudo come crescente corneale superiore al confine con la sclera, e poi come sottile corona circolare periferica di color giallo-ocra (Fig. 8).

Diagnosi – Si basa sulla combinazione di dati clinici e di laboratorio (Roberts e Schilsky, 2008). A causa della spiccata variabilità di presentazione, il sospetto diagnostico deve porsi in numerose condizioni neurologiche caratterizzate da disturbi del movimento, oltre nei giovani con epatopatia cronica, essendo la malattia di Wilson adeguatamente trattabile ed identificabile attraverso un'accurata indagine anamnestica familiare ed un accurato *screening* bioumorale. Oltre alla ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer, i possibili reperti probatori sono costituiti da:

- ipoceruloplasminemia < 20 mg/dL nel 96% dei casi;
- cupruria/24 ore > 1.600 µg sotto carico orale di D-penicillamina (500 mg p.o.x2, distanziate di 12 h);
- aumento della concentrazione del rame in prelievi bioptici epatici (> 250 µg/g) con presenza di anomalie istologiche;
- difettosa incorporazione del rame marcato con radioisotopo.

Va comunque precisato che il riscontro di un aumento della cupremia (>10µg/dL) e della cupruria delle 24 ore (>100µg/dL) può spesso mancare, e che esistono forme della m. di Wilson caratterizzate da bassi livelli ematici di rame e di ceruloplasmina con assenza dell'anello corneale ed in cui la concentrazione epatica del rame può essere bassa o elevata.

Nel 60% dei soggetti sintomatici la RM documenta la presenza di ipointensità nel putamen e pallido, nel talamo e nel cervelletto associate ad atrofia corticale, dilatazione ventricolare ed atrofia del mesencefalo e del ponte, ove si può osservare il tipico segno del "panda gigante" (*double panda sign,* v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia).

Le alterazioni EEG e dei potenziali evocati, talora presenti, sono del tutto aspecifiche. Accertata la diagnosi, è importante sottoporre ad una adeguata valutazione gli altri membri probandi della famiglia.

Terapia – Si basa sulla rimozione del rame in eccesso a livello encefalico ed epatico mediante farmaci chelanti, cruciale per ottenere una regressione della sintomatologia neurologica ed epatica, e sull'inibizione dell'assorbimento intestinale del rame mediante sodio disolfuro p.o. (Na_2S) o sali di zinco (50 mg p.o. x 3/die nel bambino, x2 nell'adulto). Recentemente è stato introdotto anche l'*ammonio tetratiomolibdato*, attualmente in fase sperimentale in USA e Canada (Brewer et al., 2003; Alvarez et al., 2010).

Il chelante tradizionale è la *D-penicillamina* (1000-1500 mg p.o./die in 2-4 dosi frazionate a stomaco vuoto) in associazione a piridossina (vit. B6), controllando che la cupruria non scenda al di sotto di 200 µg/die. In assenza di effetti collaterali, la terapia deve essere continuata indefinitamente e consente ai malati di condurre una vita pressoché normale, senza la necessità di ricorrere a gravi restrizioni dietetiche, anche se sono tassativamente vietati gli alimenti ricchi di rame, quali fegato, funghi, crostacei, frutta secca, cioccolato.

La terapia con penicillamina può causare un iniziale peggioramento, e richiedere un'attesa di 3-6 mesi prima che si manifestino benefici clinici. Nel 10-20% dei soggetti, tuttavia, insorgono effetti avversi tossico-immunologici precoci (reazioni allergiche con febbre, eritema, leucopenia, proteinuria) o tardivi (dermatopatie, nefrite da immunocomplessi, sindrome di Goodpasture, trombocitopenia, miastenia, lupus eritematoso sistemico), che richiedono la sospensione del farmaco.

I soggetti intolleranti o non responsivi al trattamento con penicillamina possono essere trattati con altri chelanti, fra cui la *trientina 2HCl* (trietilenetetramina, 750-1.500 mg/die in 2-3 dosi frazionate), dotata di efficacia pari a quella della penicillamina ma con minori effetti collaterali (Walshe, 1982). In generale, la terapia chelante è assai efficace nella maggioranza dei casi; nei malati con esordio fulminante, o decorso rapidamente progressivo e resistenza alle terapie farmacologiche, il trapianto di fegato costituisce l'unico provvedimento terapeutico possibile.

Riferimenti bibliografici

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., et al. (2003). "Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study." Arch Neurol 60(3): 387-92.

Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., et al. (2005b). "Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study." Ann Neurol 58(5): 773-6.

Aarsland, D., Zaccai, J. and Brayne, C. (2005a). "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease." Mov Disord 20(10): 1255-63.

Abbruzzese, G. and Berardelli, A. (2003). "Sensorimotor integration in movement disorders." Mov Disord 18(3): 231-40.

Abbruzzese, G., Berardelli, A., Girlanda, P., et al. (2008). "Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry 79(4): 392-6.

Abbruzzese, G., Dall'Agata, D., Morena, M., et al. (1990). "Abnormalities of parietal and prerolandic somatosensory evoked potentials in Huntington's disease." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 77(5): 340-6.

Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., et al. (2001). "Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study." Brain 124(Pt 3): 537-45.

Agnati, L. F., Guidolin, D., Guescini, M., et al. (2010). "Understanding wiring and volume transmission." Brain Res Rev 64(1): 137-59.

Ahlskog, J. E. and Muenter, M. D. (2001). "Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature." Mov Disord 16(3): 448-58.

Ahlskog, J. E. and Muenter, M. D. (2001). "Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature." Mov Disord 16(3): 448-58.

Ala, A., Walker, A. P., Ashkan, K., et al. (2007). "Wilson's disease." Lancet 369(9559): 397-408.

Albanese, A., Asmus, F., Bhatia, K. P., et al. (2011). "EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias." Eur J Neurol 18(1): 5-18.

Alexander, G. E. and Crutcher, M. D. (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." Trends Neurosci 13(7): 266-71.

Alvarez, H. M., Xue, Y., Robinson, C. D., et al. (2010). "Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation." Science 327(5963): 331-4.

Bachoud-Levi, A. C., Remy, P., Nguyen, J. P., et al. (2000). "Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation." Lancet 356(9246): 1975-9.

Balash, Y. and Giladi, N. (2004). "Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options." Eur J Neurol 11(6): 361-70.

Barbeau, A. (1971). "Long-term side-effects of levodopa." Lancet 1(7695): 395.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., et al. (2009). "The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease." Mov Disord 24(11): 1641-9.

Berardelli, A., Abbruzzese, G., Bertolasi, L., et al. (1997). "Guidelines for the therapeutic use of botulinum toxin in movement disorders. Italian Study Group for Movement Disorders, Italian Society of Neurology." Ital J Neurol Sci 18(5): 261-9.

Berardelli, A., Noth, J., Thompson, P. D., et al. (1999). "Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington's disease." Mov Disord 14(3): 398-403.

Berardelli, A., Rothwell, J. C., Hallett, M., et al. (1998). "The pathophysiology of primary dystonia." Brain 121 (Pt 7): 1195-212.

Berciano, J. (1982). "Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases." J Neurol Sci 53(2): 253-72.

Bergamasco, B., Abbruzzese, G., Albanese, A., et al. (2003). "Guidelines for the treatment of Parkinson's disease." Neurol Sci 24 (suppl.): 157-216.

Bhatia, K. P. (1999). "The paroxysmal dyskinesias." J Neurol 246(3): 149-55.

Bhatia, K. P., Lera, G., Luthert, P. J., et al. (1994). "Vascular chorea: case report with pathology." Mov Disord 9(4): 447-50.

Bloch, M., State, M. and Pittenger, C. (2011). "Recent advances in Tourette syndrome." Curr Opin Neurol 24(2): 119-25.

Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging 24(2): 197-211.

Bressman, S. B., de Leon, D., Brin, M. F., et al. (1989). "Idiopathic dystonia among Ashkenazi Jews: evidence for autosomal dominant inheritance." Ann Neurol 26(5): 612-20.

Brewer, G. J., Hedera, P., Kluin, K. J., et al. (2003). "Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy." Arch Neurol 60(3): 379-85.

Brilot, F., Merheb, V., Ding, A., et al. (2011). "Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome." Neurology 76(17): 1508-13.

Brooks, D. J. and Seppi, K. (2009). "Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy." Mov Disord 24(7): 949-64.

Brown, R. G. and Marsden, C. D. (1990). "Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory." Trends Neurosci 13(1): 21-9.

Brusa, A. and Peloso, P. F., Eds. (1993). An introduction to progressive supranuclear palsy. Roma, J. Libbey CIC.

Calne, D. B. (1992). "The free radical hypothesis in idiopathic parkinsonism: evidence against it." Ann Neurol 32(6): 799-803.

Cardoso, F., Seppi, K., Mair, K. J., et al. (2006). "Seminar on choreas." Lancet Neurol 5(7): 589-602.

Charcot, J. M. (1872-1873). Leçons sur les maladies du système nerveux, faites a la Salpêtrière. Recueillies et publiées par Bourneville. Paris, Delahaye.

Corti, O., Lesage, S. and Brice, A. (2011). "What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease." Physiol Rev 91(4): 1161-218.

Critchley, M. (1929). "Arteriosclerotic parkinsonism." Brain 52: 23-83.

Curran, T. and Lang, A. E. (1994). "Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses." Mov Disord 9(5): 508-20.

Daniel, S. E. (1992). The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. Autonomic failure: a textbook of disorders of the autonomic nervous system. R. Bannister and C. J. Mathias. Oxford, Oxford Univ. Press: 564-585.

Defazio, G., Abbruzzese, G., Livrea, P., et al. (2004). "Epidemiology of primary dystonia." Lancet Neurol 3(11): 673-8.

Defazio, G., Berardelli, A., Abbruzzese, G., et al. (1998). "Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group." J Neurol Neurosurg Psychiatry 64(1): 25-32.

Defazio, G., Berardelli, A. and Hallett, M. (2007). "Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors?" Brain 130(Pt 5): 1183-93.

Dekker, M. C., Bonifati, V. and van Duijn, C. M. (2003). "Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw." Brain 126(Pt 8): 1722-33.

Deng, H., Le, W. and Jankovic, J. (2007). "Genetics of essential tremor." Brain 130(Pt 6): 1456-64.

Desplats, P., Lee, H. J., Bae, E. J., et al. (2009). "Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein." Proc Natl Acad Sci U S A 106(31): 13010-5.

Deuschl, G., Bain, P. and Brin, M. (1998). "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." Mov Disord 13 Suppl 3: 2-23.

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., et al. (2006). "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." N Engl J Med 355(9): 896-908.

Di Maria, E., Tabaton, M., Vigo, T., et al. (2000). "Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy." Ann Neurol 47(3): 374-7.

Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., et al. (2009). "Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria." Lancet Neurol 8(12): 1150-7.

Doody, R. S. and Jankovic, J. (1992). "The alien hand and related signs." J Neurol Neurosurg Psychiatry 55(9): 806-10.

Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., et al. (2007). "Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030." Neurology 68(5): 384-6.

Duvoisin, R. C. (1993). "The genetics of Parkinson's disease. A review." Adv Neurol 60: 306-15.

Ehringer, H. and Hornykiewicz, O. (1960). "Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-hydeoxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr verhalten bei Erkrankungen des extra-pyramidalen Systems." Klin Wochenschr 38: 1236-9.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., et al. (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." Mov Disord 22(12): 1689-707; quiz 1837.

Fabbrini, G., Juncos, J., Mouradian, M. M., et al. (1987). "Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease." Ann Neurol 21(4): 370-6.

Fahn, S. (1999). "Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA." Arch Neurol 56(5): 529-35.

Fahn, S. and Cohen, G. (1992). "The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it." Ann Neurol 32(6): 804-12.

Fahn, S. and Marsden, C. D. (1987). The treatment of dystonia. Movement Disorders 2. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 359-382.

Fahn, S., Marsden, C. D. and Calne, D. B. (1987). Classification and investigation of dystonia. Movement Disorders 2. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 332-358.

Fenelon, G., Soulas, T., Zenasni, F., et al. (2010). "The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria." Mov Disord 25(6): 763-6.

Firestone, J. A., Smith-Weller, T., Franklin, G., et al. (2005). Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. Arch Neurol, 62(1), 91-95.

FitzGerald, P. M. and Jankovic, J. (1989). "Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology." Mov Disord 4(3): 249-60.

Fletcher, N. A., Harding, A. E. and Marsden, C. D. (1991). "A case-control study of idiopathic torsion dystonia." Mov Disord 6(4): 304-9.

Fong, C. S., Wu, R. M., Shieh, J. C., et al. (2007). Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. Clin Chim Acta, 378(1-2), 136-141.

Forni, G. L., Balocco, M., Cremonesi, L., et al. (2008). "Regression of symptoms after selective iron chelation therapy in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation." Mov Disord 23(6): 904-7.

Forno, L. S. (1982). Pathology of Parkinson's disease. Movement Disorders 1. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 25-30.

Gasser, T. (2005). "Genetics of Parkinson's disease." Curr Opin Neurol 18(4): 363-9.

Gasser, T., Hardy, J. and Mizuno, Y. (2011). "Milestones in PD genetics." Mov Disord 26(6): 1042-8.

Gerfen, C. R. and Bolam, J. P. (2010). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. Handbook of Basal Ganglia Structure and Function. H. Steiner and K. Y. Tseng. San Diego, Academic Press Inc, 20: 3-28.

Gibb, W. R., Luthert, P. J. and Marsden, C. D. (1989). "Corticobasal degeneration." Brain 112 (Pt 5): 1171-92.

Gilles de la Tourette, G. A. E. B. (1885). "Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice, accompagnée d'écholalie et de coprolalie." Archives de neurologie, Paris 9: 19-42, 158-200.

Gillman, P. K. (2010). "Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality." Mov Disord 25(12): 1780-90.

Graham, J. G. and Oppenheimer, D. R. (1969). "Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry 32(1): 28-34.

Gregory, A., Polster, B. J. and Hayflick, S. J. (2009). "Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation." J Med Genet 46(2): 73-80.

Gusella, J. F., Wexler, N. S., Conneally, P. M., et al. (1983). "A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease." Nature 306(5940): 234-8.

Heida, T., Marani, E. and G., U. K. (2008). The Subthalamic Nucleus Part II: Modelling and Simulation of Activity. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. F. Beck, M. Frotscher, N. Hirokawa, H.-W. Korf, R. Putz, T. H. Schiebler and J.-P. J.-P. Timmermans. Berlin, Springer, 199: xiv, 1-88.

Hernandez, D. G., Reed, X., & Singleton, A. B. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. J Neurochem, 139 Suppl 1, 59-74.

Hirano, A., Kurland, L. T., Krooth, R. S., et al. (1961a). "Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features." Brain 84: 642-61.

Hirano, A., Malamud, N. and Kurland, L. T. (1961b). "Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features." Brain 84: 662-79.

Hornyiewicz, O. (1982). Brain neurotransmitter changes in Parkinson's disease. Movement Disorders 1. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 41-58.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry 55(3): 181-4.

Huntington, G. (1872). "On Chorea." Medical and Surgical Reporter of Philadelphia 26(15): 317-321.

Jang, H., D. Boltz, K. Sturm-Ramirez, et al. (2009). "Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration." Proc Natl Acad Sci U S A 106(33): 14063-8.

Jankovic, J. (1989). "Parkinsonism-plus syndromes." Mov Disord 4 Suppl 1: S95-119.

Jankovic, J. and Calne, D. B. (1987). Parkinson's disease: etiology and treatment. Current Neurology. S. H. Appel. Chicago, Year Book, 7.

Jankovic, J. (2001). "Tourette's syndrome." N Engl J Med 345(16): 1184-92.

Jankovic, J. and Kurlan, R. (2011). "Tourette syndrome: evolving concepts." Mov Disord 26(6): 1149-56.

Jellinger, K. A. (1987). The pathology of parkinsonism. Movement Disorders 2. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 124-165.

Jenner, P., Schapira, A. H. and Marsden, C. D. (1992). "New insights into the cause of Parkinson's disease." Neurology 42(12): 2241-50.

Inzelberg, R., Weinberger, M. and Gak, E. (2011). "Benign hereditary chorea: an update." Parkinsonism Relat Disord 17(5):301-7.

Kabakci, K., Hedrich, K., Leung, J. C., et al. (2004). "Mutations in DYT1: extension of the phenotypic and mutational spectrum." Neurology 62(3): 395-400.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., et al. (1998). "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism." Nature 392(6676): 605-8.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., et al. (1998). "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism." Nature 392(6676): 605-8.

Kreitzer, A. C. (2009). "Physiology and pharmacology of striatal neurons." Annu Rev Neurosci 32: 127-47.

Kurlan, R. (2010). "Clinical practice. Tourette's Syndrome." N Engl J Med 363(24): 2332-8.

Lance, J. W. (1977). "Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis of Mount and Reback and its differentiation from related syndromes." Trans Am Neurol Assoc 102: 46-8.

Lang, A. E. and Lozano, A. M. (1998). "Parkinson's disease. First of two parts." N Engl J Med 339(15): 1044-53.

Lang, A. E., Lozano, A. M., Montgomery, E., et al. (1997). "Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease." N Engl J Med 337(15): 1036-42.

Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., et al. (1983). "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis." Science 219(4587): 979-80.

Lee, B. I., Lesser, R. P., Pippenger, C. E., et al. (1985). "Familial paroxysmal hypnogenic dystonia." Neurology 35(9): 1357-60.

Lieberman, A. (2006). "Depression in Parkinson's disease -- a review." Acta Neurol Scand 113(1): 1-8.

Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., et al. (1998). "Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." N Engl J Med 339(16): 1105-11.

Litvan, I. (2003). "Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy." Mov Disord 18 Suppl 6: S43-50.

Litvan, I., Agid, Y., Goetz, C., et al. (1997). "Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study." Neurology 48(1): 119-25.

Louis, E. D. (2005). "Essential tremor." Lancet Neurol 4(2): 100-10.

Louis, E. D. (2010). "Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry." Lancet Neurol 9(6): 613-22.

Lozano, A. M. (2003). "Surgery for Parkinson's disease, the five W's: why, who, what, where, and when." Adv Neurol 91: 303-7.

Lucking, C. B., Durr, A., Bonifati, V., et al. (2000). "Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene." N Engl J Med 342(21): 1560-7.

Lugaresi, E. and Cirignotta, F. (1981). "Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome?" Sleep 4(2): 129-38.

Mandich, P., Di Maria, E., Bellone, E., et al. (1996). "Molecular analysis of the IT15 gene in patients with apparently 'sporadic' Huntington's disease." Eur Neurol 36(6): 348-52.

Marani, E., Heida, T., Lakke, E. A. J. F., et al. (2008). The subthalamic nucleus Part I: development, cytology, topography and connections. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology. F. Beck, M. Frotscher, N. Hirokawa, H.-W. Korf, R. Putz, T. H. Schiebler and J.-P. J.-P. Timmermans. Berlin, Springer, 198: xiv, 117.

Marchese, R., Diverio, M., Zucchi, F., et al. (2000). "The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols." Mov Disord 15(5): 879-83.

Marek, K. and Jennings, D. (2009). "Can we image premotor Parkinson disease?" Neurology 72(7 Suppl): S21-6.

Marsden, C. D. (1982). "The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture." Neurology 32(5): 514-39.

Marsden, C. D., Lang, A. E., Quinn, N. P., et al. (1986). "Familial dystonia and visual failure with striatal CT lucencies." J Neurol Neurosurg Psychiatry 49(5): 500-9.

Marsden, C. D., Obeso, J. A., Zarranz, J. J., et al. (1985). "The anatomical basis of symptomatic hemidystonia." Brain 108 (Pt 2): 463-83.

Marsden, C. D. and Parkes, J. D. (1976). ""On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy." Lancet 1(7954): 292-6.

Metman, L. V., Del Dotto, P., LePoole, K., et al. (1999). "Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study." Arch Neurol 56(11): 1383-6.

Metman, L. V., Konitsiotis, S. and Chase, T. N. (2000). "Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what." Mov Disord 15(1): 3-8.

Mink, I. W. (2006). Functional Organization of the Basal Ganglia. Parkinson's Disease & Movement Disorders. J. Jankovic and E. Tolosa. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins: 1-6.

Morgante, L., Rocca, W. A., Di Rosa, A. E., et al. (1992). "Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group." Neurology 42(10): 1901-7.

Morgante, L., Salemi, G., Meneghini, F., et al. (2000). "Parkinson disease survival: a population-based study." Arch Neurol 57(4): 507-12.

Muller, U. (2009). "The monogenic primary dystonias." Brain 132(Pt 8): 2005-25.

Nutt, J. G., Muenter, M. D., Aronson, A., et al. (1988). "Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota." Mov Disord 3(3): 188-94.

Nygaard, T. G., Marsden, C. D. and Duvoisin, R. C. (1986). Dopa-responsive dystonia. Advances in Neurology. S. Fahn, C. D. Marsden and D. B. Calne. New York, Raven Press, 50: 377-384.

Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., et al. (2010). "Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle." Nat Med 16(6): 653-61.

Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., et al. (2000). "Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease." Trends Neurosci 23(10 Suppl): S8-19.

Olanow, C. W. and Prusiner, S. B. (2009a). "Is Parkinson's disease a prion disorder?" Proc Natl Acad Sci U S A 106(31): 12571-2.

Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., et al. (2009b). "A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease." N Engl J Med 361(13): 1268-78.

Oppenheim, H. (1911). "Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans)." Neurologisches Zentralblatt, Leipzig 30: 1090-1107.

Ozelius, L., Kramer, P. L., Moskowitz, C. B., et al. (1989). "Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34." Neuron 2(5): 1427-34.

Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsy. London, Sherwood, Neely and Jones.

Pelosin, E., Avanzino, L., Bove, M., et al. (2010). "Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease." Neurorehabil Neural Repair 24(8): 746-52.

Peterson, B., Riddle, M. A., Cohen, D. J., et al. (1993). "Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images." Neurology 43(5): 941-9.

Pezzoli, G., Canesi, M., Antonini, A., et al. (2000). "Hydrocarbon exposure and Parkinson's disease." Neurology 55(5): 667-73.

Pigullo, S., Di Maria, E., Marchese, R., et al. (2001). "No evidence of association between CAG expansions and essential tremor in a large cohort of Italian patients." J Neural Transm 108(3): 297-304.

Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., et al. (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease." Science 276(5321): 2045-7.

Provini, F., Plazzi, G., Tinuper, P., et al. (1999). "Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases." Brain 122 (Pt 6): 1017-31.

Quartarone, A., Rizzo, V. and Morgante, F. (2008). "Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation." Curr Opin Neurol 21(4): 484-90.

Quinn, N. P. and Marsden, C. D. (1984). "Dominantly inherited myo-clonic dystonia with dramatic response to alcohol." Neurology 34: 236-237.

Quinn, P. (1994). Multiple system atrophy. Movement Disorders 3. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 263-281.

Rao, J. (2007). Neurochemistry of Parkinson's disease. Handb Clin Neurol. W. C. Koller and E. Melamed. Amsterdam, Elsevier, 83: 153-204.

Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., et al. (2000). "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group." N Engl J Med 342(20): 1484-91.

Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H. and Richardson, E. P., Jr. (1967). "Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life." Trans Am Neurol Assoc 92: 23-6.

Roberts, E. A. and Schilsky, M. L. (2008). "Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update." Hepatology 47(6): 2089-111.

Rothwell, J. C., Obeso, J. A., Day, B. L., et al. (1983). Pathophysiology of dystonias. Advances in Neurology. J. E. Desmedt. New York, Raven Press, 39: 851-863.

Schneider, S. A., Walker, R. H. and Bhatia, K. P. (2007). "The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test." Nat Clin Pract Neurol 3(9): 517-25.

Schrag, A., Ben-Shlomo, Y. and Quinn, N. P. (1999). "Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study." Lancet 354(9192): 1771-5.

Segawa, M., Hosaka, A., Miyagawa, F., et al. (1976). Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol. R. Eldridge and S. Fahn. New York, Raven Press, 14: 215-33.

Sheehy, M. P. and Marsden, C. D. (1982). "Writers' cramp-a focal dystonia." Brain 105 (Pt 3): 461-80.

Shy, G. M. and Drager, G. A. (1960). "A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study." Arch Neurol 2: 511-27.

Sibon, I. and Tison, F. (2004). "Vascular parkinsonism." Curr Opin Neurol 17(1): 49-54.

Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., et al. (1998). "alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies." Proc Natl Acad Sci U S A 95(11): 6469-73.

Steele, J. C., Richardson, J. C. and Olszewski, J. (1964). "Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia." Arch Neurol 10: 333-59.

Stykel, M. G., Humphries, K., Kirby, M. P., et al. (2018). Nitration of microtubules blocks axonal mitochondrial transport in a human pluripotent stem cell model of Parkinson's disease. Faseb J, fj201700759RR.

Sydenham, T. (1686). Schedula monitoria de novae febris ingressu. Kettilby. Londini: 25-28.

Tabaton, M., Mancardi, G. and Loeb, C. (1985). "Generalized chorea due to bilateral small, deep cerebral infarcts." Neurology 35(4): 588-9.

Tanner, C. M., Ottman, R., Goldman, S. M., et al. (1999). "Parkinson disease in twins: an etiologic study." Jama 281(4): 341-6.

Thompson, P. D., Day, B. L., Rothwell, J. C., et al. (1994). "The myoclonus in corticobasal degeneration. Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus." Brain 117 (Pt 5): 1197-207.

Trenkwalder, C. (1998). "Sleep dysfunction in Parkinson's disease." Clin Neurosci 5(2): 107-14.

Tretiakoff, C. (1919). Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sommering, avec quelques déductions rélatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson.Thèse. Paris.

Trompetto, C., Buccolieri, A., Marchese, R., et al. (2003). "Impairment of transcallosal inhibition in patients with corticobasal degeneration." Clin Neurophysiol 114(11): 2181-7.

Valente, E. M., Spacey, S. D., Wali, G. M., et al. (2000). "A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which give rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16." Brain 123 (Pt 10): 2040-5.

Vanacore, N., Bonifati, V., Fabbrini, G., et al. (2001). "Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms." Neurol Sci 22(1): 97-9.

Vidailhet, M. (2000). "Paroxysmal dyskinesias as a paradigm of paroxysmal movement disorders." Curr Opin Neurol 13(4): 457-62.

Vidailhet, M., Jedynak, C. P., Pollak, P., et al. (1998). "Pathology of symptomatic tremors." Mov Disord 13 Suppl 3: 49-54.

von Economo, K. (1917). "Encepahlitis lethargica." Wiener klinische Wochenschrift 30: 581-585.

Walker, F. O. (2007). "Huntington's Disease." Semin Neurol 27(2): 143-50.

Walshe, J. M. (1982). "Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride." Lancet 1(8273): 643-7.

Watts, R. L., Mirra, S. S. and Richardson, E. P. (1994). Corticobasal ganglionic degeneration. Movement Disorders 3. C. D. Marsden and S. Fahn. London, Butterworth: 283-299.

Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., et al. (2010). "Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients." Arch Neurol 67(5): 589-95.

Wenning, G. K. and Jellinger, K. A. (2005). "The role of alpha-synuclein and tau in neurodegenerative movement disorders." Curr Opin Neurol 18(4): 357-62.

Wenning, G. K., Tison, F., Ben Shlomo, Y., et al. (1997). "Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases." Mov Disord 12(2): 133-47.

Westenberger, A., & Klein, C. (2014). The genetics of primary familial brain calcifications. Curr Neurol Neurosci Rep, 14(10), 490.

Wichmann, T. and Delong, M. R. (2007). Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. Handb Clin Neurol. W. C. Koller and E. Melamed. Amsterdam, Elsevier, 83: 3-18.

Widnell, K. (2005). "Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease." Mov Disord 20 Suppl 11: S17-22.

Wild, E. J. and Tabrizi, S. J. (2007). "Huntington's disease phenocopy syndromes." Curr Opin Neurol 20(6): 681-7.

Williams, D. R., de Silva, R., Paviour, D. C., et al. (2005). "Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism." Brain 128(Pt 6): 1247-58.

Wilson, S. A. K. (1912). "Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver." Brain 34: 295-509.

Testi di riferimento

Bradley, W. G. (2004). Neurology in clinical practice. Philadelphia, Butterworth-Heinemann.

Clarke, C., Howard, R., Rossor, M., et al. (2009). Neurology : a Queen Square textbook. Oxford, Blackwell Publishing Ltd.

Fahn, S., Jankovic, J. and Hallett, M. (2011). Principles and practice of movement disorders. Edinburgh; New York, Elsevier/Saunders.

Goetz, C. G. (2007). Textbook of clinical neurology. Philadelphia, Saunders Elsevier.

Mann, S. C., Caroff, S. N., Keck, B. E., et al. (2003). Neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington, DC, American Psychiatric Pub.

Ropper, A. H., Adams, R. D., Victor, M., et al. (2009). Adams and Victor's principles of neurology. New York, McGraw-Hill Medical.

Malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC

G.L. Mancardi, A. Uccelli

Le malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC, di cui la sclerosi multipla rappresenta l'entità principale, fanno nosograficamente parte delle malattie della sostanza bianca o leucoencefalopatie in senso lato, che includono una molteplicità di patologie eterogenee primitive (leucodistrofie causate da difetti della mielinizzazione su base dismetabolica genetica, malformativa, etc.) o secondarie a danni acquisiti del SNC (traumatici, vascolari anosso-ischemici ed emorragici, infettivi, tossici, etc., Filley, 2001).

Convenzionalmente, il termine "malattia demielinizzante" si riferisce ad un gruppo ben preciso e limitato di malattie di natura infiammatoria, di malattie di natura infiammatoria, caratterizzate da:

1. aggressione autoimmune della guaina mielinica oligodendrocitaria in più aree del SNC, a cui può far seguito danno assonale;
2. decorso iperacuto (leucencefalomielite emorragica acuta), acuto (encefalomielite acuta disseminata) o cronico (sclerosi multipla).

Queste malattie saranno trattate specificamente nel presente Capitolo seguendo lo schema illustrato nella Tab. 1.

Tabella 1. Malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC.

Sclerosi Multipla (SM) • Sindrome demielinizzante clinicamente isolata (CIS) • Forma a ricadute e remissioni • Forma secondariamente o primariamente progressiva • Varianti - SM acuta di Marburg - Encefalite periassiale diffusa di Schilder - Leucoencefalite periassiale concentrica o sclerosi concentrica di Baló
Neuromielite ottica (NMO, m. di Devic) e patologie correlate
Encefalomielite acuta disseminata (ADEM) • Postinfettiva • Postvaccinica • Forme croniche o ricorrenti
Leucoencefalite emorragica acuta (m. di Hurst)

Oltre a essere accomunate da una patogenesi autoimmune la cui natura ancora sfuggente è oggetto di ipotesi eziopatogenetiche e sfide di straordinario interesse scientifico, tali malattie rivestono grande importanza per la loro relativa frequenza e la loro lunga durata, per le conseguenze disabilitanti ed i costi individuali e sociali che comportano, e per il fatto che, a differenza di molte altre malattie neurologiche, la loro gestione clinico-terapeutica trova un fondamentale supporto nelle neuroimmagini, sia nella fase diagnostica che in quelle successive.

SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria autoimmune cronica del SNC di grande impatto personale e sociale, caratterizzata sul piano neuropatologico dalla presenza nel SNC di aree di demielinizzazione con perdita assonale, proliferazione astrogliale e compromissione della sostanza grigia, e sul piani clinico, dalla comparsa di segni di sofferenza focale che all'inizio possono anche regredire completamente, ma sono poi seguiti da altri che lasciano esiti permanenti e conducono ad una progressione irreversibile della disabilità.

Descritta neuropatologicamente da Cruveilhier (1838) e Carswell (1838), dopo una breve segnalazione di Vulpian con la collaborazione di Charcot (1866), fu poi dettagliatamente descritta da quest'ultimo come distinta entità nosografica (1868a-b-c), diventando rapidamente nota in Francia come "*sclérose en plaques*", in Italia come "sclerosi a placche", in Gran Bretagna come "*disseminated sclerosis*", ed in Germania come "*multiple sklerose*". Quest'ultima dizione ebbe la meglio sulle altre solo a partire dagli anni '50, dopo la pubblicazione del testo monografico di McAlpine, Compston, e Lumsden "*Multiple Sclerosis*" (1955), e la nascita negli USA del NINDB (*National Institute of Neuro-*

logical Disease and Blindness) e della NMSS (*National MS Society*), la prima grande associazione di supporto per la malattia.

La SM è la più importante e frequente delle malattie demielinizzanti, così definite perché le guaine proteolipidiche mieliniche che avvolgono gli assoni centrali, strutturalmente e biochimicamente normali prima dell'inizio della malattia, sono selettivamente colpite da un processo infiammatorio a carattere distruttivo seguito da progressiva degenerazione degli assoni demielinizzati, sia in fase acuta che cronico.

Gli studi più recenti, tuttavia, dimostrano che nella SM viene colpita anche la sostanza grigia, talvolta in maniera primitiva e preponderante, sia livello corticale che a livello dei nuclei sottocorticali e profondi.

Sul piano clinico, il blocco di conduzione connesso al danno delle guaine mieliniche si esprime con un deficit funzionale che entro certi limiti è reversibile, ma che nel tempo tende a diventare permanente ed irreversibile per l'instaurarsi di una progressiva degenerazione assonale Walleriana, la cui riparazione per via rigenerativa è impedita da segnali molecolari inibitori dello *sprouting* assonale e della mielinizzazione, a cui si sostituisce un'astrogliosi reattiva a carattere cicatriziale che insorge nella sede delle lesioni.

La SM è considerata una malattia autoimmune in cui fattori predisponenti genetici e fattori esterni ambientali, non ancora pienamente noti, contribuiscono a scatenare un processo infiammatorio prevalentemente causato da cellule dell'immunità adattiva quali linfociti T e B autoreattivi di origine periferica, la cui attivazione e la conseguennte *upregulation* di molecole d'adesione e recettori chemochinici ne permette la migrazione attraverso la barriera ematoencefalica.

Riconosciuta la presenza nel SNC di antigeni mielinici e neurali, tali cellule penetrano nel SNC e inducono un processo infiammatorio che coinvolge macrofagi infiltranti, microglia locale, anticorpi e complemento; inoltre, rilasciano citochine e chemochine che reclutano altri elementi infiammatori, portando alla cronicizzazione e compartimentalizzazione dell'infiammazione e del danno assonale e degenerazione neurale che ne deriva.

Pur avendo un'evoluzione variabile ed imprevedibile, da casi particolarmente benigni a casi molto aggressivi (quali la rara variante acuta di Marburg e la leucoencefalite periassiale concentrica di Baló), nei primi 5-15 anni la SM è generalmente caratterizzata da un decorso con ricadute e remissioni, a cui fa seguito una fase progressiva responsabile della comparsa di importante disabilità e rilevante limitazione funzionale a distanza di alcuni decenni dal suo esordio.

Considerando la prevalenza, l'età d'insorgenza giovanile e la lunga durata di malattia, la SM costituisce una della malattie neurologiche individualmente e socialmente più rilevanti, dati gli elevati costi lavorativi e terapeutico-assistenziali che comporta.

Epidemiologia

La SM, contrariamente a quanto originariamente si pensava, è una malattia frequente, ed è anche la principale causa di disabilità neurologica in età giovanile.

Età d'esordio – Si estende dall'età infantile a quella medio-avanzata, con massima frequenza fra i 20 e i 40 anni e picco massimo attorno ai 30, come illustrato dalla distribuzione percentuale media delle età d'esordio della SM suddivise in 5 fascie d'età (Fig. 1).

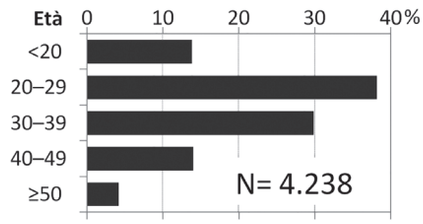


Fig. 1. Distribuzione percentuale media dell'età d'esordio della MS per fascie di età (derivata da 6 differenti casistiche: Müller, R., 1951; McAlpine e Compston, 1952; Leibowitz et al 1964a-b; Panelius, 1969; Confavreux et al 1980; Confavreux et al, 2003).

Le forme di SM ad esordio e decorso primariamente progressivo (forme PP, v. oltre), sono invece caratterizzate da una diversa distribuzione media per fascie d'età con massimo picco in età medio-avanzata (Fig. 2).

Prevalenza – È pari a circa 100-150:100.000 con rapporto F:M= 2-3:1, ma varia considerevolmente in relazione alla latitudine, raggiungendo i livelli più elevati nelle zone temperate del globo dove vivono le popolazioni di razza bianca e di origine nordica e dove la situazione socio-economica è elevata, riducendosi considerevolmente dove vivono popolazioni non bianche, attorno ai tropici e nelle aree del globo a basso livello socio-economico.

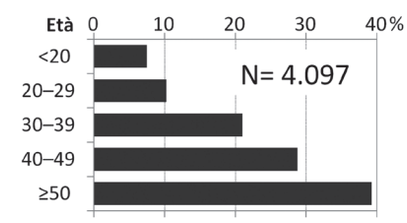


Fig. 2. Distribuzione percentuale media dell'età d'esordio della MS primariamente progressiva (PP) per fascie di età (derivata da 4 differenti casisistiche: McAlpine e Compston 1952; Poser et al.,1982b; Weinshenker et al., 1989a; Phadke, 1990).

Numerosi studi hanno evidenziato un rapporto fra prevalenza di malattia e latitudine, con una maggiore frequenza della malattia con l'aumentare della latitudine, soprattutto nelle regioni temperate e nell'emisfero Nord (Fig. 3).

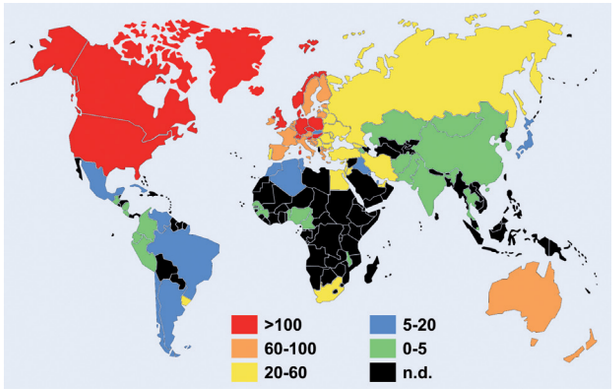


Fig. 3. Prevalenza (su 100.00) della MS nel mondo.

Nel Nord-Europa, nel Nord-America ed in Groenlandia varia da 150-180:100.000, con picco massimo segnalato nelle Orcadi (Scozia, 250-300:100.000).

In Italia i più recenti studi epidemiologici riportano una prevalenza media di 148,5:100.000 (M= 103,1; F= 189,1) e un'età media di diagnosi= 39,5 anni (Solaro et al., 2015), che in Sardegna sale a 150-200:100.000, collocando il nostro paese fra quelli ad alto rischio di malattia.

In Italia, i pazienti affetti da sclerosi multipla sono almeno 100.000. La malattia è più rara in Giappone (6:100.000), e in altre parti dell'Asia e dell'Africa Equatoriale.

Gli studi più recenti (Koch-Henriksen e Sorensen, 2010) hanno ridimensionato l'effetto della latitudine, almeno nell'Europa e nel Nord America, mentre tale effetto è ancora evidente nell'emisfero Sud, in Australia e Nuova Zelanda.

Incidenza – È mediamente pari a circa 6,6: 100.000 (M= 4,4; F= 8,6; oltre 60 anni= 4, Solaro et al., 2015), con un aumento nel corso degli ultimi anni prevalentemente confinato al sesso femminile, specie dopo i 40 anni. È probabile che questo incremento dell'incidenza della malattia sia reale e non solo determinato da una più efficiente e precoce identificazione dei casi lievi grazie ai miglioramenti diagnostici e a una più capillare organizzazione sanitaria.

Eziologia

L'eziologia della SM è sconosciuta. L'ipotesi più accettata è quella di una patologia multifattoriale complessa, in cui diversi fattori di rischio, in particolare genetici, ambientali e socio-economici, interagiscono fra loro causando l'innesco e lo sviluppo della malattia.

Fattori genetici – L'importanza dei fattori genetici è sottolineata dal fatto che alcune particolari popolazioni che vivono in zone ad alto rischio raramente sviluppano la malattia, come gli zingari di Ungheria, i Maori della Nuova Zelanda e gli africani del Sud Africa.

Tutti gli studi concordano sull'esistenza di una suscettibilità geneticamente determinata a contrarre la malattia. Mentre il rischio di di SM è pari a circa 1:1000 nella popolazione generale, sale all'1-3% nei parenti di primo grado di una persona affetta, e raddoppia nei fratellastri o sorellastre di un soggetto colpito solo in caso di consanguineità per via materna (Ramagopalan et al., 2010).

Infine, studi sui gemelli monozigoti hanno dimostrato una concordanza per la presenza di SM attorno al 15-25% mentre nei dizigoti la concordanza scende al 2-5%.

La suscettibilità a contrarre la malattia è legata a numerosi e diversi geni, ognuno dei quali contribuisce in misura modesta ad aumentare il rischio. La regione genomica più importante è il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, 6p21.3-22.1). Questo complesso codifica per gli antigeni di istocompatibilità che presentano gli antigeni proteici ai linfociti attivati.

In particolare, nella popolazione caucasica, l'allele HLA-DR2 risulta quello più frequentemente associato alla malattia, mentre in altre razze la malattia è associata a differenti aplotipi HLA (in Sardegna, ad esempio, all'HLA-DR4).

Sono stati recentemente identificati numerosi geni e loci che conferiscono maggiore suscettibilità alla malattia, codificanti per la catena α del recettore per l'interleuchina 7 (*IL7R,* 5p13.2) e per il recettore dell'interleuchina 2 (*IL2RA,* 10p15.1).

Un recente e vasto studio di associazione genetica (GWAS, *Genome-Wide Association Study*) con selezione dei geni candidati (analisi dei SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), condotto su un campione di 9.772 malati di stirpe europea e 17.376 controlli raccolti da 23 gruppi di 15 differenti Nazioni, ha permesso di replicare non solo tutte le 20 associazioni precedentemente scoperte (fra cui *CD6, CD58, CLEC16A, HLA-B, HLA-DRB1, IRF8, IL2A, IL7R, IL12A, OLIG3-TNFAP3, PTGER4, RGS1, TNFRSF1A, KIF21B, TMEM39A*), ma di identificare ulteriori nuovi 29 loci di suscettibilità, interagenti fra loro in maniera moltiplicativa, fra i quali l'allele HLA-DRB1*15:01 che è risultato quello più fortemente associato con la malattia e con la sua più precoce insorgenza, specie in associazione ad altri analoghi (DRB1*03:01, DRB1*13:03 e DQB1*02:01), a differenza dell'allele HLA-A*02:01, a funzione protettiva.

Di notevole rilevanza è il fatto che si tratta di loci genetici strettamente coinvolti con molecole espresse dalle cellule del sistema immunitario, il che supporta ulteriormente l'ipotesi dell'origine immunomediata della SM (*The International Multiple Sclerosis Geneti-*

cs Consortium and W.T.C.C. Consortium, 2011). Attualmente i geni implicati nella malattia sono risultati essere più di 100 (Hollenbach e Oksenberg, 2015).

Recentemente, in rare forme familiari di SM, è stata evidenziata una mutazione patogenetica nel gene *NR1H3* (LXRA), che comporta alterazioni nel processo di trascrizione di geni coinvolti nella omeostasi lipidica, nella infiammazione e nella immunità innata. Tale deficit genetico ha una penetranza non ancora pienamente nota (Wang et al., 2016).

Fattori di rischio ambientali – I fattori ambientali che possono avere rilevanza nello scatenamento della malattia sono ancora poco noti, ma riguardano la latitudine, la scarsa esposizione ai raggi solari e la conseguente carenza di Vitamina D3, il fumo, le abitudini alimentari ed alcuni agenti infettivi.

Latitudine e carenza di Vitamina D3. La più alta prevalenza della SM nelle latitudini più lontane da quelle equatoriali è stata connessa ad una minore sintesi cutanea di Vitamina D3 per ridotta esposizione ai raggi solari, non adeguatamente compensata da sufficiente apporto alimentare (a parte le coste Norvegesi con alto consumo ittico).

La Vit. D3 (25-diidrossivitamina D, colecalciferolo), e il suo metabolita attivo finale idrossilato dal rene (1α-25-diidrossivitamina D, calcitriolo) svolgono un'importante azione di regolazione di alcune funzioni del sitema immunitario.

Sia un ridotto apporto alimentare di Vit. D3, sia una scarsa esposizione ai raggi UVB solari a 290 nm (che trasformano il 7-deidrocolesterolo prodotto dagli strati epidermici profondi in calciferolo) possono causare una carenza di calcitriolo intrauterina, infantile o giovanile associata ad aumentato rischio di SM.

Benchè la letteratura rimanga relativamente controversa, vi è una crescente convergenza sulla possibile utilità di una supplementazione di Vit. D3 nelle persone affette da SM con tassi plasmatici di vitamina al di sotto dei limiti di normalità (Ascherio et al., 2010a).

Fumo e dieta. A differenza di altri fattori, quali tipo di dieta, consumo di alcool e sostanze d'abuso, impiego di contraccettivi orali e vaccinazioni, il fumo è risultato costituire un significativo, anche se modesto, fattore di rischio per la successiva insorgenza di SM, ma non per la sua progressione (Hernan et al., 2005).

Evidenze cliniche e sperimentali hanno inoltre dimostrato che l'obesità nell'infanzia e nell'adolescenza può rappresentare un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di SM, considerando il legame esistente fra lo stato metabolico-energetico regolato da fattori chiave come la leptina, ormone adipocitico della sazietà, e il sistema immune (Matarese et al., 2010).

Analogamente, una dieta ricca di sale è stata associata ad un'aumentata attività di malattia (Farez et al., 2015), probabilmente legato al possibile ruolo del cloruro di sodio nello sviluppo dei linfociti autoreattivi Th17 (Kleinewietfeld et al., 2013).

Infine, dati sperimentali ottenuti nell'animale dimostrano che il microbiota intestinale non patogeno è essenziale per lo sviluppo di risposte immunitarie e che alcuni tipi di flora intestinale predispongono allo sviluppo di autoimmunità nel SNC (Berer et al., 2011).

Agenti infettivi. Infezioni ed esposizioni ritardate ad agenti batterici o virali, specie Herpes Zoster (VZ) (Kang et al., 2011) ed Epstein-Barr (EBV) virus potrebbero costituire fattori di rischio importanti.

In particolare, vi sono forti evidenze sul fatto che l'infezione da EBV sia un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di SM, soprattutto considerando che la frequenza di SM nei soggetti con pregressa infezione da EBV è molto più alta rispetto ai soggetti privi di contatto con EBV (Ascherio e Munger, 2010).

Tempo di esposizione. L'insieme dei fattori ambientali di rischio finora descritti comunque agirebbe principalmente nei primi 15 anni di vita.

Studi epidemiologici, infatti, dimostrano che i migranti dopo i 15 anni conservano il rischio per SM della zona di origine, mentre quelli di età < 15 anni acquisiscono il rischio caratteristico del nuovo Paese.

Patogenesi

La SM è considerata una malattia autoimmune organo-specifica sulla base di molte evidenze sperimentali, genetiche, bioumorali, neuropatologiche, cliniche e terapeutiche.

Il modello animale più studiato e che più si è prestato a fornire informazioni patogenetiche sulla sclerosi multipla è stato quello dell'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE, *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis,* Rivers et al., 1933; Rivers e Schwentker, 1935).

L'EAE si può indurre nell'animale sano (in genere roditori) usando antigeni mielinici capaci di stimolare una risposta immunitaria diretta contro proteine del SNC, o anche infondendo in un animale sano cellule T CD4+ specifiche per la mielina ottenute da un animale precedentemente immunizzato.

La possibilità di indurre l'EAE mediante trasferimento linfocitario passivo rafforza l'idea che la SM sia una malattia autoimmune mediata dai linfociti T CD4+.

Evidenze genetiche. Numerosi studi genetici dimostrano che la regione genomica che conferisce il maggior rischio di suscettibilità corrisponde al complesso maggiore di istocompatibilità HLA-DR e che i geni associati con la malattia hanno funzioni di regolazione della risposta immunitaria (v. sopra).

Evidenze liquorali. Nel liquor di soggetti con SM è presente una sintesi intratecale di immunoglobuline G oligoclonali, assenti nel sangue periferico.

Evidenze su sangue periferico. Nei soggetti affetti da SM esistono alterazioni delle cellule effettrici autoreattive ma anche di quelle con funzione regolatoria. Tali alterazioni non sono soltanto di tipo quantitativo, ma soprattutto funzionali, poiché cellule autoreattive si riscontrano anche in soggetti normali.

Altre evidenze. Si basano su una vasta serie di osservazioni isto- ed immunopatologiche su tessuto bioptico ed autoptico, e dalla risposta favorevole a varie terapie immunomodulanti o immunosoppressive, che nell'insieme confermano credibilmente l'origine autoimmune della malattia.

Meccanismi infiammatori autoimmuni e neurodegenerativi – Pur essendo stati indagati estensivamente e ancora in parte da chiarire, permettono di considerare la SM come una malattia caratterizzata da una dominante componente infiammatoria demielinizzante su base autoimmune a cui si associa una componente neurodegenerativa.

Componente infiammatoria. Contraddistingue la fase iniziale della malattia e le sue successive esacerbazioni, ed è caratterizzata da una migrazione di linfociti T autoreattivi attraverso la barriera ematoencefalica.

I risultati ottenuti nel modello sperimentale dell'EAE hanno supportato il concetto che le cellule T che producono IFNγ (interferone γ) e TNFα (*Tumor Necrosis Factor* α), cioè i *linfociti Th1*, siano considerati come i principali effettori dell'autoaggressione al SNC.

Tuttavia, dati più recenti fanno pensare che i *linfociti Th17* che producono IL17 (*Interleuchina* 17) siano coinvolti nella patogenesi della malattia (Korn et al., 2009).

Si ipotizza che questa risposta autoimmune sia innescata da uno stimolo infettivo (ad es. un'infezione virale) attraverso meccanismi di mimetismo molecolare fra proteine del patogeno e antigeni mielinici o non mielinici o attraverso superantigeni microbici o batterici in grado di attivare in modo aspecifico linfociti T o B potenzialmente autoreattivi.

In condizioni fisiologiche esistono popolazioni di cellule regolatorie in grado di controllare le cellule autoreattive attivate in periferia.

Tra queste, i linfociti T regolatori (Tregs), CD4 + che esprimono il fattore di trascrizione Foxp3, sono essenziali per mantenere l'omeostasi del sistema immunitario, limitando l'entità delle risposte effettrici e permettendo la creazione della tolleranza immunologica.

Esistono comunque importanti evidenze che anche le popolazioni di linfociti B regolatori (B^{regs}, (Mauri e Bosma, 2012) e di linfociti NK esprimono alti livelli del recettore CD56 (NK $CD56^{bright}$) e contribuiscono al mantenimento della tolleranza periferica limitando le risposte infiammatorie eccessive che si verificano durante le malattie autoimmuni.

Ulteriori studi più recenti hanno dimostrato che queste popolazioni sono disfunzionali in soggetti con SM e funzionalmente incapaci di controllare le cellule autoreattive (Laroni et al., 2016, Fig. 4).

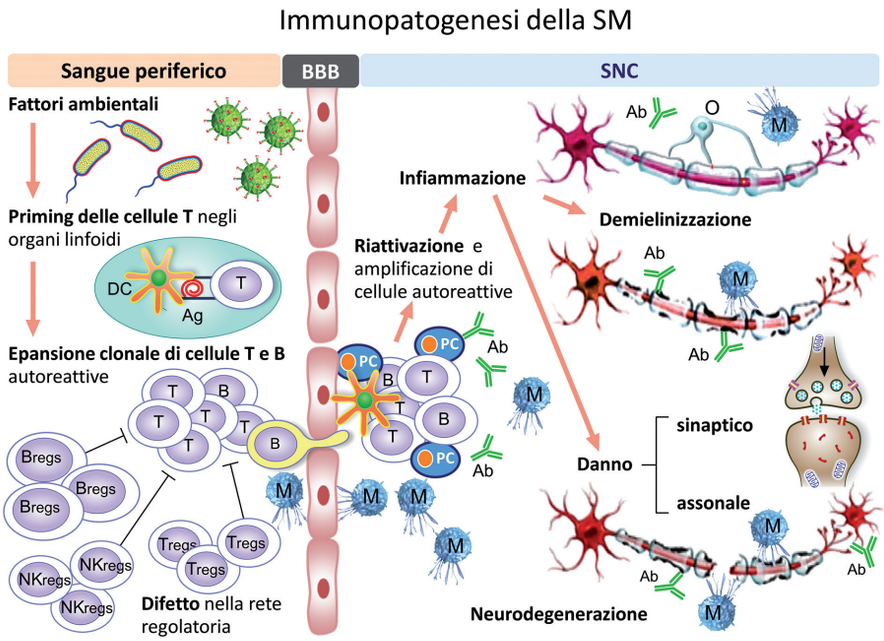


Fig. 4. Schema dei principali meccanismi mmunopatogenetici ritenuti responsabili della SM. Ab= anticorpi IgG; Ag= epitopi antigenici rilasciati da egenti infettivi batterici o virali; B= linfociti B; Bregs= linfociti B regolatori; DC= cellule dendritiche; M= macrofagi; NKregs= linfociti *natural killer* regolatori; PC= plasmacellule; T= linfociti T; Tregs= linfociti T regolatori.

Dati ottenuti nella EAE dimostrano che questi linfociti attivati in periferia sovraespimono le molecole d'adesione e i recettori chemochinici che ne favoriscono l'ingresso nel SNC attraverso la barriera ematoencefalica.

Limitatamente ai linfociti Th-17 esprimenti interleuchina 17 coinvolti nell'EAE, è stato anche sperimentalmente dimostrato che l'interazione fra il loro recettore CCR6 e il corrispettivo ligando CCL20, chemochina espressa dall'epitelio corioideo anche umano, ne permette la penetrazione nel SNC attraverso i plessi corioidei, e che l'assenza di CCR6 rende l'animale molto resistente allo sviluppo di EAE (Reboldi et al., 2009).

Applicando queste evidenze alla SM, è possibile ipotizzare che, nel contesto di un difetto della immunoregolazione periferica, cellule Th17 autoreattive siano attivate nel sangue periferico e attraverso i plessi corioidei, possano migrare nel SNC.

Una volta all'interno dei ventricoli, le cellule autoreattive potrebbero penetrare nel parenchima periventricolare o proseguire la circolazione negli spazi subaracnoidei fino a quando accedono alla pia e alla corteccia subpiale in cerca dell'antigene target.

Le citochine IL-17 e IL-22 rilasciate dalle cellule Th17 aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica e danno inizio ad una cascata di eventi infiammatori che permettono la penetrazione delle cellule immunitarie, tra cui altri linfociti Th17 e Th1 autoreattivi, linfociti T CD8+ citotossici, cellule B, plasmacellule e macrofagi, che contribuiscono a formare gli infiltrati perivascolari.

In particolare, l'inizio della risposta autoimmune è riferibile a linfociti T e B attivati esprimenti alti livelli di integrina α4β1, il cui legame con VCAM1 *(Vascular Cell Adhesion Molecule 1)* espressa dall'endotelio dei vasi cerebrali ne permette la migrazione nel SNC.

L'importanza di questo meccanismo è dimostrato dall'efficacia clinica di natalizumab, anticorpo monoclonale anti integrina α4β1 che impedisce la migrazione dei linfociti attivati nel SNC, verosimilmente bloccando anche l'interazione fra la stessa integrina α4β1 ed un secondo ligando endoteliale, l'ostepontina.

Questa integrina, infatti, oltre ad indurre ricadute nel modello dell'EAE, aumenta nel plasma dei soggetti in fase di ricaduta, e lo stesso avviene addirittura un mese prima che compaiano alla RM nuove lesioni "attive" potenziate da contrasto.

Un terzo importante costituente espresso in stretta vicinanza dei due ligandi endoteliali VCAM1 ed osteopontina è la αB-cristallina, piccola *chaperon protein* che ostacola l'interazione dei due ligandi con l'α4β1 integrina dei T linfociti e ne riduce il passaggio dal sangue al SNC, impedendo così la produzione di citochine infiammatorie nel parenchima cerebrale.

Degno di nota è il fatto che l'αB-cristallina esercita un'azione protettiva in vari modelli di EAE ed è anche uno dei principali bersagli della risposta anticorpale presente nel liquor dei soggetti con SM (Steinman, 2009).

Attraversata la barriera emato-encefalica, i linfociti $CD4^+$ e $CD8^+$ riconoscono proteine mieliniche e non mieliniche presentate da molecole MHC di classe II ed espresse su microglia, macrofagi e linfociti B, e rilasciano citochine pro-infiammatorie (IFNγ, IL-1β, IL-17, IL22, TNF-α etc) e chemochine (CXCL10, CCL5 etc) che favoriscono l'ulteriore reclutamento di altre cellule del sistema immunitario con la conseguente cronicizzazione e compartimentalizzazione delle risposta nel SNC.

Il danno tissutale comporta l'esposizione di altri epitopi della stessa molecola o di altre proteine mieliniche o non mieliniche, come ad esempio la contattina-2 espressa dai nodi di Ranvier (Derfuss et al., 2009), comunque non riconosciute come *self*. Questo fenomeno, noto come "*epitope spreading*", determina la perpetuazione della risposta autoimmune.

Accanto ai linfociti T, i linfociti B hanno un ruolo fondamentale, non solo come cellule in grado di produrre anticorpi potenzialmente dannosi ma soprattutto per la capacità definita "by-stander" di orchestrare la risposta immunitaria patologica attraverso il rilascio di citochine proinfiammatorie e di presentare gli antigeni ai linfociti T.

L'analisi molecolare dei recettori espressi dai linfociti B ha evidenziato un repertorio limitato (Colombo et al., 2000) e dimostrato come tali cellule ricircolino tra la periferia ed il SNC (Palanichamy et al., 2014), dove possono formare aggregati linfoidi negli spazi subpiali all'interno dei quali i linfociti B vanno incontro a maturazione per affinità analogamente a quanto avviene nei linfonodi (Uccelli et al., 2005). Questi follicoli linfoidi ectopici contribuiscono significativamente alla compartimentalizzazione della malattia nel SNC e al danno corticale.

Alla cronicizzazione del processo infiammatorio contribuiscono in maniera determinante anche cellule dell'immunità innata, quali i macrofagi infiltranti e la microglia, che determinano il danno tissutale attraverso il rilascio di citochine, di radicali liberi dell'ossigeno ed altre molecole associate allo stress ossidativo nonché attraverso la loro azione citotossica mediata dal complemento e da anticorpi specifici per gli antigeni neurali.

L'infiammazione cronica determina un'alterazione dapprima funzionale e quindi strutturale delle sinapsi neuronali ("sinaptopatia") che si traduce in un'alterata conduzione del segnale nervoso (Centonze et al., 2009).

La demielinizzazione comporta espressione assonale del canale Nav1.6 non inattivante, eccessivo ingresso assonale di Na^+ (compensato assieme a quello dello scambiatore Na^+/Ca^{2+} dalla Na+/K+ ATPasi), progressiva deplezione di ATP, aumento del $[Ca^{2+}]i$ con attivazione

delle caspasi e innesco di un processo neurodegenerativo Ca^{2+}-dipendente Waxman, 2007).

Nella SM e nel modello EAE, il danno microgliale e oligodendrocitario risulta causato dall'"inflammasoma", costituito da una varietà di *pattern* molecolari extracellulari di danno (TNFα, ATP, tossine batteriche, etc.) che attivano le caspasi-1/4-5 determinando non solo liberazione di interleukine infiammatorie IL-1β/ IL-18, ma anche l'attivazione della gasdermina-D, proteina citosolica che traslocata in membrana ne determina estroflessioni localizzate e rotture preludenti alla morte cellulare per piroptosi (McKenzie et al., 2018).

Neuropatologia

Nella SM coesistono placche di demielinizzazione di diversa età, che in base all'entità degli infiltrati cellulari infiammatori ed al tipo di risposta gliale reattiva possono essere distinte in: 1) *placche attive precoci*, 2) *placche croniche attivate* e *placche o lesioni inattive*.

Qualunque area del SNC può essere affetta ma costante è l'interessamento delle zone periventricolari e periacqueduttali, del corpo calloso, dei nervi ottici, del tronco encefalico, della sostanza bianca sottocorticale encefalica (cerebrale e cerebellare) e del midollo spinale.

Le lesioni non sono limitate alle aree o placche di demielinizzazione, ma interessano diffusamente anche la sostanza bianca apparentemente normale, ove sono presenti microfocolai di attivazione microgliale e segni di danno assonale, così come la sostanza grigia cerebrale, cerebellare e dei nuclei sottocorticali profondi.

Nella corteccia, le aree lese possono avere sede subpiale, oppure nelle zone più profonde o lungo tutto lo spessore della corteccia, estendendosi per parecchie circonvoluzioni adiacenti. In queste sedi, le cellule infiammatorie sono rare o del tutto assenti, suggerendo che le risposte autoimmuni di cui sono bersaglio differiscano da quelle che si sviluppano nella sostanza bianca, essendo mediate da linfociti T o da anticorpi diretti contro glicoproteine espresse dagli assoni, come ad esempio la contactina 2 (Derfuss et al., 2009).

Nelle lesioni attive precoci della sostanza bianca predominano l'infiltrato infiammatorio linfocitario B e T (con prevalenza dei linfociti T CD8+ sui CD4+) e quello macrofagico, responsabili del danno mielinico e assonale.

A seconda del tipo di lesione, gli oligodendrociti possono sopravvivere o meno, e talvolta addirittura proliferare nel tentativo di rimielinizzare e riparare il danno. In quest'ultimo caso la lesione assume l'aspetto della cosiddetta "placca ombra", caratterizzata da una demielinizzazione incompleta e disomogenea.

L'incompleta o inefficiente rimielinizzazione è riferibile non solo alla morte degli oligodendrociti maturi, ma anche all'inibizione dei precursori oligodendrocitari (OPC), frenati nel loro processo maturativo e impossibilitati a provvedere ad una completa riparazione mielinica anche per la presenza di una varietà di ostacoli presenti nelle placche di demielinizzazione.

Tali ostacoli sono costituiti da detriti mielinici, glicosaminoglicani della matrice extracellulare, molecole inibitorie o "semaforine" (Franklin, 2002) e densi intrecci di prolungamenti fibrillari gliali connessi alla proliferazione astrocitaria (astrogliosi reattiva).

In seguito, nelle aree demielinizzate si sviluppa un bordo ipercellulare attivo formato da monociti e macrofagi che porta alla crescita ed all'espansione centrifuga della lesione (*placche cronico-attive*).

Nelle lesioni inattive il processo infiammatorio tende a spegnersi, l'area è completamente demielinizzata, gli assoni sono gravemente lesionati e marcatamente ridotti di numero e predominano i fenomeni cicatriziali gliali. Numerose evidenze suggeriscono che il processo di atrofia assonale è, in parte, secondario all'assenza di segnali trofici che sono fondamentali per il mantenimento dell'integrità assonale (Lappe-Siefke et al., 2003).

Il danno assonale è molto importante nelle fasi precoci, in cui l'assone può essere sezionato o danneggiato dalle cellule infiammatorie, in particolare dai linfociti $CD8^+$ e dalla microglia attraverso il rilascio di NO, radicali di ossigeno o glutammato. Nelle fasi più tardive, infatti, una volta perduto il supporto trofico-protettivo normalmente offerto dalla guaina mielinica, l'assone tende ad esprimere lungo l'intero assolemma i canali e trasportatori ionici originariamente assemblati nei nodi di Ranvier o destinati alle sinapsi (Na^+, K^+, Na^+/ Ca^{2+}, etc.), che a contatto diretto con i liquidi extracellulari favoriscono un accumulo intra-assonale di Na^+ e Ca^{2+} eccessivo e non energeticamente compensabile, con conseguente attivazione di meccanismi litici e neurodegenerativi.

È quindi assai probabile che la progressiva degenerazione assonale sia la principale causa della disabilità ingravescente che si osserva nella maggior parte nei malati in fase avanzata.

Secondo alcuni autori (Lucchinetti et al., 2000), nella SM si osserverebbero principalmente 4 *pattern* di alterazioni neuropatologiche, costanti nei singoli pazienti per tutto il lungo decorso della malattia:

1. il primo si caratterizza per un prevalente infiltrato cellulare T e monocito-macrofagico perivenoso, con aspetti di rimielinizzazione;
2. il secondo è simile al primo, ma con deposizione di IgG e complemento (C5b-9 o MAC, *Membrane Attack Complex*);
3. il terzo è simile a quello causato da ipossia o deficit mitocondriale, ed è rappresentato da lesioni pro-

fonde non perivenose a margini indistinti, in cui si osservano al centro scomparsa degli oligodendrociti, infiltrati T-infocitari, mono-macrofagici e microgliali senza deposizione di complemento, ed alla periferia da apoptosi oligodendrocitaria;

4. il quarto è simile al terzo, ma con segni di distrofia degli oligodendrociti (frammentazione del DNA non apoptotica).

Non tutti sono però d'accordo con questa impostazione. Secondo altri autori è invece possibile osservare, nello stesso soggetto ed in tempi diversi, la coesistenza di differenti *pattern* lesionali. Infatti, evidenze immunopatologiche dimostrano la convergenza delle lesioni *attive* (dopo una prima e precoce fase eterogenea) in un unico ed omogeneo *pattern* demielinizzante caratterizzato da presenza di IgG, attivazione del complemento ed espressione macrofagica di recettori Fcγ, deponenti per una predominante fagocitosi IgG e complemento-mediata della mielina (Breij et al., 2008).

Lo studio di lesioni molto recenti all'esordio della malattia ha evidenziato una perdita precoce degli oligodendrociti e pertanto alcuni Autori (Henderson et al., 2009) sostengono che l'apoptosi di queste cellule rappresenta l'evento iniziale della malattia, precedente l'ingresso delle cellule infiammatorie entro il SNC.

Assai meno definito è il significato e l'evoluzione dei noduli microgliali osservati in aree apparentemente normali della sostanza bianca, o vicino ad aree demielinizzate, definiti come lesioni *pre-attive* (van der Valk et al., 2009).

Con il passare del tempo, le aree di infiammazione inizialmente focali si diffondono all'intero SNC, secondo un paradigma infiammatorio cronico che prevede una fase iniziale dominata da un'infiltrazione linfo-monocitaria seguita da una seconda fase caratterizzata da attivazione microgliale diffusa.

Nell'età avanzata, l'infiammazione tende invece a ridursi mentre compaiono fenomeni neuropatologici legati all'invecchiamento (lesioni ischemiche, depositi di amiloide e depauperamento neuronale) che possono ulteriormente complicare il quadro clinico.

Il tipo di infiammazione si modifica quindi nel tempo, diventando sempre più sequestrata entro il SNC e coinvolgendo altri tipi cellulari. Si ritiene che i processi degenerativi assonali, assai verosimilmente secondari al processo infiammatorio, una volta innescati possano anche procedere autonomamente nelle fasi più tardive della malattia, attraverso meccanismi ancora non ben noti.

Le lesioni caratteristiche della SM nell'encefalo e nel midollo spinale sono illustrate nella Fig. 5.

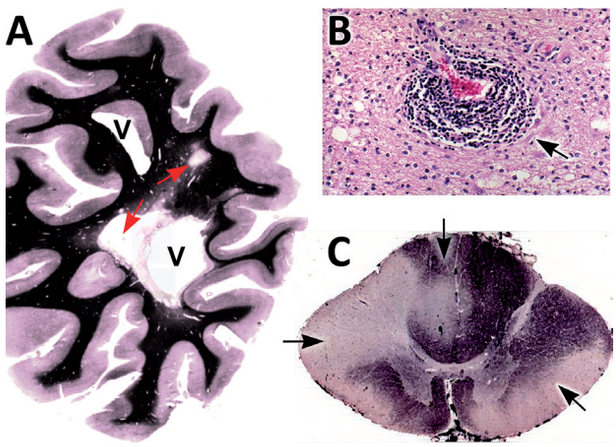


Fig. 5. Placche demielinizzate nella sostanza bianca periventricolare e sottocorticale (A, freccie) e nel midollo spinale (C, frecce). Notare in B (freccia) la presenza di infiltrazione linfocitaria perivenosa ed in C (frecce) la demielinizzazione diffusa nei cordoni posteriori, laterali ed anteriori del midollo spinale (colorazione di Spielmeyer).

Sintomatologia

L'esordio della malattia è in genere relativamente subacuto. I sintomi possono manifestarsi nel giro di poche ore o alcuni giorni, o svilupparsi in maniera più lenta e insidiosa.

Il primo episodio configura una sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*) se perdura per almeno 24 ore in assenza di febbre o infezioni. Qualunque funzione del SNC può essere compromessa, isolatamente (esordio monosintomatico o monofocale) o in associazione (esordio polisintomatico o polifocale). Alcuni sintomi sono più frequenti di altri o variano in rapporto all'età (Fig. 6, dati ricalcolati sulle distribuzioni di 1.096 casi, Weinshenker et al., 1989).

Un primo attacco o episodio clinico può a tutti gli effetti rappresentare l'esordio della SM qualora siano soddisfatti i criteri clinici, RM e/o liquorali previsti per la diagnosi di CIS (v. oltre, Tab. 2, Thomson et al., 2018).

In particolare, mentre alcuni sintomi prevalgono nelle fasce d'età giovanili (disturbi visivi da neurite ottica, disturbi motori acuti e disturbi sensitivi), altri rimangono sostanzialmente invariati, ad eccezione dei disturbi motori cronici, nettamente prevalenti nelle forme con esordio in età più avanzata.

All'inizio la sintomatologia tende spontaneamente a regredire, spesso completamente, di solito nel giro di alcune settimane o mesi, ed il primo episodio, o CIS,

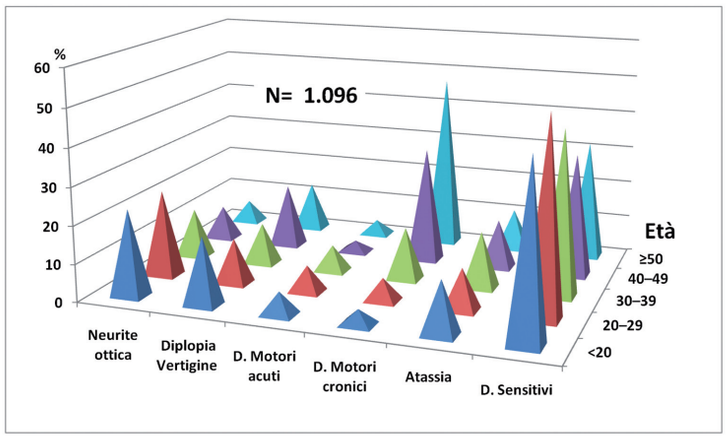


Fig. 6. Distribuzione percentuale dei principali sintomi/segni d'esordio della MS in rapporto all'età.

può essere destinato a restare tale, oppure a preludere ad un'evoluzione in una SM clinicamente definita in caso di nuove ricadute, nuove lesioni RM encefaliche o spinali o riscontro di bande oligoclonali nel liquor.

Le ricadute hanno frequenza variabile, in media circa 0,5-1 all'anno, ma dopo alcuni anni la sintomatologia non regredisce più completamente, lasciando esiti deficitari più o meno invalidanti che si sommano fra loro, come illustrato nella Fig. 7 (ricalcolata da McDonald e Compston, 2005).

Dopo 10-20 anni dall'esordio la malattia assume un decorso progressivamente ingravescente, più spesso caratterizzato da una paraparesi atassica, con importante limitazione della autonomia del soggetto.

Deficit motori

Frequenti all'esordio, si presentano solitamente come una paraparesi di tipo centrale a distribuzione asimmetrica, associata ad iperreflessia profonda, spasticità e segno di Babinski. Sebbene l'ipostenia agli arti inferiori sia considerata di significato prognostico sfavorevole, nelle fasi iniziali della malattia spesso regredisce anche completamente, mentre nelle fasi più avanzate tende a peggiorare fino a costringere il soggetto all'uso della carrozzina.

L'estensione progressiva agli arti superiori configura una tetraparesi spastica che nelle fasi tardive può anche essere peggiorata dalla comparsa di un deficit motorio periferico con ipotrofia dei piccoli muscoli della mano (interossei e muscoli delle eminenze tenar e ipotenar), per estensione delle lesioni infiammatorie demielinizzanti ai motoneuroni cervicali.

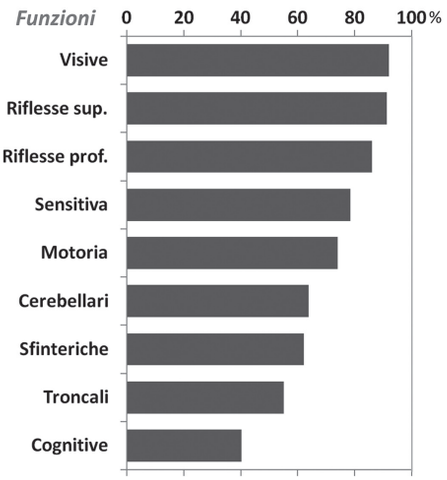


Fig. 7. Prevalenza percentuale globale della compromissione delle varie funzioni del SNC nella MS.

Disturbi sensitivi

Frequenti come sintomo di esordio, nel decorso della malattia sono costanti, assumendo una varietà di aspetti indicativi di lesioni localizzate lungo il decorso ascendente delle vie della sensibilità superficiale o profonda.

Ipoestesia, parestesie o disestesie superficiali – Possono interessare qualunque parte del corpo, gli arti, il dorso o il volto, manifestandosi come sensazioni di "carne morta", addormentamento, fasciatura (tipicamente al torace), formicolio o puntura di spillo, talvolta associate ad iperestesia.

Ipoestesia profonda ed atassia sensitiva agli arti – Sono causate da lesioni delle colonne dorsali (fasci spino-bulbo-talamici) e possono interessare sia gli arti inferiori, causando un'atassia della marcia con segno di Romberg positivo per caduta immediata omnidirezionale, sia uno o entrambi gli arti superiori, ove l'atassia sensitiva segmentale è dimostrabile con la prova della localizzazione del pollice e delle altre dita ad occhi chiusi.

Dolore – Complessivamente, disturbi dolorosi sono riportati dal 50% circa dei soggetti con SM in ogni fase

della malattia, sotto varie forme, spesso associate fra loro e con altri sintomi, quali spasticità, fatica e disturbi affettivi, incidendo sull'autonomia e sulla qualità della vita di ogni giorno (Solaro e Messmer-Uccelli, 2011).

La loro descrizione dal parte del malato, così come la comprensione da parte del medico, non sempre sono agevoli, ma il loro inquadramento può essere facilitato tenendo conto che il dolore può rappresentare un sintomo relativamente precoce della malattia, ed esprimersi sotto forma nevralgica parossistica, come nella nevralgia trigeminale sintomatica, o come sintomosegno di Lhermitte, oppure assumere l'aspetto di un dolore neuropatico cronico o di un dolore profondo.

Nevralgia trigeminale sintomatica. Insorge in età giovanile nell'1-2% dei soggetti con SM e può coinvolgere entrambi i lati del volto, di solito in tempi successivi, distinguendosi dalla forma classica per la coesistenza di un deficit sensitivo trigeminale, per la mancanza di esaurimento post-accessuale e per la presenza di lesioni RM iperintense in T2 in corrispondenza della radice del V o nella sua zona d'ingresso pontina (v. 2° Vol., Cap. 38 Cefalee e nevralgie del capo e della faccia). Il 2-4% delle nevralgie trigeminali sintomatiche risulta attribuibile a SM.

Segno di Lhermitte. Inizialmente descritto da Marie e Chatelin (1917), e successivamente da Lhermitte e Pollack (1924), è un fenomeno accessuale doloroso a tipo fulminea scossa elettrica irradiata dal collo ai 4 arti scatenata da flessione del capo, talvolta così intensa e frequente da costringere il soggetto a particolari attenzioni nel muoversi. Relativamente età indipendente, si osserva nel 41% circa dei soggetti con SM, nel 51% dei quali entro i primi 3 anni di malattia, presentandosi come sintomo isolato nel 64% ed in associazione ad altri nel 36% dei casi. Le caratteristiche del disturbo sono relativamente stereotipate, ma variano da caso a caso: nella quasi totalità la RM dimostra lesioni demielinizzanti nel midollo cervicale o nel passaggio cervico-bulbare, il cui riscontro durante un'esplorazione diagnostica completa correla con il fenomeno solo nel 50% circa dei soggetti (Al-Araji e Oger, 2005).

La specificità del segno è assoluta per la sede (colonne dorsali cervicali) ma non per la natura lesionale, che oltre alla SM, può essere riferita a traumi ed a compressioni midollari cervicali, irradiazioni del collo, chemioterapia antiblastica, malattia di Behçet, sclerosi combinata subacuta del midollo da carenza di Vit. B12.

Dolore neuropatico cronico. Generalmente insorge agli arti inferiori, manifestandosi con sensazioni urenti continuative, quasi sempre associate ad iperalgesia ed allodinia, con esacerbazioni lancinanti nel 40% dei casi.

Dolore profondo. Può assumere l'aspetto di un dolore somatico a partenza osteoarticolare causato da malposizioni posturali, specie in regione lombosacrale, o quello di un *dolore muscolare crampiforme* che insorge prevalentemente nelle masse muscolari degli arti inferiori maggiormente spastiche ed iposteniche.

Questo secondo tipo di dolore si manifesta in maniera accessuale, anche durante il riposo notturno, può accompagnarsi ad alterazioni EEG parossistiche e non è sensibile ai FANS ed ai miorilassanti per via orale, mentre può trarre beneficio da un trattamento con antiepilettici (carbamazepina) e da un'adeguata neuroriabilitazione fisiochinesiterapica.

Disturbi cerebellari

Comprendono tremore intenzionale, disartria cerebellare con parola scandita, nistagmo di tipo centrale ed atassia assiale e della marcia, che nelle fasi avanzate della malattia spesso assume aspetti misti paraparetico-atassici. Scarsamente sensibili alle terapie farmacologiche e di significato prognostico sfavorevole, i disturbi cerebellari costituiscono un sintomo invalidante, poiché l'atassia assiale e della marcia ed il tremore cinetico possono diventare causa di grave disabilità.

Disturbi visivi

Comprendono essenzialmente la neurite ottica retrobulbare, il fenomeno di Uhthoff e la diplopia.

Neurite ottica retrobulbare – Il nervo ottico è interessato pressoché costantemente nel lungo decorso della malattia. La neurite ottica retrobulbare è spesso un sintomo di esordio in età relativamente giovanile e si caratterizza per un importante calo della acuità visiva con annebbiamento della vista non correggibile con lenti, spesso accompagnata da dolore che compare con i movimenti oculari. Una neurite ottica può o meno preludere ad un'evoluzione in una SM definita negli anni successivi. In particolare, se inizialmente la RM è alterata per la presenza di aree T2 positive e sono presenti bande oligoclonali nel liquor, la probabilità che nei successivi 15 anni si manifesti una forma di SM è pari al 75%, mentre se all'esordio la RM encefalica e l'esame liquorale risultano normali, scende al 25%.

Fenomeno di Uhthoff – Rappresenta una tipica manifestazione di intolleranza alla temperatura (v. oltre).

Si manifesta come perdita o annebbiamento transitorio della visione generalmente di breve durata (da minuti a decine di minuti) e solitamente monoculare, indotto da aumenti anche modesti della temperatura corporea (eccessivo caldo ambientale, esercizio fisico) ma rapidamente correggibile dal suo abbassamento, ad es. bevendo una bibita ghiacciata.

Il fenomeno è più frequente come esito di una pregressa neurite ottica, può precedere di mesi o anni l'insorgenza di una SM e non riguardare solo la visione.

In tali circostanze, può rendersi necessaria una diagnosi differenziale nei confronti di un'amaurosi transitoria da ischemia in territorio carotideo per scegliere le misure terapeutiche da adottare in ciascun caso.

Diplopia e disfunzioni oculomotorie – Il disturbo oculomotorio più comune nella SM è l'oftalmoplegia internucleare causata da lesioni demielinizzanti del fascicolo longitudinale mediale, che si manifesta nello sguardo laterale con un deficit dell'adduzione in un occhio e nistagmo compensatorio nell'altro abdotto.

Meno frequenti sono le diplopie causate da lesione dei nervi oculomotori (VI > III >IV nervo) nel loro decorso troncoencefalico.

Altri possibili disturbi sono le oscillopsie, solitamente riferibili alla presenza un nistagmo centrale (di fissazione, orizzontale o verticale soprattutto verso l'alto, o pendolare acquisito), o a una *skew deviation* dell'asse dei globi oculari, che impedisce la normale sovrapposizione delle immagini retiniche.

Disturbi vescicali ed intestinali

I disturbi del controllo vescicale sono assai frequenti, ed accompagnano costantemente le fasi avanzate della SM. Comprendono:

- iperreflessia del detrusore con minzione imperiosa, caratterizzata da uno stimolo ad urinare talmente impellente da non permettere di raggiungere il water in tempo;
- areflessia del detrusore o dissinergia del detrusore/sfinteri, con difficoltà ad iniziare e completare la minzione, situazione che comporta ristagno vescicale e rischio di infezioni urinarie, specie per residui > 100 ml;
- nicturia, riferibile a deficit di ADH per compromissione ipotalamica;
- stipsi pressoché costante, spesso connessa alla scarsa mobilità. Meno frequente è l'opposto (emisssione di feci semiliquide), mentre è molto più rara l'occorrenza di una vera e propria incontinenza rettale.

Disturbi sessuali

Sono abbastanza frequenti in entrambi i sessi e possono riconoscere una varietà di cause neurologiche che includono la perdita della sensibilità genitale, la riduzione della motilità del bacino e degli arti inferiori, la disfunzione erettile e la perdita di risposte vasomotorie genitali femminili. Spesso coesistono problematiche psicologiche a contenuto depressivo connesse al vissuto della propria disabilità, o al timore di non essere accettati dal partner.

Disturbi affettivi e cognitivi

I disturbi depressivi sono piuttosto frequenti, più spesso nelle fasi iniziali della malattia, e la loro prevalenza supera sia quella della popolazione generale (14-57% vs 1.3-3.7%), che quella relativa ad altre malattie croniche (13%). La depressione può essere reattiva alle problematiche di modificazione della qualità di vita che spesso seguono la diagnosi di SM, ma può acquisire un carattere endogeno e diventare parte integrante della malattia.

Turbe cognitive, con problemi di memoria, difficoltà attentive, riduzione della capacità di calcolo e della capacità esecutive sono frequenti, ma raramente di entità tale da configurare un quadro di palese decadimento mentale, anche se questo può accadere in singoli casi. Problematiche di euforia inadeguata, o di scarsa coscienza del proprio stato possono anche accompagnare le fasi più tardive della malattia.

Intolleranza al caldo

È un fenomeno presente nel 60-80% dei soggetti con SM, che si manifesta con un rapido peggioramento della sintomatologia in atto (motoria, sensitivo-sensoriale, sfinterica, etc.) quando la temperatura corporea sale per cause febbrili, intenso esercizio fisico o esposizione ad un caldo ambientale eccessivo. Il fenomeno di Uhthoff (v. sopra) ne è solo una delle espressioni.

Non è chiaro però quanto tali modificazioni siano legate agli aumenti della temperatura centrale o periferica, né quanto dipendano da un rallentamento o da un blocco di conduzione negli assoni parzialmente rimielinizzati o demielinizzati (Guthrie e Nelson, 1995), da alterazioni autonomiche della termoregolazione (Davis et al., 2010), o anche da fattori umorali, quali un'aumentata produzione periferica di nitrossido causata dal caldo.

Comunque, l'aggravamento si risolve con il ripristino di una temperatura normale e può essere addirittura seguito da un miglioramento nelle ore successive, o al contrario persistere anche più lungo.

In ogni caso, si tratta di un sintomo prevenibile ed anche curabile con mezzi fisici (v. Terapia sintomatica).

Fatica

È un sintomo molto frequente e talvolta anche precoce, che si può manifestare come sintomo isolato o aggravare un deficit motorio anche modesto, e spesso può essere considerato dal malato uno dei sintomi più invalidanti della SM.

Il soggetto si sente immotivatamente spossato, e la fatica sproporzionata che prova nello svolgere le sue normali attività quotidiane è talvolta così marcata da essere responsabile dell'abbandono del posto di lavoro o di ritiro sociale. Spesso è un sintomo a sé stante, difficilmente correlabile ad altri disturbi, e riconosce cause complesse di natura centrale, spesso aggravate da un'ipersensibilità alle temperature elevate, un'in-

sonnia, uno stato depressivo concomitante o anche all'effetto astenizzante esercitato dai principali farmaci usati per la cura della spasticità (v. oltre).

Altri sintomi

Relativamente meno frequenti di altri, sono rappresentati da ipoacusia, in genere unilaterale, cefalea, soprattutto di tipo tensivo e manifestazioni parossistiche non dolorose che comprendono:

1. crisi epilettiche focali o generalizzate, non infrequenti ma in genere ben controllate dalla terapia con AED;
2. crisi vertiginose di tipo periferico armonico;
3. crisi disartriche ed atassiche parossistiche di breve durata, verosimilmente causate da scariche ectopiche a genesi efaptica che spontaneamente si originano lungo le vie centrali ascendenti lemniscali o spino-cerebellari.

Esami paraclinici

La diagnosi di SM si basa sulla presenza documentata di *disseminazione temporale*, almeno due episodi di sofferenza focale del SNC (i sintomi devono durare almeno 24 ore, non essere associati alla presenza di febbre, il secondo episodio può anche essere solo documentato da una evoluzione della RM e i due episodi devono comunque essere separati da almeno 1 mese di tempo) e di *disseminazione spaziale* (i sintomi e i segni obiettivi devono riflettere la compromissione di due diverse aree del SNC). Pur rimanendo una diagnosi clinica, le indagini paracliniche rivestono particolare importanza, sia per la diagnostica che per avere informazioni sulla possibile evoluzione della malattia.

Esame liquorale

Conserva tutt'ora una rilevante importanza nella diagnosi di SM, dimostrando nella maggior parte dei casi alterazioni molto caratteristiche e di forte supporto al sospetto clinico (v. 1° Vol., Cap. 9 Liquido cerebrospinale).

La citorrachia è caratterizzata per oltre il 90% da linfociti (prevalentemente T della "memoria centrale" esprimenti CD45RO, CD62L, CCR7, CCR5 e CXCR3 Giunti et al., 2003) fino a un massimo di 15-30 cellule/mm^3 (valori normali 1-5 cellule/mm^3), in genere osservabile nelle fasi iniziali delle forme con ricadute e remissioni.

Il reperto più frequente è un aumento liquorale delle IgG riferibile ad una loro sintesi intratecale. Tale dato si ricava da un rapporto [(IgG Liquor/IgG Siero)/(Albumina Liquor/Albumina Siero)] superiore al valore normale di 0,69 (indice di Link, confermato dall'*isoelectrofocusing* del liquor su gel di agarosio ed *immunoblot* su nitrocellulosa, che nel 95% dei casi di SM dimostra la presenza di bande oligoclonali di IgG prodotte all'interno del SNC da cloni linfo-plasmacellulari attivati contro determinanti antigenici imprecisati (mielinici, virali o altro) (Fig. 8).

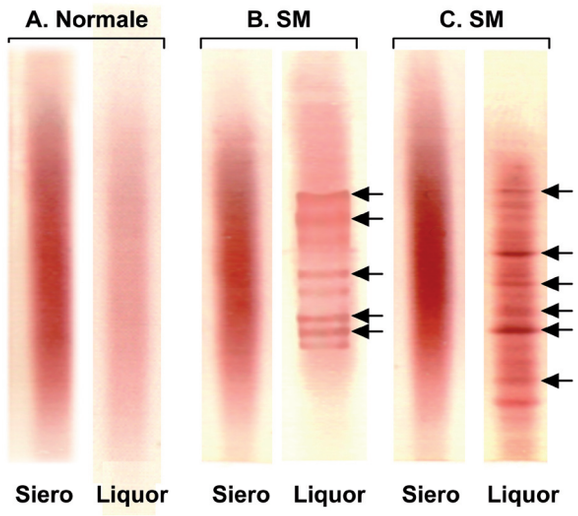


Fig. 8. Pattern IgG oligoclonali nella sclerosi multipla dimostrati su liquor mediante *immunoblot* su nitrocellulosa (anti-IgG umane-HRP). A: tracciato normale, assenza di bande IgG oligoclonali su siero e liquor; B-C: sclerosi multipla, presenza di bande IgG oligoclonali solo su liquor (frecce).

Poiché il riscontro di bande IgG liquorali oligoclonali è possibile anche in alcune malattie infettive del SNC (come ad es. la neurosifilide, la neuroborreliosi e l'infezione da HIV), il reperto non può considerarsi specifico di SM, anche se costituisce un parametro altamente sensibile ed un segno biologico di speciale rilievo in grado di fornire indicazioni più generali sulla patogenesi della malattia.

In molti casi è stata anche osservata un'aumentata sintesi intratecale di IgM che per alcuni Autori sarebbe correlata ad un decorso più aggressivo della malattia: questa ipotesi, però, non è stata confermata dalla maggior parte degli studi sul tema.

La presenza di bande oligoclonali di IgG all'*immunoblot* rappresenta un vero *marker* di malattia, essendo presente nel 95% dei casi di SM certa.

Potenziali evocati

La loro utilità nella patologia demielinizzante è limitata alla ricerca di alterazioni della conduzione centrale sensitivo-sensoriale e motoria non tanto in una via colpita da una lesione sintomatologicamente espressiva, quanto in altre colpite da lesioni "infracliniche", ed in

questo caso possono documentare una disseminazione spaziale del danno, senza peraltro permettere certezze sulla sua natura.

Infatti, la SM non è l'unica malattia caratterizzata da lesioni multiple e disperse, ed i reperti elettrofisiologici, che peraltro tendono a variare nel tempo senza correlare con lo stato clinico del soggetto, possono solo contribuire alla diagnosi nell'ambito di un'esplorazione diagnostica paraclinica completa, perdendo gran parte del loro significato nel monitoraggio della malattia o della sua risposta alle terapie. Ad esempio, di fronte ad un quadro RM suggestivo per SM ma clinicamente asintomatico, così come nel sospetto di una sintomatologia somatoforme, i potenziali evocati offrono la possibilità di un'esplorazione funzionale molto utile, poco costosa e facilmente attuabile (v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche, Potenziali evocati).

Il reperto più comune osservabile nei casi più lievi è solo un significativo aumento di latenza dei picchi principali, senza la corrispettiva riduzione d'ampiezza che si osserva nei casi più gravi.

Potenziali evocati visivi (VEP) – Vengono usualmente valutate le componenti N75 e P100, che risultano alterate, in particolare per quanto riguarda la latenza, nel 90% circa dei soggetti con una storia clinica di neurite ottica e in più dei 2/3 dei casi di SM definita, anche senza precisa storia clinica di disturbi visivi (Fig. 9, A).

Potenziali evocati somestesici (SEP) – Sono quelli forse più informativi, specie nelle componenti cervicale N13 e corticali N20 e P23, che risultano alterati nel 70-90% dei casi, dimostrando più frequentemente riduzioni di ampiezza fino ad una completa scomparsa del segnale (Fig. 9, B). Alla tecnica convenzionale basata sulla stimolazione di un tronco nervoso periferico, che esplora essenzialmente la via lemniscale (spino-bulbo-talamo-corticale), può essere anche affiancata la stimolazione periferica laser delle afferenze nocicettive spino-talamo-corticali (LEP), che permette di dimostrare la presenza di alterazioni in una discreta percentuale di SEP risultati nella norma.

Potenziali evocati uditivi (BAER) – Possono dimostrare un aumento dell'intervallo fra le onde I-III (per lesione demielinizzante dell'VIII) e III-V (per lesione delle vie acustiche centrali), o anche un'abnorme riduzione di ampiezza del rapporto IV/V:I. La probabilità di alterazione dei BAER risulta proporzionale al livello di diagnosi: 67% nella SM definita, 30-41% in casi in cui la diagnosi non è ancora certa o pazienti al primo episodio demielinizzante

Potenziali evocati motori (MEP) – Risultano alterati nel 70-80% circa dei casi, dimostrando un allungamento del tempo di conduzione motoria centrale che nel 50% dei casi si associa ad una riduzione di ampiezza del potenziale evocato.

Tomografia retinica a Coerenza Ottica (OCT)

È una nuova tecnica di esplorazione strutturale delle vie ottiche anteriori che permette di visualizzare con altissima risoluzione spaziale la citoarchitettura della retina (fino a 3 μm) e misurare con elevato indice di riproducibilità lo spessore dei suoi vari strati e della testa del nervo ottico (v. 1° Vol., Cap. 4 Neuroftalmologia). Oltre al suo principale impiego oftalmologico (specie nella diagnosi del glaucoma, della retinopatia diabetica e delle maculopatie degenerative), l'OCT si è rivelato un prezioso mezzo di indagine non invasivo per valutare l'entità del danno assonale da neurite ottica in atto

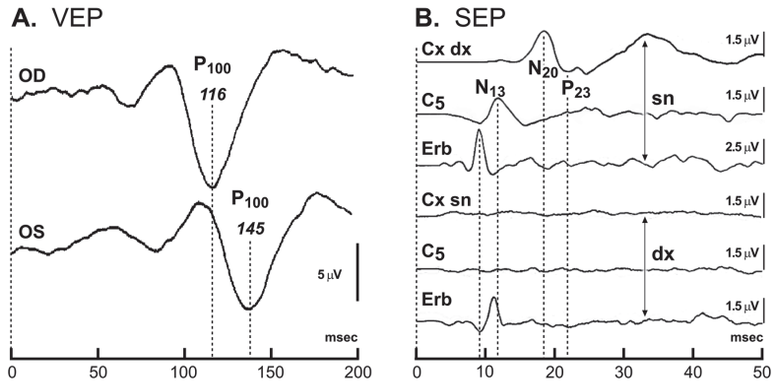


Fig. 9. VEP *pattern reversal* (A) e SEP (B) nella MS. Notare in A l'allungamento di latenza del picco P_{100} in OS in un soggetto con pregressa neurite ottica retrobulbare, ed in B, nei SEP da stimolazione del nervo mediano, il modesto aumento di latenza del potenziale di plesso (punto di Erb) a destra e la completa la scomparsa nel picco N_{13} cervicale ipsilaterale e dei picchi N_{20}-P_{23} corticali controlaterali, deponente per lesione delle vie somestesiche ascendenti in un soggetto con disturbi sensitivi profondi all'arto superiore destro.

o pregressa ed ottenere informazioni sulla sua evoluzione nel tempo. Assieme alla valutazione dell'acuità visiva a basso contrasto ed ai VEP, l'OCT offre una stima indiretta del danno assonale occorrente all'interno del SNC (Talman, 2010; Davies et al., 2011). Si tratta di esame molto promettente che potrebbe fornire in futuro utili indicazioni sul decorso e in generale, sulla aggressività della malattia.

Neuroimmagini RM

A partire dalla sua introduzione nel 1980, la RM ha rivoluzionato completamente le nostre conoscenze sulla SM, fornendo informazioni fondamentali altrimenti non disponibili per la comprensione dei vari aspetti e meccanismi della malattia, e da allora è rapidamente diventata un esame di routine per la sua diagnosi precoce e per il monitoraggio nel tempo dell'efficacia delle terapie mirate a modificarne il decorso (v. 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia).

Le sequenze RM in densità protonica (DP) e T2 sono quelle ritenute standard per visualizzare nel SNC le caratteristiche lesioni della SM sotto forma di aree iperintense rotondeggianti localizzate nella sostanza bianca sottocorticale, specie in sede periventricolare. La tecnica FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) offre immagini più nitide e contrastate, ma a causa dei più lunghi tempi di acquisizione comporta il rischio di artefatti attorno alle vie di deflusso liquorale a maggior pulsatilità (sistema ventricolare), ed anche nella sua versione turbo-SE (*turbo-Spin Echo*) risulta meno sensibile delle sequenze DP e T1.

Le sequenze T1w evidenziano aree ipointense che nel 40-80% dei casi regrediscono (ritornando isointense) per scomparsa dell'edema o per rimielinizzazione, ma nella restante parte rimangono immodificate, deponendo per l'occorrenza di una perdita assonale con danno irreversibile della matrice parenchimale (*black holes*).

Il potenziamento di alcune lesioni dopo contrasto (Gd), attribuibile di per sé a danno di barriera, costituisce il segno più precocemente rilevabile delle lesioni infiammatorie demielinizzanti in fase acuta, rappresentando un parametro 5-10 volte più sensibile di quelli clinici per valutare l'attività di malattia. Attualmente il numero delle lesioni nuove o in espansione in T2, ed il numero ed il volume delle nuove lesioni T1-Gd+ costituiscono i principali parametri (*end-point*) nei trials clinici in cui si vuole misurare l'efficacia di nuovi farmaci per la cura della SM.

Esempi di neuroimmagini RM a 1,5T ottenute in soggetti con SM prima e dopo mezzo di contrasto sono riportate nelle successive Figure 10-14.

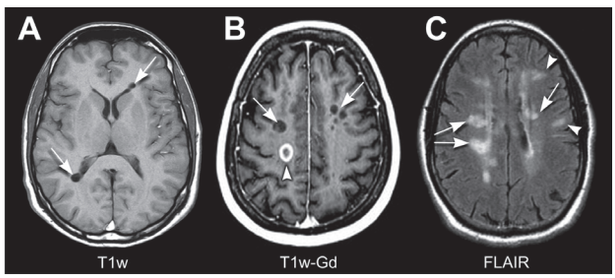


Fig. 10. RM di tre soggetti con SM. In T1 (A e B) si osservano nella sostanza bianca sottocorticale aree rotondeggianti ipodense di varie dimensioni ed età o *black holes* indicati da frecce (A: forma benigna di SM; B: forma RR di SM), una delle quali, potenziata da contrasto (B, punta di freccia) coesiste con altre croniche non potenziate. In C (forma RR di SM), la sequenza FLAIR turbo-SE evidenzia numerose lesioni iperintense periventricolari (frecce) ed iuxtacorticali (punte di freccia).

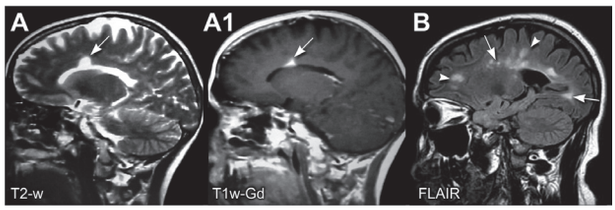


Fig. 11. RM encefalica, sezioni sagittali in due differenti soggetti con forma RR di SM (A-A1, e B). Nel primo (A), le sequenze T2 dimostrano un'area rotondeggiante iperintensa (freccia) potenziata da contrasto nelle sequenze T1 (A1, freccia). Nel secondo soggetto (B), le sequenze FLAIR visualizzano in dettaglio aree iperintense distribuite lungo il corpo calloso (frecce), alcune delle quali si estendono fino al confine con la corteccia cerebrale (punte di freccia).

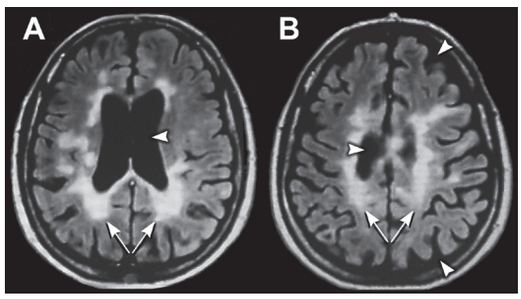


Fig. 12. RM encefalica, sezioni assiali FLAIR in un soggetto con forma SP di SM. In entrambe (A, B) si osservano numerose ed estese aree iperintense nella sostanza bianca bilateralmente, specie in sede periventricolare (frecce). Notare l'evidente aumento degli spazi liquorali ventricolari e subaracnoidei della convessità (punte di freccia).

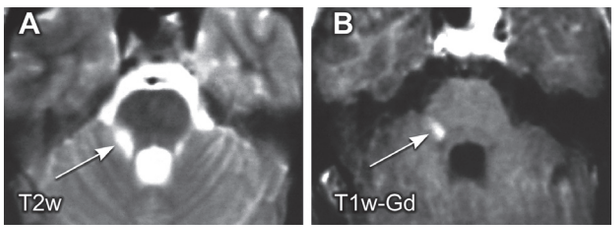


Fig. 13. Sezione RM assiale pontina in un soggetto con forma RR di SM e nevralgia trigeminale sintomatica a destra (associata a lieve ipoestesia). Notare la piccola area iperintensa in T2 coincidente con il decorso intrapontino della radice principale del V, potenziata da contrasto nelle sequenze T1.

Fig. 14. La RM-T2 sagittale del midollo spinale in una forma RR di SM con disturbi sensitivo-motori agli arti dimostra la presenza di un'area ipertintensa ovalare in C5.

I reperti RM convenzionali, tuttavia, risultano scarsamente correlati con l'eterogeneità degli aspetti neuropatologici e solo in parte coerenti con la disabilità e la progressione della malattia. Questo apparente "paradosso clinico-radiologico" può essere però spiegabile dal fatto che i parametri convenzionali finora adottati non riescono a discriminare fra infiammazione, edema, demielinizzazione, degenerazione Walleriana e perdita assonale, spingendo a cercare altri criteri di valutazione più specifici e sensibili. Le più interessanti e promettenti tecniche RM "non convenzionali" rivelatesi utili per questi ed altri scopi, ma per ora usate essenzialmente nell'ambito della ricerca sperimentale, sono le seguenti (Poloni et al., 2011).

MTR (*Magnetization Transfer Ratio*) – Permette di valutare il rapporto di scambio di magnetizzazione fra i protoni delle macromolecole proteiche ed i protoni dell'acqua ad essi associati (valutati mediante sequenze *gradient* o SE) prima e dopo l'applicazione di un'eccitazione RF fuori risonanza, in modo da saturare solo i primi. La MTR si è rivelata particolarmente utile e promettente non solo per visualizzare selettivamente un depauperamento della componente assonale altrimenti non documentabile, ma anche per controllare nel tempo l'evoluzione di eventuali processi riparativi, dimostrandosi più adatta di altri approcci allo studio di strategie terapeutiche mirate a favorire i processi di rigenerazione degli assoni lesi.

MWF (*Myelin Water Fraction*) – Consiste nella valutazione del tempo di rilassamento trasversale dell'H_2O nei doppi strati mielinici, più breve rispetto a quelli progressivamente più lunghi degli spazi extra-intracellulari e liquorali. Rispetto alla tecnica MTR è più sensibile, ma anche assai più complessa da realizzare.

3D FLAIR – Caratterizzata da un elevato rapporto segnale/rumore, permette una definizione spaziale delle lesioni quasi raddoppiata rispetto alle sequenze FLAIR convenzionali (2-D), specie in sede sottotentoriale, ma rivela difficoltà nel distinguere le lesioni corticali da quelle iuxta-corticali o miste.

3D DIR (*Double Inversion Recovery*) – Supera gli ostacoli della tecnica precedente eliminando i segnali della sostanza bianca e del liquor, e permette una migliore definizione del volume delle lesioni nella sostanza grigia, parametro ritenuto importante nello studio delle correlazioni fra entità e sede del danno nervoso ed eventuali disturbi cognitivi.

DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) – Quantifica la libera diffusione omnidirezionale dell'acqua nei tessuti, nettamente favorita dall'infiammazione. Un suo incremento del 40% nelle aree potenziate da contrasto in T1w implica un rischio aumentato di circa 6 volte di una loro trasformazione in aree T1w marcatamente ipointense dopo 6 mesi-1 anno (*black holes*), aspetto ritenuto surrogato di grave demielinizzazione con danno assonale irreversibile (Naismith et al., 2010).

RM con agenti di contrasto cellulo-specifici – L'uso di sequenze T2* *gradient echo* dopo iniezione i.v. di una piccola quantità di nanoparticelle di ferro (USPIO, *Ultra-Small Superparamagnetic Iron Particles*) selettivamente catturate dai macrofagi permette di distinguere nelle lesioni focali del SNC la componente neuroinfiammatoria da quella puramente riferibile ad un coesistente danno strutturale o di barriera, offrendo ulteriori possibilità di studio sulla patogenesi delle lesioni demielinizzanti nella sostanza bianca e nella sostanza grigia corticale.

Spettroscopia RM – Nelle lesioni della sostanza bianca sottocorticale dimostra una caratteristica riduzione del picco del N-acetilaspartato (NAA), aminoacido presente pressoché esclusivamente nei neuroni e

negli assoni integri e la cui perdita nella sostanza bianca indica una compromissione funzionale o strutturale degli assoni, associata ad un contemporaneo aumento del picco della colina libera (CHO), indice di un aumentato turnover dei fosfolipidi di membrana, quale occorre nei processi di demielinizzazione e rimielinizzazione e nei processi infiammatori e di gliosi (Narayana, 2005, Fig. 15). Incidentalmente, questi rilievi non sono la mera conseguenza di un'atrofia parenchimale, poiché di fatto la precedono nel tempo (Ge et al., 2004).

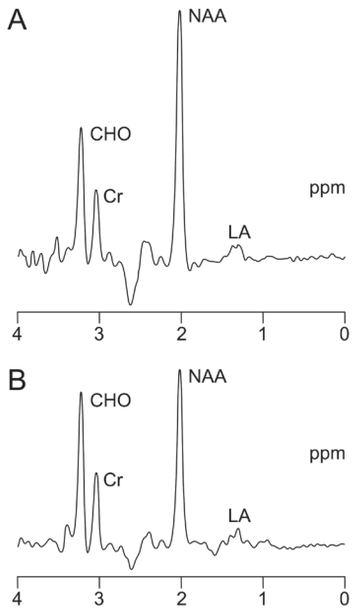


Fig. 15. Spettroscopia RM della sostanza bianca normale (A) e nella sostanza bianca con lesioni demielinizzanti (B). Notare in B l'aumento del picco della colina (CHO) e la riduzione del picco del N-acetilaspartato (NAA). Cr: creatina; LA: lattato.

fMRI – Permette di documentare indirettamente la presenza di disfunzioni del SNC molto più estese e diffuse di quanto potrebbero suggerire le sole immagini T2 o T1, suggerendo che anche le zone di sostanza bianca apparentemente normali possono essere funzionalmente danneggiate nel trasporto delle informazioni a distanza, specie nelle sindromi clinicamente isolate (CIS) della fase precoce della malattia.

La disconnessione funzionale fra varie aree corticali e sottocorticali di per sé non lese, osservata nei soggetti che dopo un anno sviluppano una SM clinicamente definita, è documentabile in fMRI non solo da un'attivazione incompleta delle aree normalmente deputate all'esecuzione di compiti motori semplici, ma anche da un'attivazione abnorme di altre aree normalmente inattive, corticali e sottocorticali (Rocca et al., 2005). Questo dato, indicativo di una riorganizzazione dei *network* funzionalmente compromessi, oltre a costituire un fattore predittivo di decorso si presta anche spiegare a chiarire un possibile meccanismo della fatica centrale nell'esecuzione di compiti anche molto semplici, il cui espletamento implica un impegno a costi nettamente superiori rispetto a quelli ottimali.

RM High-Field – Rispetto alla RM convenzionale a 1,5T, la RM con campo a 3T e 7T è dotata di migliore risoluzione spaziale, offrendo la possibilità di identificare lesioni anche minime (≤ 1 mm). In particolare, la tecnica di acquisizione 3D-MPRAGE a 3T (*Magnetization-Prepared Rapid Acquisition With Gradient Echo*) permette di distinguere le piccole lesioni intracorticali da quelle juxtacorticali o miste (Nelson et al., 2008), mentre la RM a 7T con acquisizione T2* (*gradient echo*), sensibile al segnale della desossiemoglobina, ha dimostrato che le piccole lesioni puntiformi osservabili della sostanza bianca nei soggetti con SM hanno probabilità notevolmente maggiore di avere sede perivenosa rispetto a quelle di natura ischemica di soggetti di controllo non affetti da SM (80% verso 19%), offrendo la possibilità di applicare questo criterio distintivo fra i due diversi tipi di danno all'esame standard ad 1,5T (Tallantyre et al., 2011).

In ogni caso, la RM ad alto campo non ha finora modificato i criteri RM diagnostici di SM definiti da McDonald (v. oltre, Tab. 2), implicitamente basati sulla RM standard a 1,5T (Lunde Larsen et al., 2010).

Lo studio RM ad 1,5T seriato nel tempo con sequenze DP, T2, FLAIR e T1 prima e dopo contrasto costituisce la base per l'accertamento di SM, i cui criteri, elaborati per le sindromi clinicamente isolate da Barkhof et al. (1997) e Tintoré et al. (2000) hanno subito progressive evoluzioni (v. successivo paragrafo Diagnosi, Tab. 3).

L'impiego diffuso della RM ha permesso di comprendere che la malattia è attiva anche quando è apparentemente silente, poiché solo una lesione RM su dieci si esprime clinicamente, mentre le altre rimangono asintomatiche. Ciò può dipendere da una localizzazione lesionale in aree del SNC relativamente poco espressive o dotate di meccanismi di ridondanza, o anche per un'avvenuta riparazione endogena del danno. Le correlazioni fra RM e decorso clinico in rapporto alle varie fasi della malattia sono schematizzate nella Fig. 16.

Tutte le sedi del SNC possono essere colpite, ma nella SM è caratteristico l'interessamento del corpo calloso, raramente coinvolto in altre patologie (ad es. quelle vascolari) e del midollo cervicale e toraco-lombare (specie nelle colonne dorsali e laterali).

Le evidenze RM finora raccolte dimostrano che la SM è una malattia cronica che diffusamente coinvolge

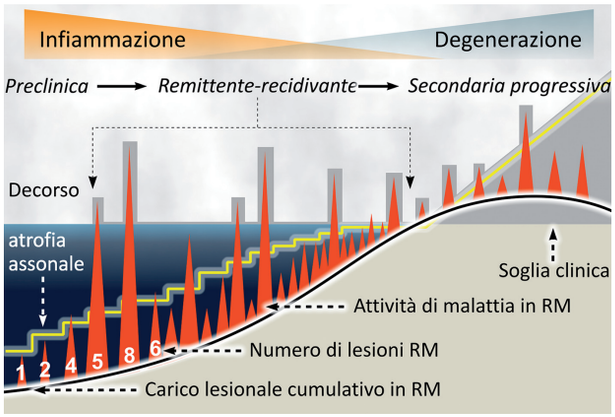


Fig. 16. Correlazione fra RM encefalica e decorso clinico della MS. Nello schema sono arbitrariamente illustrati il numero di lesioni, l'area totale delle lesioni attive riscontrabili alla RM (carico lesionale) e l'atrofia assonale in rapporto al decorso clinico della malattia ed al suo probabile inizio infiammatorio seguito da un'evoluzione degenerativa.

tutto il SNC, ed è biologicamente attiva anche quando appare clinicamente silente. Col progredire della malattia, aumenta il carico lesionale, l'interessamento della sostanza grigia si fa più evidente e compare un'atrofia cerebrale ingravescente con ingrandimento ventricolare ed ampliamento degli spazi subaracnoidei, mente le aree "attive" potenziate da contrasto diventano rare.

Le fasi avanzate di malattia sembrano apparentemente connotate da un predominio degli aspetti neurodegenerativi su quelli infiammatori, sensibilmente ridotti, ma in realtà, anche nelle fasi più tardive, continua pur sempre a predominare un altro tipo di infiammazione, causata da cellule dell'immunità innata, soprattutto microglia, che all'interno del SNC subentra a quella focale linfo-monocitaria.

Nel singolo caso, le correlazioni fra compromissione clinica ed alterazioni RM sono deboli, poiché con le metodiche standard non è possibile appurare quanto una lesione dipenda da edema, infiammazione o demielinizzazione, o quanto invece da danno assonale irreversibile e da gliosi astrocitaria.

Tuttavia, nel lungo periodo tali correlazioni esistono, e vanno considerate anche nelle scelte terapeutiche da attuare in ciascun malato, considerando quale rischio di disabilità il quadro RM di esordio comporti dopo 20 anni di malattia. Un carico lesionale iniziale assente o molto modesto si associa infatti ad un'alta probabilità di disabilità minima nel medio termine, mentre se è notevole, comporta un rischio elevato di disabilità grave negli anni successivi.

È stato infine definitivamente dimostrato che la frequenza delle ricadute è correlata all'entità delle aree potenziate da contrasto o di nuove aree iperintense in T2, e che la loro riduzione indotta dalla terapia è predittiva di una riduzione di frequenza delle ricadute (Sormani et al., 2009). Ciò conferma l'importanza della RM nei trial di fase 2 volti ad identificare terapie in grado di arrestare l'evoluzione della SM.

In conclusione, la RM rappresenta oggi uno strumento irrinunciabile non solo per la diagnosi e lo studio clinico della SM, ma anche per valutare in anticipo l'efficacia delle strategie terapeutiche attuate, alla stregua di un *endpoint* surrogato di malattia. A questo proposito, i miglioramenti tecnologici sopradescritti aprono nuove interessanti prospettive allo studio delle correlazioni RM-cliniche nel singolo soggetto, rimaste in parte elusive.

Diagnosi

La diagnosi va effettuata al più presto per programmare quanto prima l'inizio di terapie farmacologiche capaci di modificare il decorso della malattia (DMT, *Disease Modifying Therapies*). In mancanza di test diagnostici di valore assoluto, la diagnosi di SM si basa ancora sul tradizionale criterio di una disseminazione spaziale e temporale (DIS e DIT) delle lesioni, che dai criteri eminentemente clinici di un tempo si è spostata sul contributo della RM, senza nulla togliere all'importanza del riscontro di tipiche bande IgG oligoclonali nel liquor o di alterazioni della conduzione centrale sensitivo-sensoriale causate da lesioni demielinizzanti localizzate lungo il decorso delle vie ascendenti o discendenti del SNC o del nervo ottico

A parte ciò, la diagnosi di SM non può prescindere dall'esclusione di ogni altra causa potenzialmente responsabile dei sintomi riferiti dal soggetto, e si basa su criteri clinico-strumentali ed RM dotati di elevata sensibilità e specificità, approntati per arrivare ad una diagnosi certa il più presto possibile. La diagnosi, infatti, dev'essere effettuata precocemente, in quanto l'inizio delle terapie deve seguire non appena la diagnosi è certa, poiché la loro efficacia è maggiore nelle fasi più iniziali di malattia. Sono quindi stati elaborati tutta una serie di criteri diagnostici, clinici ed RM con lo scopo di arrivare ad una diagnosi al più presto possibile.

Criteri diagnostici

La diagnosi di SM è sempre una diagnosi clinica sostenuta da esami strumentali e dall'esclusione di altre possibili cause di sofferenza focale del SNC.

La RM è d'importanza cruciale nel percorso diagnostico, dimostrando la disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT) delle lesioni tipiche della malattia.

I criteri diagnostici proposti da Poser et al. (1983), rielaborati da McDonald et al. (2001) hanno subito varie revisioni (Polman et al., 2005 e 2011) fino all'ultima, riportata nella Tab. 2 (adattata dall'*International Panel*

on Diagnosis of Multiple Sclerosis, Thompson et al., 2018), che mira a semplificare e anticipare la diagnosi di SM per iniziare la terapia il prima possibile.

DIS – È dimostrata in RM da una o più lesioni T2-iperintense caratteristiche di SM in due o più aree del SNC fra le seguenti: periventricolari, corticali o juxtacorticali, infratentoriali e midollari in base ai criteri MAGNIM 2016 (escluso finora il nervo ottico, Tab. 3).

DIT – È dimostrata dalla simultanea presenza di lesioni RM potenziate o non potenziate da Gd osservate in qualunque momento, o dalla comparsa di una nuova lesione T2-iperintensa o potenziata da Gd in un controllo successivo rispetto all'esame iniziale (indipendentemente dalla sua data).

Nelle sindromi clinicamente isolate (CIS), la diagnosi di SM richiede la dimostrazione clinica o RM di una DIS e la presenza di bande oligoclonali nel liquor.

Tabella 3. Criteri RM raccomandati da MAGNIMS 2016 per stabilire la disseminazione nello spazio della SM.

La disseminazione nello spazio (DIS) può essere dimostrata dal coinvolgimento* di almeno 2 fra le 5 seguenti aree del SNC: • ≥ 3 lesioni periventricolari • ≥ 1 lesioni infratentoriali • ≥ 1 lesioni del midollo spinale • ≥ 1 lesioni del nervo ottico • ≥ 1 lesioni corticali o iuxtacorticali†
*In presenza di una sindrome troncoencefalica o midollare o di una neurite ottica, la lesione (o le lesioni) sintomatiche non sono escluse dai criteri e contribuiscono al conteggio delle lesioni. †La terminologia combinata indica il coinvolgimento della sostanza bianca adiacente alla corteccia, della corteccia o di entrambe, espandendo perciò il termine di lesione iuxtacorticale.
(adattata da Filippi et al., 2016)

Sindrome radiologicamente isolata (RIS)

La RIS (*Radiologically Isolated Syndrome*) è una sindrome puramente neuroradiologica coniata per definire lesioni RM encefaliche focali riscontrate accidentalmente, asintomatiche da un punto di vista anamnestico-clinico ma coerenti per numero e sede con il criterio della disseminazione spaziale (DIS) richiesto per la diagnosi di SM (Okuda, 2009a; Okuda et al., 2009b).

L'evoluzione di una RIS in SM, valutata su un totale di 136 soggetti seguiti per 10 anni, può essere documentata in oltre i due terzi dei casi dalla comparsa di una disseminazione temporale delle lesioni (DIT), ed in almeno un terzo di essi dall'insorgenza di una sin-

Tabella 2. Criteri McDonald 2017 per la diagnosi di SM (*International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis,* Thompson et al., 2018).

Soggetti con un primo attacco		
Attacchi	**N° di lesioni con evidenza clinica obiettiva**	**Dati addizionali necessari per la diagnosi di MS**
≥2	≥2	**nessuno** (se possibile, la diagnosi di SM va sostenuta da una RM cerebrale o da una RM spinale e dall'esame liquorale qualora le evidenze cliniche/RM siano insufficienti per la diagnosi di SM nelle forme con presentazione diversa da una tipica CIS o con caratteristiche atipiche).
≥2	1 (o chiara evidenza anamnestica di un precedente attacco riferibile a lesione in una distinta sede anatomica)	
≥2	1	**A. Disseminazione nello spazio** dimostrata da un addizionale attacco clinico implicante una differente sede lesionale nel SNC o da RM‡
1	≥2	**B. Disseminazione nel tempo** dimostrata da un addizionale attacco clinico, o da RM§, o dalla presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor
1	1	**C= A + B**
Criteri RM per dimostrare la disseminazione nello spazio e nel tempo nelle sindromi clinicamente isolate (CIS) ‡ **Disseminazione nello spazio (DIS)**. Può essere dimostrata da una o più lesioni T2-iperintense caratteristiche di SM in due o più aree del SNC fra le seguenti quattro: periventricolari, corticali/juxtacorticali, infratentoriali, midollari § **Disseminazione nel tempo (DIT)**. Può essere dimostrata dalla simultanea presenze di lesioni RM potenziate o non potenziate da gadolinio osservate in qualunque momento, o da una nuova lesione T2-iperintensa o potenziata da gadolinio evidenziata in un controllo RM successivo rispetto all'esame RM iniziale (indipendentemente dalla data di effettuazione)		
Criteri per la diagnosi di SM progressiva dall'inizio (primariamente progressiva) La diagnosi di SM primaria progressiva può essere posta in presenza di: • **1 anno di disabilità progressiva** (retrospettivamente o prospettivamente) independente da ricadute cliniche; • **più due dei seguenti criteri**: – una o più lesioni T2-iperintense caratteristiche di SM in una o più delle seguenti regioni cerebrali: periventricolari, corticali/juxtacorticali, infratentoriali – due o più lesioni T2-iperintense nel midollo spinale – presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor		

drome clinicamente isolata (CIS). I parametri predittivi più importanti di questa evoluzione sono rappresentati dalla presenza di un potenziamento delle lesioni dopo contrasto ed il riscontro di concomitanti alterazioni dei potenziali evocati visivi (VEP).

In mancanza di linee guida su questo tema, di fronte ad una RIS si può attendere l'eventuale comparsa di una CIS, o alternativamente effettuare RM encefaliche seriate ogni 6 mesi per ricercare l'eventuale disseminazione temporale di nuove lesioni e motivare un esame del liquor per la ricerca di bande oligoclonali intratecali/indice IgG alterato (cfr. Sellner et al., 2010).

Nella recente classificazione dei decorsi clinici della SM (Lublin et al., 2014) la RIS è tenuta comunque separata dalla SM, poichè si tratta di una forma eterogenea, in cui probabilmente confluiscono differenti situazioni patologiche, la cui evoluzione è variabile da caso a caso e non ancora pienamente definita.

Diagnosi differenziale

È essenziale, ovviamente, per molti motivi, in primo luogo per evitare diagnosi di SM affrettate, basate sui soli sintomi neurologici, ed a cui si può essere indotti dal tipo e dalle modalità di comparsa delle varie manifestazioni cliniche.

Alcune di esse sono particolarmente suggestive, specie nelle persone giovani, ma non per questo automaticamente attribuibili ad una sclerosi multipla, come ad es. un deficit dell'acuità visiva monoculare causata da neurite ottica retrobulbare, una diplopia, un quadro ipoestesico-parestesico con segni di livello, una paraparesi o un'atassia ad insorgenza relativamente rapida, o un'affaticabilità patologica che potrebbe avere anche altre cause (miastenia, ad esempio).

In secondo luogo, una diagnosi differenziale accurata permette di accertare altre eventuali patologie che possono imitare la SM, ognuna delle quali può riconoscere specifiche cure, ed evitare così un trattamento immunomodulatore o immunosoppressore con i farmaci usati per modificare la SM, non scevri di rischi e di effetti avversi o indesiderati.

In ultimo, la diagnosi differenziale minimizza anche il rischio di comunicare erroneamente una diagnosi densa di implicazioni psicoaffettive (Giordano et al., 2011).

Esistono linee-guida precise ed esami strumentali molto sensibili e specifici per giungere ad una diagnosi ed una terapia corrette, basate su un rigoroso percorso di studio clinico-strumentale che, oltre a comprendere le indagini indispensabili (RM, esame liquorale completo, studio elettrofisiologico della conduzione centrale), deve anche necessariamente escludere eventuali altre patologie o disturbi disfunzionali capaci di simulare una forma di SM.

In particolare, la diagnosi differenziale deve considerare le vasculiti primitive o secondarie del SNC, le malattie degenerative multistemiche, le lesioni espansive, le malformazioni vascolari, le malattie infettive come ad es. la neuroborreliosi o le manifestazioni neurologiche in corso di infezione da HIV, le encefalomieliti acute disseminate, le leucodistrofie, l'arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL), l'atrofia ottica di Leber (che talvolta può associarsi alla SM), la neuromielite ottica di Devic ed in ultimo, i disturbi somatoformi (sensitivo-sensoriali, motori, e di altro tipo).

Decorso

Il decorso della malattia può essere assai variabile e la prognosi nel singolo soggetto difficile. Tuttavia, nella maggior parte dei malati, il decorso è relativamente stereotipato e prevedibile.

L'esordio avviene attorno ai 25-35 anni, l'evoluzione è caratterizzata nella maggior parte dei casi da ricadute e remissioni, con recupero anche completo del deficit nelle fasi iniziali, mentre dopo alcuni anni diventa incompleto e lascia esiti permanenti.

Dopo 10-20 anni dall'esordio, il decorso tende a trasformarsi in progressivo, con la comparsa di una riduzione dell'autonomia funzionale e problemi ingravescenti di deambulazione che possono portare all'uso della carrozzina intorno ai 50-60 anni di età. Il decorso clinico della SM è stato recentemente rivisto da un pannello di esperti coordinati da Lublin (2014).

Recentemente, la revisione delle possibili modalità evolutive e dei tipi di decorso clinico ed RM della SM (Lublin et al., 2014) hanno modificato ed integrato quelli precedentemente descritti (Lublin e Reingold, 1996; Confavreux et. al, 2003), portando agli schemi illustrati nelle Figure 17 e 18.

La sindrome clinicamente isolata (CIS) quale esordio clinico di SM non era stata ritenuta in passato piena espressione di SM per la mancanza di una disseminazione nel tempo, ma tale concezione si è modificata a favore di una diagnosi precoce di SM in presenza dei criteri della Tab. 2 (DIS + DIT, B-C).

Le forme a ricadute e remissione (RR) sono divise in forme non attive e attive, intendendosi per attive le forme caratterizzate dalla presenza di ricadute cliniche e/o attività dimostrata alla RM (presenza di lesioni captanti Gd, o di nuove lesioni T2 positive o lesioni T2 positive che aumentano di volume).

Le forme secondariamente e primariamente progressive (SP o PP) sono a loro volta distinte in forme "attive" (presenza di ricadute cliniche e/o attività dimostrata alla RM) con o senza progressione di disabilità, e forme "non attive", con presenza o assenza di progressione.

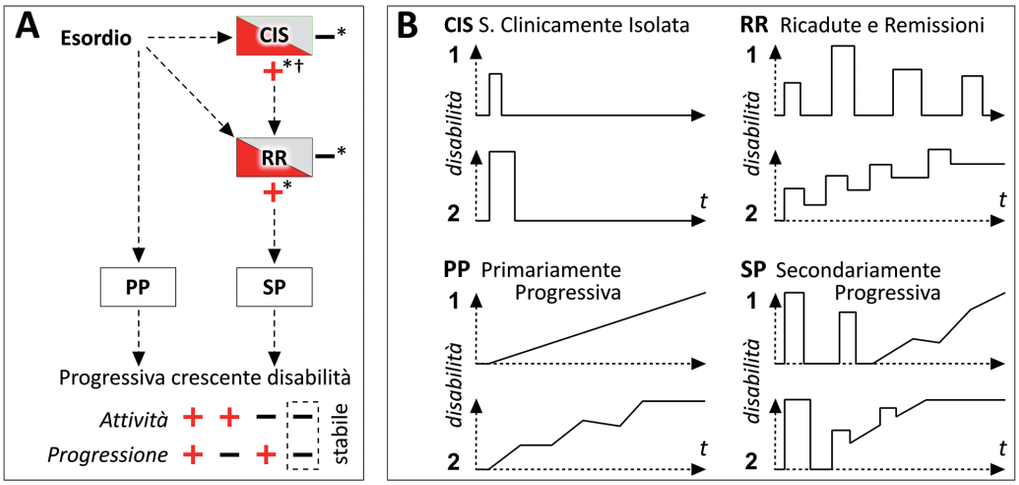


Fig. 17. A. Possibilità evolutive della SM dopo un primo episodio. CIS: sindrome clinicamente isolata con recupero completo; RR= forma con ricadute e remissioni. PP= forma primariamente progressiva; SP= forma secondariamente progressiva. (+)= attività di malattia (rosso); (-)= inattività di malattia (grigio); (*)= attività clinica o RM; (†)= ripresa di attività entro 1 anno ed evoluzione come forma RR. B. Decorso della disabilità nel tempo (t). CIS, durata variabile; PP senza (1) o con periodi di stazionarietà o remissioni minori (2); RR, con recupero completo (1) o incompleto (2); SP, senza (1) e con ricadute (2) (adattata da Lublin e Reingold, 1996 in accordo a Lublin et al., 2014).

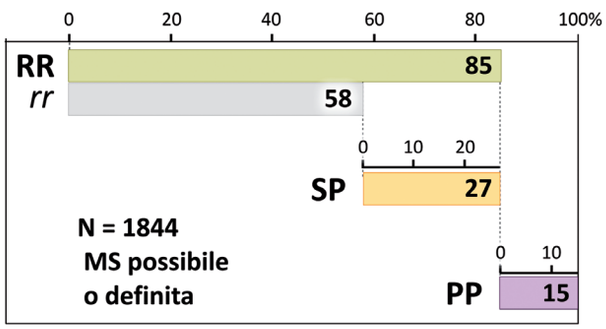


Fig. 18. Distribuzione percentuale dei vari tipi di decorso nella sclerosi multipla. RR= SM con ricadute-remissioni, che può mantenersi tale (rr) o evolvere in SP= SM secondariamente progressiva; PP= SM primariamente progressiva (tratta da Confavreux et al., 2003).

Circa la progessione della disabilità, è anche consigliato di usare il termine "disabilità confermata" (anziché "disabilità sostenuta") riferendosi ad un preciso periodo di tempo (3, 6 o 12 mesi); il termine "progressione" va usato nelle forme secondariamente o primariamente progressive ed il termine "peggioramento" in quelle con ricadute e remissione (Lublin et al., 2014).

La distinzione proposta in forme "attive" e "non attive" sottende la possibilità, peraltro non ancora pienamente confermata, che le forme progressive attive possano essere sensibili alle terapie immunomodulanti e immunosoppressive antinfiammatorie ora a disposizione.

Sindrome clinicamente isolata *(CIS, Clinically Isolated Syndrome)* – Inclusa nello spettro fenotipico della SM (Confavreux e Compston, 2005; Swanton et al., Lublin et al., 2014), definisce un episodio clinico monofasico acuto o subacuto con durata di almeno 24 ore con o senza remissione, caratterizzato da sintomi riportati dal malato e segni obiettivi riferibili a un evento infiammatorio demielinizzante focale o multifocale nel SNC, in assenza di febbre o infezioni (Thomson et al., 2018).

Pur essendo simile a una tipica ricaduta di SM, nei soggetti non ancora riconosciuti affetti da SM la CIS può rappresentarne il primo attacco solo se è seguita da un secondo, o se esistono evidenze RM di lesioni disseminate nello spazio (in differenti sedi) e nel tempo (nuove lesioni) o di bande oligoclonali nel liquor, previa esclusione di altre diagnosi (v. Tab. 2 e 3).

La CIS può essere monofocale (da singola sede lesionale), o multifocale, con manifestazioni specifiche dipendenti dalla sede (o sedi) anatomiche lesionali.

Le lesioni nelle sedi tipiche si manifestano con neurite ottica unilaterale, sindromi focali sopratentoriali, troncoencefaliche, cerebellari o midollari parziali; nelle sedi atipiche, con neuriti ottiche bilaterali, oftalmoplegie o mielopatie complete, encefalopatie, cefalea, disturbi della coscienza, sindrome meningea o fatica isolata.

Poiché una CIS implica un alto rischio di ricaduta e comparsa di nuove lesioni RM probative per SM, una precoce diagnosi clinica-RM è molto importante per l'inizio di terapie capaci di modificare il decorso della malattia e ritardare in misura significativa un secondo episodio o una riattivazione RM.

Decorso con ricadute e remissioni (RR, *Relapsing-Remitting*) – Nell'85% dei casi l'esordio ed i primi anni di malattia sono caratterizzati da ricadute con recupero

spesso completo nelle successive settimane o mesi, ma dopo alcuni anni il recupero può essere solo parziale ed il soggetto inizia ad accumulare disabilità (Fig. 17-18). La forma RR viene divisa in attiva, con presenza di ricadute cliniche o di attività alla RM (documentata dalla presenza di lesioni captanti contrasto o dalla comparsa di nuove lesioni T2 positive o dall'ingrandimento certo di pregresse aree T2 positive) e inattiva (in assenza di attività clinica o RM).

Decorso secondariamente progressivo (SP, *Secondary Progressive*) – Riguarda le forme RR e si manifesta dopo 10-20 anni dall'esordio con un progressivo aggravamento del quadro neurologico, che può evolvere isolatamente o associarsi ad ulteriori ricadute (Fig. 17-18).

L'ingresso nella fase progressiva della malattia segnala la comparsa di una disabilità non più reversibile.

In accordo con i nuovi criteri che definiscono il decorso clinico della MS (Lublin et al., 2014), la forma SP può essere attiva (con ricadute cliniche e/o attività RM) o inattiva (senza ricadute cliniche e con stazionarietà del quadro RM), evolvendo in entrambi i casi con o senza progressione della disabilità.

Decorso primariamente progressivo (PP, *Primary Progressive*) – Nel 15-20% circa dei malati il decorso è progressivo *ab initio* (Fig. 17-18). Nella forma PP, l'esordio è in genere più tardivo rispetto alle forme RR, manifestandosi attorno ai 40 anni; inoltre, la disabilità motoria è più precoce e diventa solitamente rilevante in un numero di anni inferiore rispetto alle forme RR.

La forma PP di SM viene distinta, analogamente alla forma SP, in attiva (clinicamente, con ricadute o con attività RM) o inattiva (sia clinicamente, senza ricadute o con stazionarietà del quadro RM), con o senza progressione della disabilità in entrambe le forme.

La nuova classificazione non prende più in considerazione la forma "progressiva con ricadute e remissioni" della precedente classificazione (Lublin e Reingold, 1996), perché quest'ultima viene ora inclusa nelle nuova forma di malattia con decorso primariamente progressivo e con attività clinica.

Chiaramente la nuova revisione dei tipi di decorso della malattia ha l'obiettivo di sottolineare l'esistenza di forme di malattia progressiva con attività clinica o RM. La speranza (ma non ancora certezza) è che tali forme progressive possano almeno in parte rispondere alle terapie antinfiammatorie utilizzate attualmente nella forme con ricadute e remissioni.

SM benigna e maligna – Esiste una certa quota di soggetti in cui l'evoluzione della SM dopo il primo episodio assume un carattere poco aggressivo configurando la cosiddetta SM benigna, condizione peraltro rimasta priva di criteri di definizione universalmente accettati e di stime epidemiologiche affidabili. Il criterio più usato si basa su una modesta disabilità motoria (EDSS ≤ 3.0) dopo un periodo ≥10-15 anni dall'esordio, che ha portato a stime di SM benigna pari al 15-20% sulla totalità dei casi (Pittock e Rodriguez, 2008).

Considerando la scarsa sensibilità della scala EDSS ai disturbi cognitivo-comportamentali, recenti studi RM-neuropsicologici su piccoli campioni indicano che il 30% dei soggetti con un'iniziale forma RR ed EDSS ~ 1.7 presenta un deficit cognitivo di una certa importanza, destinato a peggiorare nel 29% dei casi nei 3 anni successivi, e che il 29% dei casi giudicati come benigni al momento dell'osservazione clinica ed RM presentano nei successivi 5 anni un decorso secondariamente progressivo o un peggioramento EDSS ≥4, correlato alla comparsa di nuove lesioni attive in RM T1 (Portaccio et al., 2009).

In attesa di un consenso generale sul tema, si può concludere che la cosiddetta SM benigna potrebbe poi non essere così benigna, anche se non v'è dubbio che, come in altre malattie, anche nella SM esistano casi con decorso spontaneo particolarmente favorevole.

Esiste anche una piccola percentuale di forme di SM maligna in cui, fin dall'esordio, il decorso assume un carattere particolarmente aggressivo ed ingravescente, comportando importante disabilità o ridotta attesa di vita già dopo pochi anni dall'inizio della malattia.

È preferibile oggi usare il termine di "SM aggressiva" piuttosto che "maligna", perché anche per le forme particolarmente attive esistono possibilità terapeutiche (Gholipour et al., 2011).

Il 5-15% circa dei malati, infatti, può sviluppare notevole disabilità entro pochi anni dall'esordio, configurando forme di SM definibili "aggressive".

PROGNOSI

Nel singolo individuo può essere complessa. In genere, il decorso è più favorevole nel sesso femminile, se l'esordio è caratterizzato da una neurite ottica o da sintomi sensitivi e se le ricadute sono rare nei primi anni di malattia.

La prognosi è peggiore nel sesso maschile, in caso di un esordio con sintomi piramidali o cerebellari e se le ricadute sono frequenti nei primi anni di malattia. Come è stato già detto, il carico lesionale alla RM valutato all'esordio correla con la prognosi a lungo termine.

La durata della vita del malato con SM è in media modicamente ridotta (di circa 5-10 anni) rispetto alla popolazione generale), ma ai fini della qualità della salute e della vita devono anche essere considerati gli anni vissuti con importante disabilità.

A tal fine esistono scale di valutazione quantitative del grado di disabilità che permettono il confronto fra le condizioni del malato nel corso del tempo e fra i giudizi di differenti esaminatori.

La più nota ed utilizzata al mondo è la EDSS di Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale,* 1983, Tab. 4), scala ordinale su 10 livelli base (0= normalità, 10= morte) con incrementi di 0,5 (in totale 20 livelli).

Il punteggio EDSS è determinato da due fattori: autonomia/limitazioni nella deambulazione e punteggi della sotto-scala FSS di Kurtzke *(Functional Systems Scores)*, relativi al variabile coinvolgimento di otto sistemi funzionali valutati all'EN (corticospinale, cerebellare, troncoencefalico, somestesico, sfinterico vescicale e rettale, visivo, cognitivo-affettivo e altre funzioni). I punteggi FSS sono compresi fra 0

Tabella 4. Scala estesa di disabilità di Kurtzke o EDSS (*Extended Disability Status Scale*).

0.0 Esame neurologico normale; tutti i FSS di grado 0
1.0 Nessuna disabilità; segni minimi (grado 1) in 1 FSS
1.5 Nessuna disabilità: segni minimi (grado 1) in più di un FSS
2.0 Disabilità minima in un FSS (1 FSS di grado 2, altri di grado 0-1)
2.5 Disabilità minima in due FSS (2 FSS di grado 2, altri di grado 0-1)
3.0 Il soggetto è del tutto autonomo nella deambulazione, con disabilità moderate in 1 FSS (uno di grado 3, altri di grado 0-1), o disabilità lieve in tre o quattro FSS (tre o quattro di grado 2, altri di grado 0-1)
3.5 Il soggetto è del tutto autonomo nella deambulazione ma ha una disabilità moderate in 1 FSS (di grado 3) e 1-2 FSS di grado 2, o 2 FSS di grado 3; oppure 5 FSS di grado 2 (altri di grado 0-1)
4.0 Il soggetto è del tutto autonomo nella deambulazione senza aiuto, autosufficiente, anche per 12 ore al giorno nonostante una disabilità relativamente marcata consistente in 1 FSS di grado 4 (altri di grado 0-1), o combinazioni di gradi inferiori che superano i limiti precedenti; il soggetto è in grado di camminare senza aiuto o senza fermarsi per circa 500 metri
4.5 Il soggetto è del tutto autonomo nella deambulazione senza aiuto, anche per tutto il giorno; in grado di lavorare durante tutto il giorno, ma può avere qualche limitazione per un'attività completa e richiedere un minimo di assistenza; si caratterizza per una disabilità relativamente marcata consistente in 1 FSS di grado 4 (altri di grado 0-1) o combinazioni di gradi inferiori che superano i punteggi precedenti; è in grado di camminare senza aiuto o senza fermarsi per circa 300 metri
5.0 Il soggetto è in grado di camminare senza aiuto e senza fermarsi per circa 200 metri; la disabilità è sufficientemente marcata da ostacolare una completa attività quotidiana (per esempio lavorare per tutto il giorno senza provvedimenti particolari). Di solito i FSS equivalenti sono 1 solo di grado 5, altri di grado 0-1, oppure combinazioni di gradi inferiori. Il soggetto deambula per circa 200 metri senza aiuto o senza fermarsi
5.5 Il soggetto è in grado di camminare senza aiuto o senza fermarsi per circa 100 metri; la disabilità è sufficientemente marcata da impedire una complete attività quotidiana. Di solito i FSS equivalenti sono 1 solo di grado 5, altri di grado 0-1, o combinazioni di gradi inferiori
6.0 Il soggetto necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, gruccia, cinghie) per camminare per circa 100 metri con o senza fermarsi. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni con più di 2 FSS di grado 3
6.5 Il soggetto necessita di assistenza bilaterale costante (bastoni, grucce, cinghie) per camminare per circa 20 metri senza fermarsi. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni con più di 2 FSS di grado 3
7.0 Il soggetto è incapace di camminare per oltre 5 metri anche con aiuto; ed è essenzialmente obbligato su una sedia a rotelle; è in grado si spostarsi da solo sulla sedia a rotelle e di trasferirsi da questa ad altra sede (letto, poltrona); passa in carrozzella circa 12 ore al giorno. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni con più di 1 FSS di grado 4+, raramente il FSS piramidale è solo di grado 5
7.5 Il soggetto è incapace di fare più di qualche passo: è obbligato sulla sedia a rotelle; può aver bisogno di aiuto per trasferirsi; si sposta da solo sulla carrozzella standard per un giorno intero; può avere necessità di una carrozzella a motore. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni con più di 1 FSS di grado 4+, molto raramente il solo FSS piramidale è di grado 5
8.0 Il soggetto è essenzialmente obbligato a letto o su una sedia a rotelle o viene trasportato sulla carrozzella, ma può stare fuori dal letto per gran parte del giorno; mantiene molte funzioni di cura personale ed ha generalmente un uso efficace degli arti superiori. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni di più FSS di grado 4
8.5 Il soggetto è essenzialmente obbligato a letto per una buona parte del giorno; ha un qualche uso efficace di uno o entrambi gli arti superiori; mantiene alcune funzioni di cura personale. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni di grado 4 in più di un FSS
9.0 Soggetto obbligato a letto e dipendente; può solo comunicare e mangiare (viene alimentato). Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni, per la maggior parte di grado 4+
9.5 Soggetto obbligato a letto e totalmente dipendente; incapace di comunicare efficacemente o di mangiare/ deglutire. Di solito i FSS equivalenti sono combinazioni, quasi tutti di grado 4+
10.0 Decesso causato da SM

(normalità) a 5/6 (funzione totalmente compromessa).

I punteggi EDSS esprimono prevalentemente l'autonomia della deambulazione con disabilità modeste per il variabile e progressivo coinvolgimento di uno o più sistemi neurali (0-3,5), l'aggravamento della disabilità, delle limitazioni nella deambulazione e della sintomatologia neurologica (4,0-7,5), fino al coinvolgimento degli arti superiori con impossibilità a deambulare (8,0-8,5) e l'associazione di un coinvolgimento bulbare negli stadi più tardivi (9,0-9,5).

Vi sono naturalmente anche altre scale, fra cui la più nota è la MSFC (*MS Functional Composite Score*), che si basa sulla valutazione combinata del cammino, delle funzioni cognitive e delle funzioni degli arti superiori, ma quella più diffusamente utilizzata nei *trial* terapeutici controllati rimane la EDSS, nonostante le sue importanti limitazioni, specie nella valutazione delle disabilità cognitive.

Nella valutazione della prognosi del singolo malato è molto importante considerare la frequenza delle ricadute nei primi anni di malattia, la presenza o meno di esiti, specie priramidali e cerebellari dopo le prime ricadute, il carico lesionale alla RM (maggiore il carico peggiore la prognosi) e la risposta in termini clinici e RM alle terapie iniziali. È necessario che il neurologo valuti rapidamente la prognosi dei diversi malati, per potere scegliere in tempi il più possibile brevi la terapia più corretta ed efficace per ogni singolo caso.

Terapia

Negli ultimi anni sono stati fatti enormi progressi nella cura della sclerosi multipla. Mentre solo 15-20 anni fa si disponeva solo dei corticosteroidi per curare le fasi acute della malattia, oggi esiste una varietà di terapie immunomodulanti o immunosoppressive che sono in grado di ridurre la frequenza delle ricadute e rallentare la progressione della disabilità nelle fasi iniziali della malattia, quando il decorso è ancora costellato da ricadute e remissioni (Mangas et al., 2010).

Queste terapie ed i relativi farmaci sono definiti rispettivamente DMT e DMD (*Disease Modifying Therapies* o *Drugs*) essendo capaci di modificare il decorso naturale della malattia, tanto più quanto più il trattamento è precocemente iniziato e continuato senza interruzioni.

Poiché i primi effetti di tali cure possono essere apprezzati solo dopo parecchi mesi, in termini di un allungamento dell'intervallo di tempo fra una ricaduta e quella successiva o di una riduzione di frequenza delle ricadute a partire dall'inizio del trattamento, l'aderenza del malato al protocollo terapeutico è essenziale e dev'essere aiutata in ogni modo per evitare sospensioni, evenienza non infrequente già dopo il secondo anno per i farmaci a somministrazione iniettiva (Wong et al., 2011).

Per questo e altri scopi la collaborazione fra i Centri di riferimento per la SM e l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) è particolarmente preziosa.

Tuttavia, una volta iniziata la fase progressiva della SM, i farmaci attualmente disponibili perdono la loro efficacia e non trovano ancora supporto da strategie farmacologiche parallele capaci di facilitare la riparazione del danno e rallentare la degenerazione assonale.

Nelle fasi più avanzate della malattia, esistono però terapie sintomatiche in grado di migliorare alcuni sintomi, anche se non riescono completamente a risolvere i numerosi problemi che i malati con SM devono giornalmente affrontare.

Le strategie terapeutiche applicabili nella SM sono ormai numerose e riguardano il trattamento delle fasi acute ed a lungo termine con farmaci specifici capaci di modificare la malattia, e la terapia sintomatica dei vari disturbi connessi all'evoluzione della sclerosi multipla.

Terapia dell'attacco acuto

Sia nella fase acuta del primo attacco che nelle successive ricadute si usano i *corticosteroidi*, somministrati generalmente ad alto dosaggio i.v. per pochi giorni, e meno frequentemente, anche per via orale o intramuscolare. Non tutte le ricadute vanno necessariamente trattate: se si tratta di sintomi di entità modesta e prevalentemente sensitivi, si può anche attendere e riservare i corticosteroidi alle ricadute importanti, considerando i loro effetti indesiderati e la loro perdita di efficacia per uso troppo frequente.

È solitamente preferito il *metilprednisolone* a dosi di 1000 mg/die i.v. per 3 o 5 giorni, seguito dal *prednisone*, 50 mg p.o./die per 5 giorni, con progressiva riduzione della dose fino alla sospensione della terapia nei successivi 10 giorni. Nelle ricadute più gravi, la terapia con metilprednisolone 1000 mg i.v./die può essere prolungata per 10 giorni.

Un altro schema utilizzato meno frequentemente consiste nell'uso di 1000 mg i.v./die per 3 giorni, seguiti da 500 mg i.v./die per 3 giorni e da 250 mg i.v./die per 3 giorni. È naturalmente indispensabile attuare una protezione gastrica con antagonisti anti-H2 o inibitori della pompa protonica, monitorando l'emocromo, il profilo biochimico e l'insorgenza di possibili effetti collaterali.

In caso di difficoltà ad eseguire la terapia i.v., può essere utilizzata la via orale agli stessi dosaggi con risultati sovrapponibili. Può anche essere usato il *desametazone* 8-16 mg i.m./die per circa due settimane. Il metil-

prednisolone è di dimostrata efficacia nel determinare una più rapida regressione dei sintomi, nel diminuire il processo infiammatorio evidenziato alla RM mediante contrasto e quindi nel ridurre, almeno in parte, il conseguente danno assonale.

Vanno però considerati gli effetti collaterali, specie sul sistema gastroenterico, sull'equilibrio sodio-potassio, sul versante emozionale e sul sonno.

Mentre l'utilità della terapia corticosteroidea nelle singole ricadute è indiscussa, si ritiene che non abbia efficacia sulla disabilità a lungo termine e sul decorso generale della malattia.

Terapie a lungo termine (DMT)

Si basano sull'uso di farmaci immunomodulatori ed immunosoppressori convenzionali e su trattamenti innovativi che comprendono nuovi farmaci e strategie immunologiche approvate dall'EMA (*European Medicines Agency*) e dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) o ancora in fase avanzata di studio ed in attesa di approvazione.

I farmaci per la SM vengono anche divisi in farmaci di prima e seconda linea (Tab. 5). I primi vengono utilizzati nei casi di SM certa secondo i criteri di McDonald 2010, mentre i farmaci di seconda linea vengono usati nei casi che continuano a presentare ricadute nonostante le terapie di prima linea, o che presentano un esordio aggressivo di malattia, definita da due o più ricadute disabilitanti in un anno o più lesioni RM captanti Gd o con un aumento significativo del carico lesionale rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

Terapie di prima linea – Si basano sull'impiego per via parenterale di interferone beta, glatiramer acetato, dimetilfumarato e teriflunomide.

Tabella 5. Farmaci di prima e seconda linea nella terapia della SM.

Farmaci di prima linea
- Interferone beta-1a: 30µg i.m. 1 volta/settimana
- Interferone beta-1a pegilato: 125µg per via sottocutanea ogni 15 gg
- Interferone beta-1a: 22 o 44 µg per via sottocutanea 3 volte/settimana
- Interferone beta-1b: 250 µg s.c./dì alterni
- Glatiramer acetato: 20 mg s.c. 1 volta/die o 40 mg s.c. 3 volte/settimana
- Dimetilfumarato: 240 mg p.o. x 2/die
- Teriflunomide: 14 mg p.o./die
- Azatioprina: 50 mg 2-3 volte p.o./die

Farmaci di seconda linea
- Fingolimod: 14 mg p.o./die
- Natalizumab: 300 mg i.v./ 1 volta/ mese
- Alemtuzumab: 12 mg i.v, 5 gg. il 1° anno, 3 gg. il 2° anno
- Mitoxantrone: 12 mg/mq i.v. ogni 3 mesi per 2 anni
- Ciclofosfamide: 750-1000 mg mq/mese a cicli (6-12 mesi)

Interferone beta (IFN beta). Assieme all'IFN alfa e gamma appartiene ad una classe di glicoproteine ad azione antivirale prodotte da cellule del sistema ematopoietico o dai fibroblasti. Esistono due formulazioni commerciali registrate di IFN beta ricombinante umano, l'IFN beta-1a, identico all'IFN beta naturale, e l'IFN beta-1b, che ne differisce per essere deglicosilato, per contenere in posizione 17 serina al posto di cisteina ed essere privo di metionina N-terminale.

A partire dal 1993, numerosi studi controllati hanno documentato dapprima l'efficacia dell'IFN beta-1b, quindi anche dell'IFN beta-1a.

L'IFN beta-1a può essere somministrato alla dose di 22 o 44 µg s.c. tre volte alla settimana, oppure alla dose di 30 µg i.m. 1 volta alla settimana, o nella sua forma pegilata al dosaggio di 125 µg s.c. ogni 15 giorni.

L'IFN beta-1b viene somministrato alla dose di 250 µg (8 milioni di unità) s.c. a giorni alterni.

La terapia con IFN beta ricombinante riduce la frequenza di ricadute del 32-34% e la progressione della disabilità del 29-37% rispetto ai controlli, manifestandosi con effetto particolarmente marcato sulle aree RM potenziate da contrasto, la cui dimensione viene ridotta di circa il 60-70%.

I meccanismi d'azione dell'IFN beta non sono stati ancora pienamente chiariti, ma si ipotizza che limitino la proliferazione dei linfociti T inibendo il loro traffico entro il SNC, e riducano anche l'espressione di molecole MHC di Classe II sulle APC (*Antigen Presenting Cells*), modulando negativamente il *network* di citochine proinfiammatorie.

Nelle forme di SM secondariamente progressive (SP) solo l'IFN beta-1b si è dimostrato efficace nel rallentare la disabilità limitatamente ai casi con ricadute in cui la fase progressiva era iniziata da non molto tempo, mentre nelle forme di SM in fase ormai avanzata, sia l'IFN beta-1a che l'IFN beta-1b non sono efficaci.

Gli studi sull'IFN beta-1a e beta-1b nei soggetti con una CIS, cioè dopo un primo evento suggestivo per SM, hanno sempre dimostrato una riduzione significativa del rischio di un secondo episodio, e quindi di una trasformazione in una SM certa, almeno entro i limiti di tempo previsti dal *follow-up* (2-3 anni), con riduzione del 30-40% del rischio di progressione della disabilità confermata dopo 6 mesi.

Tale effetto, rispetto ad una popolazione che aveva iniziato la terapia al momento di un secondo episodio, tendeva a scomparire dopo 5 anni di trattamento.

Anche se è stata dimostrata una tendenza ad una maggiore efficacia dell'IFN beta alle dosi più alte, specie sui parametri RM, non sono state dimostrate differenze cliniche sicure fra i diversi tipi attualmente commercializzati.

L'IFN beta può quindi considerarsi un farmaco di documentata, anche se parziale, efficacia nelle forme iniziali, mentre non risulta utile nelle fasi avanzate della malattia.

L'IFN beta è un farmaco con un ottimo profilo di sicurezza ma con alcuni effetti avversi rilevanti, come una fastidiosa sindrome simil-influenzale durante i primi 3-4 mesi di trattamento, reazioni cutanee locali nel punto d'iniezione (raramente gravi), leuco- e piastrinopenia e aumento solitamente modesto degli enzimi epatici.

In alcuni casi l'IFN beta può anche facilitare lo sviluppo di tireotossicità mediata da autoanticorpi, peggiorare uno stato depressivo preesistente e causare, seppur raramente, problemi di funzionalità renale.

L'efficacia dell'l'IFN beta può ridursi per la comparsa di anticorpi neutralizzanti, il cui dosaggio plasmatico nei soggetti che non rispondono in maniera soddisfacente alla terapia può essere utile per decidere in merito alla prosecuzione o meno del trattamento.

A questo scopo, è anche possibile dosare l'RNA RNA codificante per la proteina MXA (*Myxovirus Resistance Protein* A), *marker* risultato molto affidabile per valutare direttamente l'attività biologica dell' IFN beta.

Le controindicazioni al trattamento sono rappresentate da ipersensibilità all'IFN, patologia epatica, depressione grave e gravidanza.

Glatiramer Acetato. È un polipeptide composto da 4 aminoacidi (ac. L-glutammico, L-alanina, L-tirosina, L-lisina) coniugati peptidicamente fra loro in modo casuale ma in costante rapporto molare reciproco, capace di sopprimere l'EAE (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*). Si somministra alla dose di 20 mg s.c./die o al dosaggio di 40 mg s.c. 3 volte alla settimana ai soggetti con forme RR, ove si è dimostrato in grado di ridurre di circa il 30% la frequenza delle ricadute.

Meno chiaro ed evidente è l'effetto del GA sulla progressione della disabilità. Il farmaco agisce attraverso meccanismi di azione complessi, spostando l'equilibrio fra citochine proinfiammatorie/antinfiammatorie a favore di queste ultime, inducendo lo sviluppo e la proliferazione dei linfociti T soppressori, legandosi alle molecole MHC delle APC ed infine, competendo come falso bersaglio con la proteina basica della mielina (MBP) e altre proteine mieliniche oggetto di aggressione anticorpale.

In studi clinici-RM comparativi, il GA ha dimostrato un'efficacia simile a quella dell'IFN, almeno nel termine di 2 anni, è molto ben tollerato e non è gravato dal rischio di effetti avversi sistemici o con danno d'organo potenzialmente gravi. Le uniche controindicazioni sono rappresentate da un'ipersensibilità al farmaco (o al mannitolo in cui è dissolto).

Gli effetti avversi noti sono rappresentati da lesioni cutanee irritative nella sede d'iniezione, talvolta seguite da lipoatrofia sottocutanea, e nel 10-20% dei soggetti, da una reazione sistemica di natura non allergica che compare subito dopo l'iniezione con sensazioni di costrizione toracica, arrossamento cutaneo, dispnea e cardiopalmo, fastidiose per il soggetto ma transitorie (al massimo 30') e senza conseguenze rilevanti, tali da non giustificare l'interruzione della terapia.

Dimetilfumarato. È un farmaco orale, già usato nella cura della psoriasi in una differente preparazione. In studi di fase II e III su soggetti con SM, il DMF ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità ed un duplice effetto anti-infiammatorio e neuroprotettivo, riducendo del 69% il numero delle aree RM T1 potenziate da contrasto e del 34% l'evoluzione delle aree precedentemente potenziate da contrasto in aree T1 ipointense (Papadopoulou et al., 2010; MacManus et al., 2011).

Il DMF riduce più del 40% la frequenza annuale delle ricadute, mentre il suo effetto sulla progressione della disabilità rimane più incerto, specie nel lungo periodo.

Il meccanismo di azione del DMF è complesso, comprendendo sia una riduzione della infiltrazione di cellule immunitarie nel SNC, sia una capacità antiossidante neuroprotettiva (MacManus et al., 2011).

Gli effetti avversi sono costituiti da vampate di calore, disturbi gastro-intestinali in genere transitori e linfopenia, la cui entità va periodicamente valutata mediante controlli emocromocitometrici.

Teriflunomide. Metabolita attivo della leflunomide, immunosoppressore che induce linfopenia attraverso l'inibizione della diidro-orotato deidrogenasi mitocondriale necessaria per biosintesi della pirimidina, cruciale per l'espansione ed il differenziamento dei linfociti, viene assunto oralmente al dosaggio di 14 mg/die.

Già approvato per la cura dell'artrite reumatoide e psoriasica in fase attiva, il farmaco appare efficace anche nelle forme RR di SM, ove riduce del 30% circa il tasso di ricadute, il numero delle lesioni RM potenziate da contrasto e la progressione della disabilità. Tali effetti, inizialmente dimostrati nell'EAE, quindi in un trial controllato verso placebo di fase II, sono stati confermati dagli studi di fase III (TESMO, Palmer et al., 2010).

La teriflunomide è in grado di ridurre la conversione a SM certa dei casi con CIS. Un problema da non sottovalutare è il rischio teratogeno per giovani donne che iniziano una gravidanza sotto terapia. Sono state quindi elaborate, in caso di gravidanza, strategie di rapida eliminazione del farmaco mediante la somministrazione di colestiramina, capace di ridurre la concentrazione del farmaco di oltre il 90% in soli 9 giorni.

Altri immunomodulatori in fase di studio. Comprendono farmaci sperimentali a somministrazione orale come il laquinimod, un derivato chinolone-carbossamidico della linomide, meno cardiotossico di quest'ultima e privo di azione immunosoppressiva, dotato di un importante effetto antinfiammatorio, probabilmente mediato da uno shift Th1/Th2 con riduzione della secrezione di TNF-α. Studi controllati su oltre 1000 soggetti con SM hanno dimostrato che il laquinimod, a differenza di altri farmaci, sembrerebbe ridurre maggiormente la disabilità ed il grado di atrofia cerebrale rispetto al tasso di ricadute, parametro risultato non significativamente modificato nell'ultimo *trial* terminato nel 2011. Al momento, la molecola rimane ancora in fase di studio clinico. Da valutare i possibili effetti collaterali di tipo cardiologico.

Terapie di seconda linea – Come già detto, sono terapie usate nei casi che continuano a presentare ricadute nonostante le terapie di prima linea, o che presentano un esordio aggressivo di malattia, definita da due o più ricadute disabilitanti in un anno e con una o più lesioni RM captanti Gd o con un aumento significativo del carico lesionale rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

Natalizumab. È un anticorpo monoclonale specificamente diretto contro l'integrina α4 (in particolare le subunità α4β1-α4β7) espressa dai linfo-monociti, che funge da ligando per le proteine VCAM1 ed osteopontina esposte sulla superficie luminale delle cellule endoteliali: in tal modo, il natalizumab blocca efficacemente i meccanismi di adesione e penetrazione dei linfo-monociti autoaggressivi all'interno del SNC.

Somministrato i.v. 1 volta al mese, al dosaggio di 300 mg, si è dimostrato capace di ridurre del 68% la frequenza delle ricadute, del 42% la progressione della disabilità e di oltre il 90% l'accumulo di nuove lesioni dimostrabili alla RM encefalica. Circa il 6% dei soggetti trattati con natalizumab sviluppa anticorpi neutralizzanti che ne aboliscono l'efficacia.

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, nell'1-2% dei soggetti trattati comporta come altri farmaci un potenziale rischio di reazioni allergiche anche serie (in genere alla seconda o terza infusione), e per via della sua azione, anche il rischio di una leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) causata da JCV (poliomavirus JC), che si manifesta con un deterioramento cognitivo ingravescente ed ha prognosi grave (v. 2° Vol., Cap. 32 Malattie infettive del SNC).

Il rischio di PML secondaria a trattamento con natalizumab compare dopo un anno di terapia (1:1.000) ed aumenta ulteriormente dopo il secondo anno. Di fronte all'efficacia del farmaco, era inevitabile che si cercassero soluzioni per abbattere il rischio di PML, a partire dall'individuazione preliminare dei soggetti portatori del virus JC attraverso la ricerca del DNA virale nelle urine o tramite la titolazione degli anticorpi specifici anti-JCV.

Del tutto recentemente, una nuova tecnica ELISA in due stadi molto più sensibile della ricerca del DNA virale ha permesso di appurare che la percentuale dei soggetti con SM sieropositivi per JCV è analoga a quella della popolazione generale, cioè pari al 54% circa (a differenza di precedenti stime molto più alte, fino al 91%), con un tasso di false negatività del 2,5% circa, compensate da un tasso di sieroconversione del 2% all'anno, di fronte ad una positività del 100% dei soggetti con SM e PML (Gorelik et al., 2010; Rudick et al., 2010).

Il rischio di sviluppare una PML risulta essere alto nei soggetti con alto titolo di anticorpi anti JC circolanti (Plavina et al., 2014) e che effettuano tale terapia da almeno 2 anni, pari a circa 1 probabilità su 100.

Il farmaco è particolarmente efficace e molto ben tollerato, ma il rischio consistente di sviluppare PML (oltre 650 casi complessivamente segnalati nel mondo) è un problema molto serio che ne limita l'impiego.

Dopo alcuni mesi dalla sospensione del farmaco, che può essere decisa non raramente dopo 2 anni di terapia in seguito al riscontro di un alto titolo di anticorpi anti JC, nel 10-20% dei casi può verificarsi una riaccentuazione della malattia, con gravi ricadute e accumulo di disabilità.

In questo specifico caso, un'eventuale prosecuzione della terapia va decisa in base alla storia clinica di ogni singolo malato e all'accettazione del rischio di aggravamento o progressione della malattia dopo sospensione del farmaco da parte sua e del neurologo curante.

Fingolimod (FTY720). È un modulatore dei recettori della sfingosina-1-fosfato S1P-S4P, ed in particolare dell'isoforma S1P di cui sono dotati i linfociti T e B. Dopo fosforilazione agisce come un antagonista provocando l'internalizzazione e la *down-regulation* di S1P, con il risultato di rendere i linfociti insensibili ai segnali necessari per la loro migrazione dai tessuti linfoidi all'organo bersaglio, riducendo in tal modo la loro quota neuroaggressiva immessa in circolo.

Dopo la dimostrazione dell'efficacia del fingolimod nell'EAE ed in studi di fase I e II, ampi studi di fase III verso placebo ed interferone beta-1a i.m. hanno confermato la sua capacità di ridurre la frequenza delle ricadute e rallentare la progressione della malattia. Il farmaco è approvato dall'EMA e dall'AIFA per uso terapeutico nella SM.

Gli effetti avversi più comuni (segnalati in 1 soggetto su 10) comprendono infezioni virali influenzali, cefalea, diarrea, lombalgie; potenzialmente più seri (1-10 soggetti su 100), bradicardia o blocco atrio-ventricolare all'inizio della terapia per azione sui recettori cardiaci

S3P, bronchiti o gastroenteriti, linfo- o leucopenia, infezioni generalizzate da HVZ, encefaliti da HSV ed edema maculare.

Il fingolimod è capace di attraversare la barriera ematoencefalica e potrebbe quindi esercitare - oltre all'azione immunosoppressiva - anche un'attività neuroprotettiva o riparativa, dimostrata sperimentalmente. L'interesse per questa terapia è ovviamente molto alto, non solo per i risultati finora ottenuti, ma anche per la possibilità di usare il farmaco per via orale anziché parenterale, aspetto di non minore importanza ai fini di una piena adesione alla cura nel tempo.

Il farmaco risulta clinicamente efficace ed i suoi effetti collaterali sono modesti: in particolare, la terapia va iniziata in ambito Ospedaliero per le prime 6 ore, per la possibile insorgenza di una bradicardia o di un blocco atrio-ventricolare, eventi che riguardano solo una percentuale molto limitata di casi (circa il 0,5%-1%) e solo le prime ore. Dopo assunzione per alcuni mesi, il farmaco può anche causare edema maculare nello 0,4% circa dei casi.

È necessario, infine, che il malato abbia già avuto la varicella, altrimenti dev'essere sottoposto a vaccinazione con VZV prima dell'inizio della terapia. Durante il trattamento, è indispensabile controllare periodicamente il numero dei linfociti e la funzionalità epatica.

Alemtuzumab. È un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD52 espresso sui linfo-monociti, approvato per la terapia della leucemia linfocitica cronica a cellule B. *Trial* clinici di fase 1 e 2 e 3 effettuati nella SM hanno dimostrato che l'alemtuzumab riduce in misura significativa l'accumulo di disabilità, la frequenza di ricadute ed il carico lesionale RM rispetto all'IFN beta-1a ad alto dosaggio.

La terapia consiste nella somministazione di alemtuzumab 12 mg i.v./ die per 5 giorni, da ripetere dopo un anno per un periodo di 3 giorni.

Il farmaco può determinare reazioni allergiche durante la sua somministrazione (in genere ben controllate dalla terapia antistaminica o cortisonica), ed un'importante linfopenia, specie riguardante i linfociti T, perdurante a lungo; inoltre, negli anni successivi alla terapia, può anche comportare l'insorgenza di importanti complicanze autoimmuni, in particolare: 1) disturbi tiroidei autoimmuni, con aumentata o più spesso diminuita funzionalità tiroidea nel 30% circa dei casi; 2) porpora trombocitopenica idiopatica nell'1% circa dei casi e 3) nefropatia da anticorpi anti membrana basale glomerulare nello 0,3% dei casi.

Poichè tali complicanze si presentano in genere a distanza dal trattamento, è necessario controllare mensilmente, per almeno 5 anni dopo la terapia, l'es. emocromocitometrico completo, le urine e gli ormoni tiroidei. Le problematiche infettive non sembrano essere molto elevate, ma è necessario effettuare, nei primi mesi dopo il trattamento, terapia profilattica con aciclovir. Il farmaco causa una profonda linfopenia ed è certamente efficace: nei *trial* registrativi è stato utilizzato in malati *naive* con bassa disabilità e anche in altri che avevano fallito una terapia di prima linea, risultando molto attivo nelle fasi iniziali di malattia, quando la disabilità non è ancora grave e il decorso della malattia è caratterizzato da ricadute e remissioni.

L'alemtuzumab è indicato nei soggetti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM RR) in fase attiva (definita clinicamente o tramite RM).

Farmaci immunosoppressori convenzionali – Sono rappresentati da chemioterapici convenzionali come l'azatioprina, il mitoxantrone, la ciclofosfamide ed il metotrexato.

Azatioprina (AZA). È rapidamente metabolizzata a 6-mercaptopurina e inibisce la sintesi *de novo* delle purine e quindi del DNA, agendo soprattutto sulle cellule a rapida replicazione come i linfociti T e B.

In Italia l'azatioprina è prescrivibile e rimborsata dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati "per uso consolidato" ex D.L. 648/96.

La reale utilità dell'AZA è sempre stata dibattuta, anche perché gli studi di efficacia, risalenti a molti anni fa, erano di tipo accademico e di piccole dimensioni, non certo paragonabili a quelli successivamente organizzati a partire dagli anni '90 dall'industria farmaceutica, il cui disinteresse commerciale verso il farmaco, sviluppato più di 50 anni fa, lo ha condannato a restare "orfano".

Con queste limitazioni, al dosaggio di 2,5 -3 mg/kg/die l'AZA sembra ridurre la frequenza delle ricadute, specie dopo 2-3 anni di terapia, con modesta attività sulla progressione della disabilità. Recentemente uno studio di confronto ha dimostrato che il farmaco generico azatioprina ha una efficacia non inferiore a quella degli interferoni beta (Massacesi et al., 2014).

L'AZA ha un meccanismo di azione lento, che inizia dopo 3-6 mesi e comporta il rischio di ematotossicità (depressione midollare), epatotossicità (possibile ittero colostatico) e di effetti avversi gastro-intestinali (nausea e vomito), mentre il rischio di neoplasia è solo modestamente aumentato anche per trattamenti di oltre dieci anni.

Mitoxantrone (MX). È un derivato diamino-alchil-antrachinonico che si lega al DNA, interferisce con la sintesi dell'RNA e inibisce la topoisomerasi II, essenziale per la riparazione del DNA. MX è approvato per la terapia della SM, sia nei casi di SM a RR che accumulano disabilità, sia nella forma SP con attività clinica e RM

di malattia, in quanto studi di fase 3 hanno dimostrato che alla dose di 12 mg/mq ogni 3 mesi per 2 anni o 20 mg anche una volta al mese per 6 mesi è in grado di diminuire la frequenza delle ricadute e la progressione della disabilità. Il farmaco è attivo nelle fasi relativamente iniziali di malattia, mentre la sua efficacia è molto modesta, se non nulla, nella fase ove predomina la progressione della malattia e la RM encefalica non evidenzia segni di attività infiammatoria.

I problemi connessi all'uso di MX sono però molti. Innanzi tutto, il farmaco è cardiotossico in modo cumulativo, e per tale motivo non si deve assolutamente superare il dosaggio totale massimo di 140 mg/mq previsto per tutta la vita dell'individuo: gli eventi avversi comprendono disfunzioni sistoliche (12%) ed insufficienza congestizia acuta (0,4%). In secondo luogo, causa frequentemente un'amenorrea permanente, specie dopo i 35-40 anni, e comporta un rischio tutt'altro che trascurabile di leucemia acuta, tre volte superiore a quanto inizialmente stimato (0,8% circa, Marriot et al., 2010). Per questi motivi, il suo uso si sta riducendo in favore di immunosoppressori più maneggevoli e meno gravati da seri effetti avversi.

Ciclofosfamide (CP). È un antiblastico alchilante il DNA capace di attraversare barriera emato-encefalica, attivo sui linfociti T e più ancora sui B, usato nella terapia dei linfomi e di alcune leucemie.

Analogamente all'azatioprina, la CP è prescrivibile e rimborsata dal SSN per la terapia delle malattie autoimmuni a carattere neurologico (inclusa quindi la SM), secondo le modalità previste dalla lista dei farmaci approvati "per uso consolidato".

Il farmaco è generalmente utilizzato al dosaggio di 750-1000mg/m^2 al mese per 6-12 mesi, controllando e modificando il dosaggio in base alla leucopenia indotta. Considerando i suoi importanti effetti collaterali sul midollo osseo, sul sistema gastrointestinale e sulla vescica, va utilizzato solo presso Centri di documentata esperienza, richiedendosi una preparazione specifica e una particolare idratazione del malato.

La CP è un farmaco efficace, utile nelle forme aggressive della SM, ove è possibile, a seconda dell'effetto desiderato, modificarne il dosaggio in rapporto a ciascun soggetto ed alle differenti situazioni cliniche che si presentano. È meglio tollerato del Mitoxantrone e, secondo l'opinione degli autori del presente capitolo, preferibile a quest'ultimo, sia per la maneggevolezza, sia per la sua efficacia.

Metotrexato (MTX). È un antifolato che attraversa la barriera ematoencefalica, in genere ben tollerato al dosaggio usato nella SM. Si utilizza alla dose di 7,5 mg p.o./settimana, come nell'artrite reumatoide, specie nelle forme SP. Mancano tuttavia evidenze di efficacia, e gli studi che hanno valutato il farmaco sono di piccole dimensioni, con risultati incerti.

Il MTX non è un farmaco approvato per la SM, mancando di studi ampi e di fase III, ma è però un farmaco con una sua specificità ed un suo interesse che lo rendono candidato a sperimentazioni più ampie e controllate. Ha però il comune problema dei farmaci orfani, di cui non esiste più esclusiva e quindi nemmeno più interesse da parte dell'industria.

Altri farmaci in fase di sperimentazione – Alcuni farmaci, sia anticorpi monoclonali che farmaci immunosoppressori sono in fase di sperimentazione avanzata anche per la cura della SM ed è possibile che possano entrare nell'uso entro pochi anni. Fra questi alcuni sono di particolare interesse.

Rituximab. È un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20 espresso sui linfociti B, approvato per la terapia del linfoma reticolare chemioresistente in stadio III-IV. In uno studio di fase II su poco più di 100 soggetti con forme RR di sclerosi multipla, il rituximab ha determinato una netta riduzione delle ricadute cliniche e delle aree RM potenziate da contrasto (Hauser et al., 2008), mentre in un'analisi secondaria condotta su forme PP ha ridotto la progressione della disabilità, limitatamente ai soggetti di età ≤ 50 anni e con aree RM captanti contrasto (Hawker et al., 2009).

Gli effetti avversi, anche se presenti, sembrano essere accettabili. È un farmaco certamente efficace, specie nelle forme particolarmente attive ed aggressive, e attualmente trova la sua applicazione in tali casi con modalità "*off label*".

Ocrelizumab. È un anticorpo monoclonale umanizzato che depleta i linfociti CD20 positivi attraverso diversi complessi meccanismi. In studi di fase II e III, ocrelizumab ha dimostrato un'efficacia molto superiore a quella dell'interferone beta-1a i.m. nel ridurre la frequenza della ricadute, la progressione della disabilità e il numero di aree che assumono contrasto alla RM e del tutto recentemente è stato approvato dalla FDA ed EMA.

Di particolare interesse è lo studio ORATORIO condotto sulle forme primariamente progressive di SM, ove il monoclonale si è rivelato in grado di ridurre in maniera significativa la progression della disabilità, il carico lesionale e l'atrofia valutata alla RM rispetto al gruppo trattato con placebo.

Si tratta quindi di un farmaco molto interessante, che apre uno scenario di possibile utilità anche per le forme progressive, che abbiano verosimilmente segni di attività clinica o strumentale.

Daclizumab. È un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'interleuchina 2 nelle cellule linfocitarie T (CD25), da somministrare s.c.

Approvato per il trapianto di rene, il daclizumab si è dimostrato anche capace di ridurre di oltre il 40% la frequenza delle ricadute e l'attività RM nella SM.

Tuttavia, dopo la segnalazione di gravi effetti avversi epatici (incluso un caso di epatite fulminante), il farmaco è stato recentemente revocato.

Cladribina. È un farmaco già da molti anni usato con successo nella leucemia a cellule capellute, che attraverso i suoi metaboliti inibisce la sintesi del DNA, con conseguente alterazione del metabolismo cellulare e induzione di apoptosi. L'effetto prevale sui linfociti, causando rapida diminuzione dei CD4+ e CD8+ rispetto ai linfociti B CD19+ e gli altri leucociti, e si associa ad una riduzione delle citochine e le chemochine proinfiammatorie circolanti, sia a livello sierico che liquorale.

Nella SM è sufficiente assumere cladribina 3,5 o 5,25 mg/kg p.o. per 4 settimane all'anno e per altre 2 settimane l'anno successivo. Tale schema di terapia è in grado di indurre una linfopenia prolungata per 2 anni. Uno studio di fase 3 ha dimostrato che la cladribina riduce in maniera significativa la frequenza delle ricadute rispetto al placebo e rallenta la progressione della disabilità e delle lesioni RM.

Gli eventi avversi, a parte la linfopenia, sono risultati relativamente modesti, essendo costituiti soprattutto da Herpes Zoster. Il possibile utilizzo di tale farmaco è ora alla valutazione delle autorità regolatorie.

Altre terapie

Comprendono la somministrazione di IgG i.v, la plasmaferesi, ed infine il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Plasmaferesi – Alcuni studi hanno riportato il possibile effetto benefico nella SM della plasmaferesi. Non è una terapia approvata, perché mancano livelli di evidenza accettabili. È talvolta utilizzata in casi particolarmente gravi ed acuti (forme maligne), specie dopo gravi ricadute con modesto recupero, con risultati talvolta interessanti.

Immunoglobuline IgG i.v. (IVIG) – I livelli di evidenza circa l'efficacia delle IgG i.v. sulle ricadute della SM o sulla sua progressione sono molto bassi o inesistenti, così come quelli sull'eventuale capacità delle IgG di facilitare la rimielinizzazione e quindi la riparazione del danno. Pertanto, il loro uso è in pratica molto limitato, rimanendo spesso confinato alle neuriti ottiche a decorso sfavorevole.

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche – Negli ultimi 10-15 anni molti gruppi al mondo hanno studiato, il possibile utilizzo nei casi gravi di SM non sensibili alle usuali terapie del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche dopo intensa immunosoppressione (Mancardi et al., 2005, 2008, 2015).

La procedura consiste in una fase di mobilizzazione delle cellule staminali dal sangue, o cellule ematopoietiche CD34+, che si ottiene con la ciclofosfamide al dosaggio di 4 g/mq e granulochine, seguita da una terapia di condizionamento, in genere il BEAM (BCNU, Etoposide, Ara-C, Melphalan), o altri chemioterapici capaci di attraversare la barriera ematoencefalica.

Al termine del regime di condizionamento le cellule staminali ematopoietiche precedentemente raccolte vengono reinfuse. Segue la somministrazione di siero antilinfocitario, utilizzato per eliminare le cellule linfocitarie autoreattive residue.

Il regime di condizionamento determina un periodo di aplasia midollare, che dura circa 10-15 giorni, seguito dall'attecchimento e dalla ripresa ematologica.

Il nuovo sistema immune che si viene così a ricreare presenta caratteristiche che differiscono da quelle di partenza e quindi può diventare tollerante verso il *self* per un periodo di tempo di anni (Muraro et al., 2005).

Dagli studi di fase 1 e 2 finora effettuati, emerge quale problema principale il rischio di mortalità, che è comunque sceso dal 5-6% negli anni '90 all'1-2% negli anni successivi, fermo restando che la terapia si è rivelata molto efficace ed in grado di controllare i casi particolarmente aggressivi o maligni di SM non sensibili alle usuali terapie.

Il trattamento non ha ancora avuto un'approvazione ufficiale, e per ora va riservato a casi selezionati trattati presso Centri con specifica esperienza, nell'ambito di protocolli clinico-sperimentali approvati da Comitati Etici.

Di particolare interesse è la recente dimostrazione di uno studio canadese che un condizionamento particolarmente intenso (quasi completa immuno-ablazione), l'eliminazione *in vivo* dei linfociti attivati e l'iniezione di cellule staminali ematopoietiche riescono ad arrestare le ricadute e l'attività RM negli anni successivi al trattamento (Atkins et al., 2016). È previsto uno studio congiunto Europa-USA per valutare l'efficacia del trapianto autologo in un trial internazionale di fase 3.

Trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali – Le cellule staminali mesenchimali sono in grado, sia nell'animale da esperimento che su colture cellulari, di inibire il processo autoimmune e di proteggere i neuroni ed i relativi assoni dall'autoaggressione. Circa l'impiego delle cellule staminali mesenchimali, facilmente ottenibili dal midollo osseo e coltivabili ed espandibili in coltura, si attendono risultati da studi internazionali Europa-USA di fase 1-2 condotti sulle diverse forme cliniche di SM (RR, SP e PP) (Uccelli et al., 2007-2011).

Trapianto di cellule staminali neurali – Le cellule staminali neurali multipotenti si sono dimostrate efficaci nel ridurre il danno nel modello animale di malattia, sia nei roditori che nei primati (Pluchino et al., 2005), spingendo a verificare se lo stesso risultato può

essere ottenuto anche nell'uomo somministrando i.v. cellule neurali di origine fetale. Tali studi, particolarmente complessi, inizieranno in tempi relativamente brevi.

Strategie terapeutiche

La terapia va iniziata non appena la diagnosi è certa. Nelle forme a decorso "normale", cioè con recupero dopo le iniziali ricadute e carico lesionale relativamente modesto, si può iniziare con i farmaci di prima linea, pronti a passare rapidamente ai farmaci di seconda linea se persiste attività clinica o RM (nuove lesioni o aree potenziate da contrasto), essendo pronti a modificare la terapia in caso di risposta insufficiente.

La RM encefalica e spinale vanno eseguite almeno una volta all'anno; l'esame va effettuato e valutato in un Centro con esperienza e controllato dal neurologo curante.

Le forme di SM aggressive richiedono potenziate da terapie di seconda linea ed un trattamento del malato adeguato alla situazione, anche scegliendo trattamenti di particolare importanza.

Nella Fig. 19 sono riportati su un grafico i vari farmaci in funzione della loro efficacia e sicurezza, secondo l'opinione degli Autori. Va sottolineato comunque, che attualmente sono disponibili oltre 10 diversi schemi terapeutici approvati per la SM, mentre molti altri sono in via di approvazione finale da parte delle autorità regolatorie o in sperimentazione in studi di fase II o III.

Esiste tuttavia per tali farmaci una finestra terapeutica fra l'inizio della malattia e le sue prime fasi, quando il decorso è ancora caratterizzato da ricadute e remissioni e la disabilità non è ancora particolarmente grave. Nelle fasi progressive, l'efficacia di farmaci approvati quali l'interferone beta-1b ed il mitoxantrone è molto modesta o assente: pertanto, la terapia va iniziata precocemente, quando le possibilità di incidere sul decorso della malattia sono nettamente maggiori.

In attesa di strategie terapeutiche innovative per le forme progressive con attività clinica o RM di malattia, è possibile che alcuni nuovi farmaci impiegati nella fase a ricadute e remissioni si rivelino utili, anche se al momento mancano studi controllati che possano dimostrarlo.

Terapia sintomatica

Con il passare del tempo le ricadute non regrediscono completamente e gli esiti neurologici tendono a sommarsi. La terapia sintomatica pertanto è fondamentale per garantire alle persone con SM una migliore qualità della vita. Una terapia puramente sintomatica capace di migliorare alcuni disturbi va sempre attentamente considerata, in associazione con le DMT ma, in particolar modo, nelle forme più avanzate di malattia, quando le terapie in grado di modificarne il decorso naturale sono ormai inefficaci (Frohman et al., 2011).

Fatica – È il sintomo probabilmente più frequente, ma ancora privo di terapie farmacologiche di documentata efficacia, anche se sono stati riportati benefici dall'impiego di amantadina, L-acetilcarnitina, modafinil e fampridina (4-aminopiridina).

La fampridina, in particolare, inizialmente proposta per la cura della s. miastenica paraneoplastica di Lambert-Eaton è stata recentemente approvata dall'EMA subordinatamente ad uno studio a lungo termine che fornisca informazione sui relativi benefici del farmaco anche al di là degli effetti sulla velocità di deambulazione. Agisce bloccando alcuni tipi di canali del K^+ e non è priva di effetti indesiderati o avversi dose-dipendenti (specie crisi epilettiche), che impongono l'impiego di formulazioni a rilascio controllato a dosi non superiori a 10 mg p.o. x3 /die.

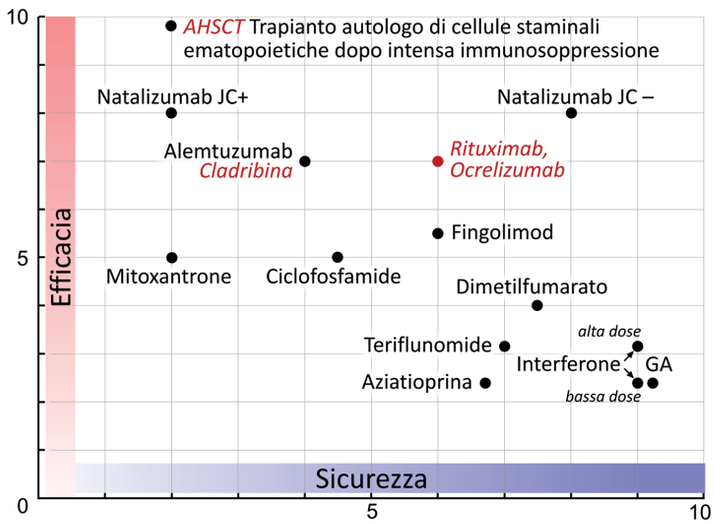


Fig. 19. Schema comparativo sulla relativa efficacia e sicurezza dei principali trattamenti per la terapia della sclerosi multipla (in corsivo quelli in attesa di approvazione). Interferone ad alte e basse dosi indicato con frecce (adattata da Hauser et al., 2013).

Spasticità – Pur avendo spesso un impatto negativo sulla motilità e sul sistema locomotore, non sempre richiede un trattamento farmacologico, poiché in molti casi l'aumento del tono muscolare può contribuire a mantenere la stazione eretta. Nel tempo, tuttavia, la spasticità diventa una delle cause principali di disabilità. Trattandosi di un problema notoriamente difficile da trattare, va sempre affrontato affiancando agli attuali farmaci ad azione antispastica (Tab. 6) adeguate misure fisioterapiche e preventive per ridurre ogni eventuale fattore peggiorativo.

Baclofen. È un farmaco $GABA_B$-agonista comunemente utilizzato, anche se spesso causa astenia e sonnolenza, data la sua finestra terapeutica piuttosto stretta. Nelle forme avanzate, in cui coesistono gravi disturbi sfinterici e la motilità agli arti superiori è marcatamente compromessa, può anche essere valutata l'opportunità di un trattamento più aggressivo, basato sull'infusione intratecale continua di baclofen tramite pompe a rilascio controllato, applicabile a casi selezionati di particolare gravità.

Benzodiazepine. Il *diazepam* o altre BDZ possono essere utili, anche se causano sedazione e assuefazione, ed andrebbeo preferibilmente assunti alla sera prima di coricarsi, per diminuire gli spasmi notturni ed il clono indotto dai movimenti durante il sonno.

Agonisti α2-adrenergici. La *tizanidina* e la *clonidina*, sono discretamente efficaci sulla spasticità, ma i loro effetti sedativi ed ipotensivi sono spesso mal tollerati.

Eperisone. È un miorilassante centrale dotato anche di proprietà vasoattive. Appare meglio tollerato del baclofen e più attivo (anche sul dolore) del tiocolchicoside, anche se mancano sufficienti evidenze di efficacia e tollerabilità a lungo termine.

Dantrolene. Questo potente calcio-antagonista attivo sui recettori rianodinici muscolari può essere utile ma va usato cautamente sotto controllo degli enzimi epatici, poiché comporta un intrinseco rischio di epatotossicità.

Cannabinoidi. Recentemente è stato approvato uno spray orale di cannabinoidi naturali (THC, delta-9-tetraidrocannabinolo e CBD, cannabidiolo) che, usato a dosi di 6-8 *puffs*/die, è in grado di migliorare la spasticità nel 50% circa dei malati, anche in fase avanzata di malattia, controllare gli spasmi ed in parte il dolore e talvolta migliorare anche i disturbi sfinterici (Novotna et al., 2011). Il farmaco è approvato per la SM e sembra mantenere la sua efficacia nel tempo.

Botulinotossina. L'infiltrazione mirata nei distretti muscolari più spastici può essere particolarmente utile, ad esempio nei muscoli adduttori della coscia per migliorare l'igiene e facilitare la extrarotazione degli arti inferiori, o nei muscoli posteriori della gamba, per migliorare il cammino in alcuni casi di marcata pronosupinazione ipertonica del piede.

Manifestazioni parossistiche – Rispondono generalmente assai bene ai farmaci antiepilettici come la

Tabella 6. Principali farmaci per la terapia della spasticità.

Farmaci	Principali effetti avversi
$GABA_B$-agonisti • Baclofen fino a 20 mgx3 p.o./die • Bacloflen per infusione intratecale continua	Sonnolenza, astenia, vertigini, confusione mentale
$GABA_A$-agonisti • Diazepam fino a 5 mgx3 p.o. /die • Tiocolchicoside 4-8mg p.o. x2 /die	Sedazione, dipendenza. Nausea, gastralgie, diarrea
Agonisti α_2-adrenergici • Tizanidina 8 mgx3 p.o./die • Clonidina 0.75-0.150 mg p.o. /die alla sera	Sonnolenza, sedazione, xerostomia, ipotensione, aumento enzimi epatici
Triciclici antistaminici/ anti 5-HT2/Ca^{2+}-antagonisti • Ciclobenzaprina 10 mgx3 p.o./die • Ciproeptadina 4 mgx3 p.o./die • Amitriptilina 10 mgx3 p.o./die	Sonnolenza, sedazione, xerostomia
Antagonisti SP/ Ca^{2+}/ Na^{+}-antagonisti • Eperisone 100 mgx3 p.o./die	Astenia
Antagonisti Ca^{2+}-rianodinici • Dantrolene 25 mgx2-3 p.o./die	Epatotossicità, ipostenia, faticabilità
Antiepilettici • Gabapentin 300 mgx3 p.o./die	Sonnolenza, vertigini
Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) - Cannbidiolo (CBD) - spray orale	Sonnolenza, vertigini, rallentamento psicomotorio
Botulinotossina • Infiltrazioni muscolari (500-1000 U) nei distretti più spastici ogni 3-4 mesi	Ipostenia, produzione di anticorpi neutralizzanti

carbamazepina (600-1.200 mg p.o./die), il gabapentin (300-1.200 mg p.o./die) e la lamotrigina (50-200 mg p.o./die).

Dolori muscolari e parestesie – Rispondono a farmaci ad azione antiepilettica in parte attivi anche sul dolore neuropatico, quali il gabapentin ed il pregabalin, ed anche all'amitriptilina a basse dosi (10 mgx3 p.o./die).

Tremore cerebellare e atassia – Sono sintomi particolarmente invalidanti e poco sensibili alla terapia sintomatica. Di qualche utilità, peraltro modesta, possono essere i beta-bloccanti, come il propranololo, gli antidepressivi inibitori selettivi (SSRI) o non selettivi (NSRI) della ricaptazione della 5HT, ed il buspirone, agonista non selettivo 5HT1A.

Disturbi vescicali, intestinali e sessuali – Le disfunzioni sfinteriche vescicali sono particolarmente difficili da trattare e richiedono spesso l'esecuzione di prove urodinamiche, soprattutto nella dissinergia detrusore-sfintere per la scelta dei farmaci più idonei per ciascun individuo. I disturbi intestinali, più spesso caratterizzati da stipsi, si osservano con una certa frequenza, ma sono di minore gravità e trovano maggior aiuto dai farmaci. Nella terapia della grave incontinenza vescicale o rettale farmacoresistente può trovare elettiva indicazione la neuromodulazione sacrale con stimolatore impiantato a permanenza.

I disturbi sessuali, limitatamente alla presenza di una disfunzione erettile, trovano principale rimedio nell'uso degli inibitori della fosfodiesterasi-5 (Tab. 7).

Tabella 7. Farmacoterapia dei disturbi vescicali, intestinali e sessuali nella SM.

Disturbi vescicali
Areflessia del detrusore
- colinomimetici
- autocateterizzazione intermittente (ACI)

Iperreflessia del detrusore con minzione imperiosa
- anticolinergici: tolterodina, 1-2 mg x 2 p.o./die; oxibutinina, 5mg x 2 p.o./die
- Infiltrazioni di botulinotossina nel m. detrusore

Dissinergia detrursore-sfintere con residuo urinario >100-150 ml
- anticolinergici + ACI; terazosina 2 mg x 2 p.o./die

Nicturia grave (non responsiva a restrizione di liquidi, anticolinergici ed ACI)
- desmopressina spray nasale prima di coricarsi

Disturbi intestinali
Stipsi
- dieta ricca in scorie, emollienti e microclismi

Incontinenza
- addensanti (Metamucil)

Disturbi sessuali
Disfunzione erettile
- 5-PDE inibitori: sildenafil, vardenafil, tadalafil

Terapia neuroriabilitativa

Costituisce un importante presidio sintomatico e di supporto utile anche a scopo preventivo, ma che richiede un preciso programma riabilitativo mirato a specifici obiettivi da raggiungere, come dimostrato da recenti studi di efficacia (v. 2° Vol., Cap. 52 Neuroriabilitazione). Infatti è stato dimostrato che il trattamento riabilitativo effettuato con programmi specifici e mirati è in grado di determinare riorganizzazioni funzionali e, forse, anche strutturali a carico del sistema nervoso centrale (Bonzano et al., 2011, 2014).

Il fisioterapista ha il compito di combattere l'ipertonia di determinati gruppi muscolari, evitando di affaticare eccessivamente il malato, e consigliare l'uso di protesi o di ortesi. Alcune modificazioni nell'abitazione possono essere consigliate, per facilitare la deambulazione, la pulizia personale e l'attività in cucina.

Intolleranza al caldo – Evidenze sperimentali hanno dimostrato che il raffreddamento periferico è utile nei soggetti intolleranti al caldo (Capello et al., 1995).

Il calore eccessivo, ad es. un bagno molto caldo, va evitato, mentre particolarmente utile è la fisioterapia in piscina a 20 °C, dove possono essere effettuati movimenti altrimenti impossibili. Oltre alla climatizzazione dell'abitazione nel periodo estivo, sono utili i bagni e le bevande fredde, e per migliorare la performance motoria, l'ausilio di indumenti in tessuto refrigerato dall'evaporazione di acqua (Meyer-Heim et al., 2007).

Gravidanza ed allattamento

La gravidanza esercita un'azione protettiva sulla SM, considerando che il rischio di ricadute si riduce fino al 70% del tasso annuale calcolato sugli anni precedenti. Tuttavia, nel 30% circa dei casi si osservano ricadute nei primi tre mesi post-partum, e successivamente sono necessari almeno 4-6 mesi perché il relativo rischio torni ai livelli pregravidici.

Queste fluttuazioni del rischio appaiono riferibili sia ad una modificazione delle risposte immuni mediate dai linfociti T1-T2 indotta dai tassi di estriolo e vitamina D3 particolarmente elevati nell'ultimo trimestre per bruscamente crollare nel *post-partum*, sia da altre modificazioni ormonali gravidiche.

Infatti, una storia di ricadute nei mesi immediatamente prima o durante la gravidanza sembra favorire l'occorrenza di ulteriori ricadute nei primi 3 mesi post-partum. Qualora si profili un aumentato rischio di ricadute nel post-partum, è indicata l'immediata attuazione o ripresa di un trattamento immunomodulante o immunosoppressivo dopo il parto (Portaccio et al., 2011).

L'esposizione ad interferone beta nelle 4 settimane precedenti l'inizio della gestazione non comporta significative modificazioni del rischio di aborto spon-

taneo o di malformazioni ed anomalie di sviluppo nei 2 anni successivi, ma solo un rischio di minor peso e lunghezza del neonato (Amato et al., 2010).

L'esposizione al glatiramer acetato non ha dimostrato effetti significativi di tipo farmaco-ostetrico, malformazioni fetali o alterazioni di sviluppo, né peggioramenti della malattia dopo il parto (Fragoso et al., 2010).

Vaccinazioni

È opportuno distinguere il rischio di sviluppare una forma di sclerosi multipla in seguito ad una vaccinazione, dal rischio di un suo aggravamento dopo vaccinazione.

Una recente analisi della letteratura circa le vaccinazioni di massa contro le malattie infettive più comuni, specie in età infantile (Polio, Tetano-Difterite, Morbillo-Parotite-Rosolia, HBV, Influenza, Tifo ed antitubercolare BCG) ha ulteriormente confermato che il rischio di sviluppare una SM rimane invariato o addirittura si riduce sensibilmente (Tetano-Difterite) (Farez e Correale, 2011a), mentre non esistono evidenze sugli altri vaccini.

La vaccinazione antinfluenzale in corso di SM non comporta un aumentato rischio di ricadute o aggravamenti della malattia, a differenza di quella contro il virus della febbre gialla (Farez e Correale, 2011b).

Vanno comunque sempre scelti vaccini con antigeni inattivati, anziché quelli con virus vivi ed attenuati, evitandone l'uso in concomitanza di trattamenti immunosoppressivi che potrebbero pregiudicarne l'efficacia.

Varianti cliniche della SM

Sono eccezionalmente rare, insorgono preferenzialmente in età adolescenziale-giovanile in entrambi i sessi, si presentano con un decorso solitamente subacuto più rapido e grave rispetto a quello delle usuali forme della SM, e comportano una prognosi spesso sfavorevole.

SM tipo Marburg – È una forma subacuta particolarmente grave di SM, definita anche come forma "maligna", che spesso porta a morte entro alcuni anni, causata da lesioni demielinizzanti che si estendono progressivamente fino ad interessare la sostanza bianca del centro semiovale di un intero emisfero o di entrambi.

Il quadro clinico è caratterizzato da gravi deficit neurologici di vario tipo, quali emiplegia, emianopsia, afasia, da crisi epilettiche e da stato confusionale ingravescente. Il liquor dimostra un'iperproteinorrachia con cellularità normale o lieve pleiocitosi, mentre la presenza di bande IgG oligoglonali è meno costante rispetto alla SM.

La RM encefalica evidenzia vaste lesioni T2 iperintense, spesso associate ad edema e ad effetto massa, talvolta associate ad altre piccole aree periventricolari potenziate da contrasto in T1.

Lo studio RM seriato è particolarmente importante per la diagnosi differenziale nei confronti dei gliomi, dei linfomi e della neurosarcoidosi, dimostrando la regressione delle lesioni sotto terapia corticosteroidea, o al contrario, la comparsa di nuove lesioni "attive" potenziate da contrasto (Capello e Mancardi, 2004).

La terapia si basa sui corticosteroidi a dosi elevate, su chemioterapici (come il mitoxantrone e la ciclofosfamide) e sulla plasmaferesi, portando talvolta a discreti risultati. In casi particolarmente gravi, l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche può essere di grande efficacia (Mancardi et al., 2005).

Encefalite periassiale diffusa di Schilder – Definita anche "sclerosi diffusa mielinoclastica" (Poser et al., 1986), insorge in età giovanile o adulta presentandosi con un quadro clinico-neuroradiologico simile a quello sopradescritto, ma con maggiore variabilità di decorso. La diagnosi e la terapia seguono linee analoghe a quelle della variante di Marburg.

Per via della sua denominazione eponimica non va confusa con l'adrenoleucodistrofia descritta dallo stesso Autore (v. 2° Vol., Cap. 47 Malattie metaboliche genetiche), da cui può essere differenziata escludendo la presenza di alterazioni del metabolismo degli acidi grassi a catena lunga.

Leucoencefalite periassiale concentrica o sclerosi concentrica di Baló – L'elemento distintivo principale di questa forma, clinicamente simile alla precedente e con le stesse implicazioni prognostico-terapeutiche, è la presenza nella sostanza bianca sottocorticale di lesioni demielinizzanti talora anche di notevoli dimensioni, che alla RM in T2 appaiono a struttura anulare concentrica con bande alternate iso- ed iperintense (Fig. 20 A), e, all'esame istopatologico (Fig. 20, B), costituite da zone demielinizzate alternate ad altre di tessuto relativamente integro (Capello e Mancardi, 2004).

Questo tipico aspetto, inizialmente attribuito a fenomeni di rimielinizzazione parziale, sembra piuttosto la conseguenza di un precondizionamento che avviene ai margini delle lesioni attive, ove l'oligodendroglia, ed in minor grado gli astrociti ed i macrofagi, esprimono proteine ad azione neuroprotettiva (come l'*Hypoxia-inducible factor* 1α e la *Heat-Shock protein* 70) che permettono la resistenza e la sopravvivenza del parenchima locale quando la lesione si allarga perifericamente (Stadelmann et al., 2005).

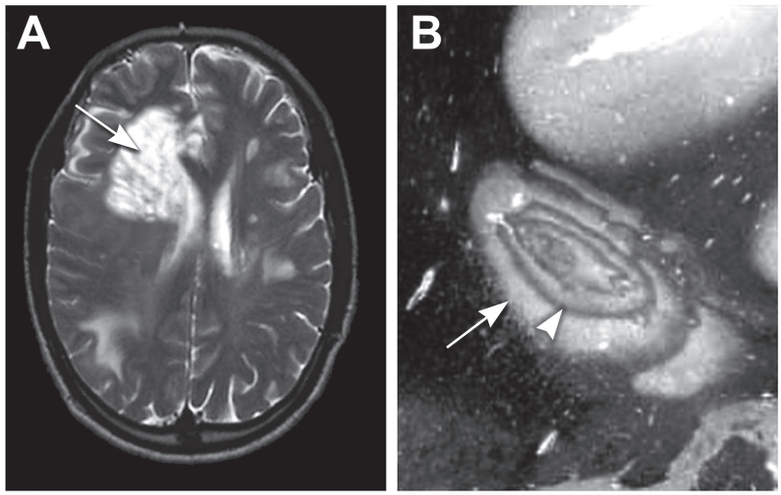


Fig. 20. Leucoencefalite periassiale concentrica. A. Nella RM T2 assiale, notare la vasta lesione iperintensa (freccia) con strie ipointense concentriche irregolari che si estende dal ventricolo laterale alla corteccia (freccia) ed esercita un effetto massa, un'area simile più modesta controlaterale ed altre aree di sfumata iperintensità nella sostanza bianca sottocorticale. B. Sezione istopatologica (Spielmeyer). Nella vasta lesione sottocorticale (al centro), numerose bande elissoidali concentriche demielinizzate (bianche, freccia) sono alternate ad altre a colorazione relativamente conservata (grigie, punta di freccia).

NEUROMIELITE OTTICA

Descritta da Devic (1894) e Gault (1894), la neuromielite ottica (NMO), nota anche come malattia di Devic, è una malattia infiammatoria autoimmune del SNC clinicamente caratterizzata da un decorso con ricadute e remissioni simile a quello della sclerosi multipla ma dalla prognosi più grave. A lungo considerata una variante della SM, le sue peculiarità cliniche, neuropatologiche e bioumorali tendono oggi a distinguerla sia come entità autonoma, che come uno spettro di forme più o meno complete o di passaggio (Tab. 8).

Epidemiologia – La malattia è ubiquitaria, ma essendo rara mancano stime affidabili di incidenza e prevalenza, L'età di esordio è più tardiva rispetto alla SM, situandosi attorno ai 39 anni, ed il sesso femminile è molto più colpito, con un rapporto di 9:1 rispetto ai maschi.

Eziopatogenesi – L'eziologia della NMO è sconosciuta. In analogia alla SM, si ipotizza una genesi multifattoriale complessa, comprendente fattori di rischio ambientali e genetici, questi ultimi avvalorati dalla segnalazione di casi familiari. La natura autoimmune della malattia è documentata dal riscontro di autoanticorpi circolanti diretti contro l'acquaporina-4 (AQP4), canale proteico transmembrana per l'acqua abbondantemente espresso nel SNC in corrispondenza dei pedicelli astrocitari perivascolari, specie nel n. ottico e nel midollo cervico-toracico. Sperimentalmente, gli anticorpi anti AQP4 (NMO-IgG) iniettati nel SNC sono in grado di formare complessi immuni che attivano la cascata del complemento fino alla formazione del complesso finale C9 (perforina), responsabile di lisi cellulare e del richiamo di polimorfonucleati ed eosinofili dal sangue.

Poiché l'AQP4 forma un macrocomplesso con il trasportatore gliale del glutammato EAAT2 (*Excitatory Amino Acid Transporter* 2), l'attacco anticorpale si ripercuote su entrambi causandone la *down-regulation*, e la disregolazione dell'omeostasi dell'acqua e del glutammato, con edema e danno neuroeccitotossico locale (Hinson et al., 2010). Il riscontro di IgG specifiche anti AQP4 (Weinshenker et al., 2006) o la loro mancanza, rappresentano un importante criterio aggiuntivo, ma non assoluto, per la diagnosi clinica di NMO (Tab. 9).

Neuropatologia – Il nervo ottico ed il midollo spinale presentano caratteristici reperti di danno astrocitario,

Tabella 8. Spettro delle patologie correlate alla neuromielite ottica.

- Neuromielite ottica
- Forme incomplete o parziali di neuromielite ottica
- Mielite trasversa longitudinalmente estensiva, singola o ricorrente
- Neurite ottica ricorrente con RM encefalica negativa
- SM ottico-spinale asiatica
- Neurite ottica o mielite trasversa longitudinalmente estensiva associate a malattie autoimmuni (SLE, m. di Sjögren, tiroidite di Hashimoto, miastenia gravis)
- Neurite ottica o mielite trasversa longitudinalmente estensiva associata a *pattern* RM distintivi (lesioni ipotalamiche o troncoencefaliche periependimali)

(adattata da Wingerchuk e Weinshenker, Curr. Treat. Options Neurol, 2008)

mielinico ed assonale con infiltrati cellulari perivascolari a rosetta (linfociti, macrofagi, eosinofili), perdita dell'immunoreattività verso l'AQP4, edema, proliferazione microgliale e talora anche cavitazione necrotica tissutale.

A differenza della SM, le lesioni della NMO sono caratterizzate da depositi di IgG ed IgM colocalizzate con prodotti dell'attivazione del complemento a distribuzione tipicamente vasculocentrica (Roemer et al., 2007). L'aggressione anticorpale perivascolare, compatibile con l'esclusiva localizzazione dell'AQP4 nelle terminazioni astrocitarie, è sostenuta da anticorpi circolanti anti AQP4, il cui elevato tasso sierico nelle forme di mielite trasversa acuta fulminante costituisce un marcatore specifico e distintivo della NMO nei confronti della SM, dell'ADEM e di altre patologie non meglio determinate (Magana et al., 2009).

Sintomatologia e diagnosi

La NMO è caratterizzata da episodi di neurite ottica e di mielite, non di rado ad insorgenza acuta o fulminante, e da ricadute simili a quelle della SM. La neurite ottica è generalmente ad insorgenza bilaterale, ma può anche colpire i nervi ottici separatamente in tempi successivi, precedendo o seguendo di mesi o anni gli episodi di mielite. Le lesioni midollari si localizzano prevalentemente nel segmento cervico-toracico e si manifestano con un quadro sindromico da mielite trasversa più o meno completa e simmetrica (paraparesi o paraplegia, ipo-anestesia con livello sensitivo, gravi disturbi sfinterici, etc.).

Spesso l'esordio è caratterizzato da nausea, vomito e singhiozzo incoercibili, a causa di un frequente interessamento lesionale dell'*area postrema* (Popescu et al., 2011), e talora può essere annunciato ed accompagnato da febbre, verosimilmente per un concomitante interessamento ipotalamico. Il decorso della malattia è caratterizzato da ricadute e remissioni con progressivo accumulo di disabilità, senza mai assumere, a differenza della SM, un decorso progressivo.

Attualmente si preferisce al termine NMO quello di NMOSD (*NMO Spectrum Disorder*), concetto che racchiude una entità anatomo-clinica più ampia della NMO. I criteri diagnostici più recenti sono sono riportati nella Tab. 9.

Esami paraclinici

Sia gli esami bioumorali immunologici che le neuroimmgini RM sono indispensabili per confermare la diagnosi clinica.

Esami bioumorali – Il principale dato di laboratorio diagnostico per NMO è la presenza di IgG sieriche

Tabella 9. Criteri per la diagnosi di NMOSD per gli adulti (*International Panel for NMO Diagnosis).*

Criteri diagnostici per la NMOSD in presenza di anticorpi anti-acquaporina (AQP4-IgG) • Almeno 1 caratteristica clinica essenziale • Positività del test per la presenza di anticorpi anti-acquaporina (AQP4-IgG) • Esclusione di diagnosi alternative
Criteri diagnostici per la NMOSD in assenza di anticorpi anti-acquaporina • Almeno 2 caratteristiche cliniche essenziali, conseguenza di una o più ricadute cliniche e con tutti i seguenti requisiti: a. almeno un sintomo o segno clinico essenziale riferibile ad una neurite ottica, o ad una mielite acuta o una mielite trasversa estesa in direzione longitudinale (LETM), o a una sindrome dell'area postrema; b. disseminazione nello spazio; c. presenza di caratteristiche tipiche della lesione spinale evidenziata alla RM. • Negatività dei tests per la ricerca di anticorpi anti-acquaporina (AQP4-IgG) • Esclusione di diagnosi alternative
Caratteristiche cliniche essenziali • Neurite ottica • Mielite acuta • Sindrome dell'aera postrema: episodi altrimenti inspiegbili di singhiozzo o nausea e vomito • Sindrome acuta troncoencefalica • Narcolessia sintomatica o sindrome diencefalica acuta col lesioni RM diencefaliche tipiche per NMOSD • Sindrome cerebrale sintomatica di lesioni encefaliche tipiche per NMOSD
Requisiti addizionali alla RM per porre diagnosi di NMOSD senza anticorpi anti-acquaporina • Neurite ottica: richiede una RM encefalica normale, o la presenza di alterazioni non specifiche, o una lesione RM che interessi più della metà della lunghezza del nervo ottico o coinvolga il chiasma • Mielite acuta: richiede una lesione RM intramidollare o un'atrofia midollare che si estendano per più di 3 segmenti midollari contigui in malati con storia di mielite acuta • Sindrome dell'area postrema: richiede lesioni RM bulbari dorsali o dell'area postrema • Sindrome troncoencefalica: richiede l'associazione di lesioni RM periependimali.
(adattata da Wingerchuk et al., 2015)

contro l'aquaporina astrocitaria AQP4, la cui incidenza varia in relazione al tipo di test utilizzato, con metodo ELISA basato su AQP4 ricombinante, preferibile rispetto all'immunofluorescenza indiretta su tessuto. Nei soggetti affetti da NMO, la sensibilità del test per la ricerca degli anticorpi anti AQP4 nel sangue non supera attualmente la soglia del 60-70% mentre la sua specificità è molto più alta (91% circa). Il liquor dimostra spesso una pleiocitosi (talvolta ≥50 cellule per mmc) con presenza di polimorfonucleati e eosinofili, e solo nel 15-30% dei casi, bande IgG oligoclonali di origine intratecale.

Neuroimmagini RM – Una recente revisione dei criteri radiologici per la diagnosi di NMOSD evidenzia come la presenza di alterazioni a carico dei nervi ottici, del midollo spinale, dell'aera postrema, del troncoencefalo, del diencefalo e alcune specifiche presentazioni cerebrali siano patognomoniche della malattia.

Tipicamente, le sequenze T2 dimostrano aree iperintense solitamente multiple o confluenti che si estendono su più di 3 metameri midollari (Fig. 21), mentre la RM encefalica può risultare normale o mostrare solo alcune aree iperintense in T2 talvolta distribuite in sede ipotalamica o attorno al 3° ventricolo. Le caratteristiche radiologiche tipiche della NMOSD sono elencate nella Tab. 10.

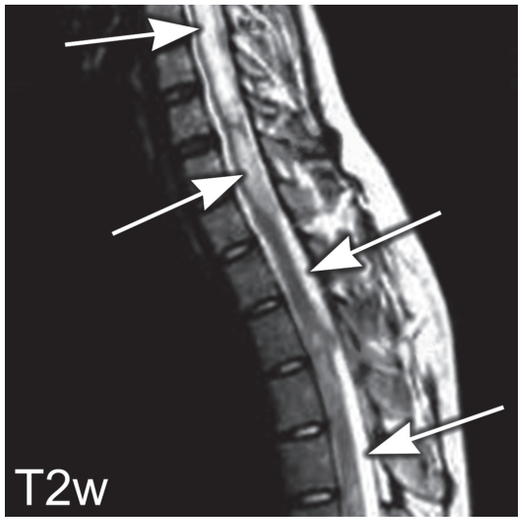


Fig. 21. RM T2 del midollo spinale nella NMO. Le frecce indicano la presenza all'interno del midollo (in grigio) di numerose aree iperintense che si estendono longitudinalmente lungo numerosi metameri adiacenti del midollo cervico-toracico.

Tabella 10. Caratteristiche RM della NMSOD.

RM del midollo spinale in fase acuta
Lesioni LETM (*Longitudinally Extensive Transverse Myelitis lesions*), associate segni clinici di mielite trasversa acuta
- Aumentato segnale nelle sequenze sagittali T2w (standard, in densità protonica o STIR), esteso per 3 o più segmenti vertebrali completi
- Predominante compromissione centromidollare (più del 70% delle lesioni localizzate nella sostanza grigia centrale)
- Lesioni potenziate da Gd delle nelle sequenze T1w (non è richiesta una specifica distribuzione o pattern di potenziamento)
Altre caratteristiche che possono essere rilevate
- Estensione rostrale della lesione nel tronco encefalico (figure 1, D and E)
- Dilatazione/edema del midollo spinale
- Ridotto segnale nelle sequenze T1w nelle regioni di aumentato segnale T2w (figure 1F)
RM del midollo spinale in fase cronica
Atrofia midollare estesa longitudinalmente (nettamente demarcata e completa su ≥ 3 segmenti vertebrali contigui, e caudale ad un particolare segmento midolllare, con o senza alterazioni focali o diffuse del segnale T2w nel segmento atrofico
RM del nervo ottico
Aumento unilateral o bilaterale del segnale in T2w o del potenziamento con Gd dell segnale T1w nell'ambito del nervo o del chiasma ottico; lesioni relativamente lunghe (ad es. quelle che s'estendono per più della metà della distanza fra l'orbita ed il chiasma)
e quelle che coinvolgono la parte posteriore dei nervi ottici e del chiasma sono associate a NMO
RM cerebrale: quadri di lesioni cerebrali tipiche di NMOSD (aumenti di segnale nelle sequenze T2w, se non diversamente specificato)
- Lesioni bulbari dorsali (specie dell'area postrema), sia piccole e localizzate, spesso bilaterali, o contigue a lesioni midollari cervicali alte
- Superfici periependimali del IV ventricolo in corrispondenza del tronco encefalico/cervelletto
- Lesioni dell'ipotalamo, talamo, o superfici periependimali del III ventricolo
- Lesioni estese, confluenti unilaterali o bilaterali, sottocorticali o della sostanza bianca
- Lesioni allungate diffuse, eterogenee o edematose del corpo calloso (≥ metà della sua lunghezza)
- Lesioni allungate del tratto corticospinale, unilaterali or bilaterali, coinvolgenti la contigua capsula interna ed il peduncolo cerebrale
- Lesioni periependimali cerebali estese, spesso potenziate da Gd
(adattata da Wingerchuk et al., 2015)

Decorso e prognosi

Il decorso è molto più aggressivo rispetto a quello della SM e la prognosi assai peggiore. Infatti, entro 5 anni dall'esordio il 30-50% dei casi perde la vista in uno o entrambi gli occhi o richiede un appoggio per camminare, e la sopravvivenza a 5 anni non supera il 70%, poiché il danno demielinizzante del midollo cervicale può estendersi rostralmente al bulbo e compromettere la deglutizione ed il respiro (disfagia, insufficienza respiratoria).

Terapia

In mancanza di un trattamento eziologico, la terapia si basa sul trattamento immunosoppressivo, che è solitamente più efficace di quello con IFN beta. In quest'ambito, l'azatioprina, il micofenolato mofetyl e, in particolare, il rituximab sembrano rappresentare i farmaci più promettenti.

Studi più recenti sembrano suggerire la possibilità di interventi terapeutici, attualmente in corso di sperimentazione clinica, mirati ad agire sul danno mediato dal complemento e sull'inibizione del legame tra le IgG anti-AQP4 e la proteina stessa (Aquapurumab). La plasmaferesi, oltre agli steroidi, è indicata nelle ricadute e nei peggioramenti acuti della malattia.

ENCEFALOMIELITE ACUTA DISSEMINATA (ADEM)

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM, *Acute Disseminated Encephalomyelitis*) è una rara malattia demielinizzante infiammatoria acuta dell'encefalo e del midollo spinale che può insorgere a breve distanza di tempo da alcuni tipi di vaccinazione (ADEM postvaccinica) o malattie virali esantematiche (ADEM post-infettiva).

ADEM post-vaccinica

I primi casi di ADEM descritti furono quelli insorti dopo le prime vaccinazioni contro il vaiolo e soprattutto contro la rabbia con estratti di midollo spinale di coniglio rabido essiccato (vaccino di Pasteur) o di encefalo di pecora rabida trattato con fenolo (vaccino di Fermi e Semple), questi ultimi risultati particolarmente encefalitogeni (1:150) (Remlinger, 1928).

Esclusa la possibilità che l'ADEM fosse attribuibile all'effetto citopatico del virus rabico contenuto nel vaccino (non più infettivo in quanto inattivato), la sua frequente insorgenza postvaccinica fu attribuita ad una risposta abnorme del sistema immunitario verso componenti mielinici, ipotesi poi confermata dal modello animale dell'EAE, basata sul potenziamento della naturale antigenicità dei componenti mielinici da parte di idonei adiuvanti.

L'adozione di coltivazioni dei virus dapprima su embrione di pollo e successivamente su linee cellulari, e l'impiego di ultrafiltrati sterili e ipo-anallergici privi di contaminazioni neurali ha praticamente azzerato il rischio di ADEM postvaccinica, la cui occorrenza è oggi estremamente rara dopo qualunque tipo di vaccinazione antibatterica (tetano, difterite, pertosse, pneumococco, meningite) o antivirale (morbillo-rosolia-parotite, HBV, HPV, HVZ, influenza, etc.).

ADEM post-infettiva

Generalmente fa seguito alle più comuni malattie virali esantematiche infantili, soprattutto morbillo (1:500-1.000) e varicella (1:4.000-10.000), essendo meno frequente dopo rosolia, parotite, influenza, mononucleosi infettiva o infezioni da *Coxsackie* o *Mycoplasma.*

Sul piano neuropatologico, l'ADEM postinfettiva è caratterizzata dalla presenza di infiltrati perivenulari di cellule mononucleate, prevalentemente macrofagi e linfociti, con edema e marcata demielinizzazione a caratteristica distribuzione perivasale.

I dati clinici, epidemiologici e sperimentali depongono per una reazione autoimmunitaria diretta contro antigeni mielinici, del tutto analoga a quella che si osserva nell'EAE, modello ottimale di malattia autoimmunitaria indotta da un'immunizzazione o da un'infezione.

A conferma di quest'ipotesi, nel sangue e nel liquor dei soggetti con ADEM è stata segnalata un'aumentata risposta verso la proteina basica della mielina (MBP).

Tale risposta potrebbe essere indotta dalla somiglianza molecolare tra proteine del virus infettante e componenti mieliniche del SNC (*molecular mimicry*), oppure dal danno cerebrale indotto dall'infezione cui seguirebbe una sensibilizzazione verso nuovi antigeni cerebrali.

Il rapporto di questo gruppo di malattie con la SM, benché difficilmente inquadrabile, appare per molti aspetti molto stretto. L'ADEM è in genere una malattia acuta monofasica, anche se in alcuni casi può recidivare o trasformarsi in una forma progressiva.

L'esordio può essere preceduta da cefalea, febbre, sonnolenza e talora da modesti segni meningei, ma spesso è improvviso, l'evoluzione rapida e la prognosi estremamente variabile.

Il quadro clinico è invariabilmente caratterizzato da segni di sofferenza focale del SNC evolventi nel giro di ore fino a raggiungere l'acme in pochi giorni, espressivi di una sofferenza cortico-sottocorticale (emiparesi, deficit sensitivo-sensoriali, frequenti crisi epilettiche o stato di male epilettico), extrapiramidale (movimenti involontari patologici), troncoencefalica (deficit multi-

pli dei nervi cranici), cerebellare (atassia) e midollare spinale (paraparesi e disturbi sfinterici).

Il miglioramento del quadro clinico, quando occorre, si verifica nell'arco di giorni, ma più spesso di settimane. La mortalità può raggiungere il 10-25%. Spesso residuano esiti quali crisi epilettiche o ritardo nello sviluppo psicomotorio del bambino colpito.

La diagnosi è semplice qualora sia possibile stabilire uno stretto rapporto temporale fra una pregressa infezione virale o una somministrazione di vaccino e la sintomatologia neurologica multifocale ad esordio acuto o sub-acuto.

Nell'80% circa dei casi è possibile osservare una pleiocitosi liquorale con cellule mononucleate (fino a 200 cellule/mmc) e talora anche polimorfonucleati, espressione di un processo acuto di tipo necrotizzante, con modesta iperproteinorrachia (50-150 mg/dL) e bande oligoclonali nel liquor, per lo più a carattere transitorio.

Le indagini elettrofisiologiche (ENG) spesso evidenziano alterazioni della conduzione nel SNC ed anche nel SNP.

Nella maggior parte dei casi, la RM in T2 dimostra nella sostanza bianca sottocorticale aree rotondeggianti disseminate iperintense, potenziate simultaneamente da contrasto in T1 (Fig. 22, v. anche 1° Vol., Cap. 13 Neuroradiologia). Tale aspetto, tipico dell'ADEM, differisce da quello della SM, caratterizzato da una notevole variabilità di potenziamento fra lesioni di differente età.

Adem ricorrenti e sclerosi multipla post-Adem

Sebbene le varie forme di ADEM abbiano un decorso tipicamente monofasico, va ricordata la possibilità di forme multifasiche o ricorrenti, con ricadute cliniche entro un breve intervallo di tempo dall'esordio della malattia. Inoltre, il rischio che dopo una ADEM si sviluppi a distanza di mesi o qualche anno una forma di sclerosi multipla, talvolta di tipo progressivo, è piuttosto consistente, oscillando in età infantile da zero al 33%, e raggiungendo in età adulta il 35% circa.

Sebbene alcune caratteristiche RM potrebbero avere valore predittivo circa l'evoluzione in una SM, non esistono tuttora criteri sufficientemente accurati per prevederne l'insorgenza e prendere decisioni terapeutiche in anticipo.

La diagnosi di ADEM monofasica, perciò, richiede sempre una particolare cautela, soprattutto quando la malattia si manifesta in età non più giovanile.

Diagnosi differenziale

Può essere difficile tra ADEM ed una forma acuta di SM, specie all'esordio. Suggestivi per la diagnosi di ADEM sono:

1. il quadro encefalitico febbrile, con malessere generale, spossatezza, sintomi meningei (cefalea, rigidità nucale, nausea e vomito), crisi epilettiche e disturbi della coscienza fino al coma;
2. il simultaneo coinvolgimento dei nervi ottici (neurite ottica bilaterale) e del midollo spinale cervicotoracico (sindrome da mielite trasversa).
3. il decorso monofasico spesso tumultuoso e l'età infantile, ma se l'esordio è particolarmente rapido e grave con segni di prevalente sofferenza emisferica, va considerata l'ipotesi di un'encefalite herpetica da HSV-1.

Nell'ADEM, l'esame del liquor non è generalmente dimostrativo, salvo la possibile presenza di una modica pleiocitosi (raramente >50 cellule/mmc), mentre la RM permette di documentare la tipica simultaneità delle lesioni, documentata dal loro contemporaneo potenziamento dopo contrasto.

Terapia

Consiste nella somministrazione di metilprednisolone i.v. ad alto dosaggio, secondo i protocolli comunemente utilizzati nella terapia della SM in fase acuta.

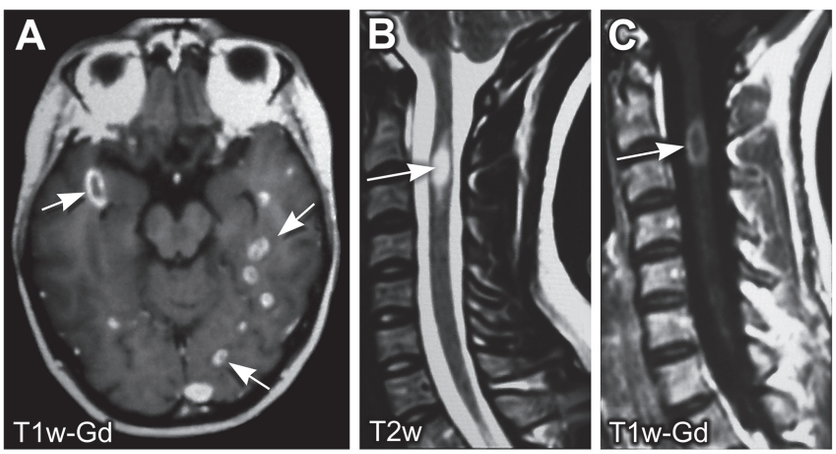


Fig. 22. RM in un soggetto con ADEM post-infettiva. Nelle sezioni encefaliche assiali (A), in T1 si osservano numerose aree rotondeggianti simultaneamente potenziate dopo contrasto. Nelle sezioni sagittali del midollo spinale (B-C), le sequenze T2 (B) dimostrano un'area ovalare iperintensa in C2-C3, che in T1 è potenziata da contrasto (C).

Leucoencefalite emorragica acuta

La leucoencefalite emorragica acuta (AHLE, *Acute Haemorragic LeucoEncephalitis*, Malattie di Hurst) è una forma di ADEM particolarmente rara e grave ma non sempre identificabile, più comune nei maschi, generalmente preceduta da una banale infiammazione delle vie aeree superiori.

Istopatologicamente è caratterizzata da aree perivascolari disseminate di necrosi fibrinoide, con infiltrati cellulari, edema e stravasi emorragici, in assenza di tipiche lesioni demielinizzanti.

La malattia esordisce in maniera brusca e tumultuosa con febbre, crisi o stato di male epilettico e disturbi della coscienza fino al coma, che possono mascherare la coesistenza di segni di sofferenza encefalica focale. L'evoluzione è rapida e frequentemente fatale.

La rachicentesi nella maggior parte dei casi dimostra la presenza di ipertensione liquorale (>20 cm H_2O, >14.8 mmHg), e l'esame liquorale un'iperproteinorrachia con marcata pleiocitosi mono-polimorfonucleata.

La diagnosi differenziale include malattie cerebrali focali a rapida evoluzione quali l'encefalite da HSV-1, gli ascessi e le neoplasie cerebrali a rapida crescita.

Riferimenti Bibliografici

Al-Araji, A. H., & Oger, J. (2005). Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Mult Scler, 11(4), 398-402.

Amato, M. P., Portaccio, E., Ghezzi, A., et al. (2010). Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. Neurology, 75(20), 1794-1802.

Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010a). Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol, 9(6), 599-612.

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2010b). Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. J Neuroimmune Pharmacol, 5(3), 271-277.

Atkins, H. L., Bowman, M., Allan, D., et al. (2016). Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. Lancet, 388(10044), 576-585.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., et al. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain, 120 (Pt 11), 2059-2069.

Berer, K., Mues, M., Koutrolos, M., et al. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. Nature, 479(7374), 538-541.

Bonzano, L., Tacchino, A., Roccatagliata, L., et al. (2011). Impairment in explicit visuomotor sequence learning is related to loss of microstructural integrity of the corpus callosum in multiple sclerosis patients with minimal disability. Neuroimage, 57(2), 495-501.

Bonzano, L., Tacchino, A., Brichetto, G., et al. (2014). Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. Neuroimage, 90, 107-116.

Breij, E. C., Brink, B. P., Veerhuis, R., et al. (2008). Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. Ann Neurol, 63(1), 16-25.

Capello, E., Gardella, M., Leandri, M., et al. (1995). Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients. Ital J Neurol Sci, 16(8), 533-539.

Capello, E., & Mancardi, G. L. (2004). Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. Neurol Sci, 25 Suppl 4, S361-363.

Carswell, R. (1838). Pathological Anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Disease. London: Orme, Brown, Green & Longman.

Centonze, D., Muzio, L., Rossi, S., et al. (2009). Inflammation triggers synaptic alteration and degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci, 29(11), 3442-3452.

Charcot, J. M. (1868a). [Seance du 14 mars]. Comptes rendus des séances et memoires lus à la Societé de Biologie, 20, 13–14.

Charcot, J. M. (1868b). Histologie de la sclérose en plaques. Gazette Hôpitaux, 41, 554, 557–558, 566.

Charcot, J. M. (1868c). Leçons sur les maladies chroniques du système nerveux. I: Des scléroses de la moelle épinière. Gazette Hôpitaux, 41, 405–406, 409.

Cohen, J. A. (2017). 2017 proposed revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. Mult Scler, 23(S3-A93), p. 19.

Colombo, M., Dono, M., Gazzola, P., et al. (2000). Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. J Immunol, 164(5), 2782-2789.

Confavreux, C., Aimard, G., & Devic, M. (1980). Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain, 103(2), 281-300.

Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain, 126(Pt 4), 770-782.

Confavreux, C., & Compston, A. (2005). The natural history of multiple sclerosis. In A. Compston (Ed.), McAlpine's multiple sclerosis (4 ed., Eds: pp. 182-272). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.

Davis, S. L., Wilson, T. E., White, A. T., et al. (2010). Thermoregulation in multiple sclerosis. J Appl Physiol, 109(5), 1531-1537.

Davies, E. C., Galetta, K. M., Sackel, D. J., et al. (2011). Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique. J Neuroophthalmol, 31(3), 260-264.

Derfuss, T., Parikh, K., Velhin, S., et al. (2009). Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. Proc Natl Acad Sci U S A, 106(20), 8302-8307.

Devic, E. (1894). Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. Bull Méd, 8, 1033-1034.

Farez, M. F., & Correale, J. (2011a). Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol, 258(7), 1197-1206.

Farez, M. F., & Correale, J. (2011b). Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. Arch Neurol, 68(10), 1267-1271.

Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitan, M. I., et al. (2015). Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 86(1), 26-31.

Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., et al. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol, 15(3), 292-303.

Fragoso, Y. D., Finkelsztejn, A., Kaimen-Maciel, D. R., et al. (2010). Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. CNS Drugs, 24(11), 969-976.

Franklin, R. J. (2002). Why does remyelination fail in multiple sclerosis? Nat Rev Neurosci, 3(9), 705-714.

Frohman, T. C., Castro, W., Shah, A., et al. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord, 4(2), 83-98.

Gault, F. (1894). De la neuromyélite aiguë.Unpublished manuscript, Lyon.

Gholipour, T., Healy, B., Baruch, N. F., et al. (2011). Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. Neurology, 76(23), 1996-2001.

Giordano, A., Granella, F., Lugaresi, A., et al. (2011). Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. J Neurol Sci, 307(1-2), 86-91.

Giunti, D., Borsellino, G., Benelli, R., et al. (2003). Phenotypic and functional analysis of T cells homing into the CSF of subjects with inflammatory diseases of the CNS. J Leukoc Biol, 73(5), 584-590.

Gorelik, L., Lerner, M., Bixler, S., et al. (2010). Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Ann Neurol, 68(3), 295-303.

Guthrie, T. C., & Nelson, D. A. (1995). Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. J Neurol Sci, 129(1), 1-8.

Hauser, S. L., Waubant, E., Arnold, D. L., et al. (2008). B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med, 358(7), 676-688.

Hauser, S. L., Chan, J. R., & Oksenberg, J. R. (2013). Multiple sclerosis: Prospects and promise. Ann Neurol, 74(3), 317-327.

Hawker, K., O'Connor, P., Freedman, M. S., et al. (2009). Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol, 66(4), 460-471.

Henderson, A. P., Barnett, M. H., Parratt, J. D., et al. (2009). Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. Ann Neurol, 66(6), 739-753.

Hernan, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., et al. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. Brain, 128(Pt 6), 1461-1465.

Hinson, S. R., McKeon, A., & Lennon, V. A. (2010). Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4. Neuroscience, 168(4), 1009-1018.

Hollenbach, J. A., & Oksenberg, J. R. (2015). The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun, 64, 13-25.

Kang, J.-H., Sheu, J.-J., Kao, S., et al. (2011). Increased Risk of Multiple Sclerosis Following Herpes Zoster: A Nationwide, Population-Based Study. J Infect Dis, 204(2).

Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., et al. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature, 496(7446), 518-522.

Koch-Henriksen, N., & Sorensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol, 9(5), 520-532.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., et al. (2009). IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol, 27, 485-517.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, 33(11), 1444-1452.

Lappe-Siefke, C., Goebbels, S., Gravel, M., et al. (2003). Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet, 33(3), 366-374.

Laroni, A., Armentani, E., Kerlero de Rosbo, N., et al. (2016). Dysregulation of regulatory CD56bright NK cells/T cells interactions in multiple sclerosis. J Autoimmun, 72, 8-18.

Leibowitz, U., Halpern, L., & Alter, M. (1964a). Clinical Studies of Multiple Sclerosis in Israel.I. A Clinical Analysis Based on a Country-Wide Survey. Arch Neurol, 10, 502-512.

Leibowitz, U., Alter, M., & Halpern, L. (1964b). Clinical Studies of Multiple Sclerosis in Israel. 3. Clinical Course and Prognosis Related to Age at Onset. Neurology, 14, 926-932.

Lhermitte, J. J., & Pollak, M. N. (1924). Les douleurs à type décharge éléctrique consécutives à la flexion cephalique dans la sclérose en plaques. Un cas de la sclérose multiple. Rev Neurol (Paris), 2, 56-57.

Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology, 46(4), 907-911.

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 83(3), 278-286.

Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol, 47(6), 707-717.

Lunde Larsen, L. S., Larsson, H. B., & Frederiksen, J. L. (2010). The value of conventional high-field MRI in MS in the light of the McDonald criteria: a literature review. Acta Neurol Scand, 122(3), 149-158.

MacManus, D. G., Miller, D. H., Kappos, L., et al. (2011). BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. J Neurol, 258(3), 449-456.

Magana, S. M., Pittock, S. J., Lennon, V. A., et al. (2009). Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. Arch Neurol, 66(8), 964-966.

Mancardi, G. L., Murialdo, A., Rossi, P., et al. (2005). Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. Mult Scler, 11(3), 367-371.

Mancardi, G., & Saccardi, R. (2008). Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. Lancet Neurol, 7(7), 626-636.

Mancardi, G. L., Sormani, M. P., Gualandi, F., et al. (2015). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology, 84(10), 981-988.

Mangas, A., Covenas, R., & Geffard, M. (2010). New drug therapies for multiple sclerosis. Curr Opin Neurol, 23(3), 287-292.

Marie, P., & Chatelin, C. (1917). Sur certains symptômes vraisemblablement d'origine radiculaire chez les blessés du crâne. Rev Neurol (Paris), 31, 336.

Marriott, J. J., Miyasaki, J. M., Gronseth, G., et al. (2010). Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 74(18), 1463-1470.

Massacesi, L., Tramacere, I., Amoroso, S., et al. (2014). Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. PLoS One, 9(11), e113371.

Matarese, G., Carrieri, P. B., Montella, S., et al. (2010). Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. Nat Rev Neurol, 6(8), 455-461.

Mauri, C., & Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of B cells. Annu Rev Immunol, 30, 221-241.

McAlpine, D., & Compston, N. (1952). Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. Q J Med, 21(82), 135-167.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol, 50(1), 121-127.

McDonald, I., & Compston, A. (2005). Chpt. 6. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In A. Compston (Ed.), McAlpine's multiple sclerosis (4th ed., Eds: pp. 287-346). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.

McKenzie, B. A., Mamik, M. K., Saito, L. B., et al. (2018). Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A, 115(26), E6065-E6074.

Meyer-Heim, A., Rothmaier, M., Weder, M., et al. (2007). Advanced lightweight cooling-garment technology: functional improvements in thermosensitive patients with multiple sclerosis. Mult Scler, 13(2), 232-237.

Müller, R. (1951). Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. Arch Neurol Psychiatry, 66, 561–570.

Muraro, P. A., Douek, D. C., Packer, A., et al. (2005). Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. J Exp Med, 201(5), 805-816.

Naismith, R. T., Xu, J., Tutlam, N. T., et al. (2010). Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. Neurology, 74(21), 1694-1701.

Narayana, P. A. (2005). Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. J Neuroimaging, 15(4 Suppl), 46S-57S.

Nelson, F., Poonawalla, A., Hou, P., et al. (2008). 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. Mult Scler, 14(9), 1214-1219.

Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., et al. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol, 18(9), 1122-1131.

Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., et al. (2009a). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology, 72(9), 800-805.

Okuda, D. T. (2009b). Unanticipated demyelinating pathology of the CNS. Nat Rev Neurol, 5(11), 591-597.

Palanichamy, A., Apeltsin, L., Kuo, T. C., et al. (2014). Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. Sci Transl Med, 6(248), 248ra106.

Palmer, A. M. (2010). Teriflunomide, an inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase for the potential oral treatment of multiple sclerosis. Curr Opin Investig Drugs, 11(11), 1313-1323.

Panelius, M. (1969). Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, Suppl 39:31-82.

Papadopoulou, A., D'Souza, M., Kappos, L., et al. (2010). Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Expert Opin Investig Drugs, 19(12), 1603-1612.

Phadke, J. G. (1990). Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. Brain, 113 (Pt 6), 1597-1628.

Pittock, S. J., & Rodriguez, M. (Eds.). (2008). Benign Multiple Sclerosis: A Distinct Clinical Entity with Therapeutic Implications. M. Rodriguez, Current topics in microbiology and immunology, v. 318 Advances in multiple sclerosis and experimental demyelinating diseases, Berlin: Springer.

Plavina, T., Subramanyam, M., Bloomgren, G., et al. (2014). Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol, 76(6), 802-812.

Pluchino, S., Zanotti, L., Rossi, B., et al. (2005). Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. Nature, 436(7048), 266-271.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol, 58(6), 840-846.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 69(2), 292-302.

Poloni, G., Minagar, A., Haacke, E. M., et al. (2011). Recent developments in imaging of multiple sclerosis. Neurologist, 17(4), 185-204.

Popescu, B. F., Lennon, V. A., Parisi, J. E., et al. (2011). Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology, 76(14), 1229-1237.

Portaccio, E., Stromillo, M. L., Goretti, B., et al. (2009). Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. Neurology, 73(7), 498-503.

Portaccio, E., Ghezzi, A., Hakiki, B., et al. (2011). Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. Neurology, 77(2), 145-150.

Poser, S., Raun, N. E., & Poser, W. (1982). Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 66(3), 355-362.

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol, 13(3), 227-231.

Poser, C. M., Goutieres, F., Carpentier, M. A., et al. (1986). Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. Pediatrics, 77(1), 107-112.

Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C., et al. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. Lancet Neurol, 9(7), 727-739.

Reboldi, A., Coisne, C., Baumjohann, D., et al. (2009). C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. Nat Immunol, 10(5), 514-523.

Remlinger, P. (1928). Les paralysies du traitement antirabique. Ann Inst Pasteur, 55 (Suppl), 35–68.

Rivers, T. M., Spunt, D. H., & Berry, G. P. (1933). Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. J Exp Med, 58, 39-53.

Rivers, T. M., & Schwentker, F. F. (1935). Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. J Exp Med, 61, 689 –701.

Rocca, M. A., Mezzapesa, D. M., Ghezzi, A., et al. (2005). A widespread pattern of cortical activations in patients at presentation with clinically isolated symptoms is associated with evolution to definite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol, 26(5), 1136-1139.

Roemer, S. F., Parisi, J. E., Lennon, V. A., et al. (2007). Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes

neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain, 130(Pt 5), 1194-1205.
Rudick, R. A., O'Connor, P. W., Polman, C. H., et al. (2010). Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. Ann Neurol, 68(3), 304-310.
Sellner, J., Schirmer, L., Hemmer, B., et al. (2010). The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered? J Neurol, 257(10), 1602-1611.
Solaro, C., & Messmer Uccelli, M. (2011). Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. Nat Rev Neurol.
Solaro, C., Ponzio, M., Moran, E., et al. (2015). The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population. Mult Scler, 21(10), 1244-1250.
Sormani, M. P., Bonzano, L., Roccatagliata, L., et al. (2009). Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. Ann Neurol, 65(3), 268-275.
Stadelmann, C., Ludwin, S., Tabira, T., et al. (2005). Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis. Brain, 128(Pt 5), 979-987.
Steinman, L. (2009). A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol, 9(6), 440-447.
Swanton, J. K., Rovira, A., Tintoré, M., et al. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol, 6(8), 677-686.
Tallantyre, E. C., Dixon, J. E., Donaldson, I., et al. (2011). Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. Neurology, 76(6), 534-539.
Talman, L. S., Bisker, E. R., Sackel, D. J., et al. (2010). Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ann Neurol, 67(6), 749-760.
The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, & Consortium, W. T. C. C. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature, 476(7359), 214-219.
Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 17(2), 162-173.
Tintoré, M., Rovira, A., Martinez, M. J., et al. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol, 21(4), 702-706.
Uccelli, A., Aloisi, F., & Pistoia, V. (2005). Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. Trends Immunol, 26(5), 254-259.
Uccelli, A., Pistoia, V., & Moretta, L. (2007). Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol, 28(5), 219-226.
Uccelli, A., Moretta, L., & Pistoia, V. (2008). Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol, 8(9), 726-736.
Uccelli, A., & Mancardi, G. (2010). Stem cell transplantation in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol, 23(3), 218-225.
Uccelli, A., Laroni, A., & Freedman, M. S. (2011). Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet Neurol, 10(7), 649-656.
Uhthoff, W. (1890). Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Arch Psychiat Nervenkr., 21, 55–106, 303–410.
van der Valk, P., & Amor, S. (2009). Preactive lesions in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol, 22(3), 207-213.
Vulpian, A. (1866). Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière. L'Union Med, 30, 459–465, 475–482, 507–512, 541–548.
Wang, Z., Sadovnick, A. D., Traboulsee, A. L., et al. (2016). Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. Neuron, 90(5), 948-954.
Waxman, S. G. (2007). Multiple Sclerosis as a Neurodegenerative Disease. In S. G. Waxman (Ed.), Molecular Neurology, pp. 333. Burlington, MA 01803, USA: Elsevier Academic Presss.
Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain, 112 (Pt 1), 133-146.
Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Pittock, S. J., et al. (2006). NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica. Dis Markers, 22(4), 197-206.
Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2008). Neuromyelitis optica. Curr Treat Options Neurol, 10(1), 55-66.
Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., et al. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 85(2), 177-189.
Wong, J., Gomes, T., Mamdani, M., et al. (2011). Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. Can J Neurol Sci, 38(3), 429-433.

Testi di riferimento

Cohen, J. A., & Rudick, R. A. (2007). Multiple sclerosis therapeutics (3th ed.). London: Informa UK Ltd.
Compston, A. (2005). McAlpine's multiple sclerosis (4th ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
Cook, S. D. (2006). Handbook of multiple sclerosis (4th ed.). New York: Taylor & Francis.
Cruveilhier, J. (1829-1842). Anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées; des diverses alterations morbides dont le corps humain est susceptible. (Vol. 40 livraisons). Paris: J.B. Baillière.
Filippi, M. (2007). Mri and trials of neurodegeneration in multiple sclerosis. New York: Springer.
Filley, C. M. (2001). The behavioral neurology of white matter. Oxford ; New York: Oxford University Press.
McAlpine, D., Compston, N. D., & Lumsden, C. E. (1955). Multiple Sclerosis. Edinburgh: Livingstone.
Murray, T. J. (2005). Multiple sclerosis : the history of a disease. New York: Demos Medical Pub.
Petzold, A. (Ed.). (2016). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: clinical applications. Heidelberg; New York: Springer, xi, 198 pp.
Poser, C. M. (2005). An Illustrated Pocketbook of Multiple Sclerosis. New York: The Parthenon Publishing Group.
Rodriguez, M. (2008). Advances in multiple sclerosis and experimental demyelinating diseases. Berlin: Springer.
Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill.
Sahraian, M. A., & Radue, E. W. (2008). MRI Atlas of MS Lesions. Berlin: Springer.

Capitolo 38

Cefalee e nevralgie del capo e della faccia

G.C. Manzoni, C. Finocchi

Per cefalea si intende un dolore, di qualsiasi genesi, localizzato al capo[1]; nell'uso comune, tuttavia, questo termine non include i dolori di tipo nevralgico, sono menzionati esplicitamente nel titolo, né è quasi mai usato per indicare altri tipi di dolore alle parti inferiori della faccia (ad es. un mal di denti o di gola) o del collo (cervicalgie).

La cefalea, come altri tipi di dolore, può riconoscere varie cause ma, a differenza del dolore localizzato in altri distretti del corpo, ove spesso segnala la presenza di lesioni in atto, nella stragrande maggioranza dei casi costituisce un disturbo disfunzionale "primario" non correlato a patologie strutturali rischiose per l'individuo, ed essendo un disturbo molto frequente, se insorge occasionalmente in seguito a particolari circostanze fisiche o psicologiche è generalmente considerata come una risposta naturale a determinate sollecitazioni, a meno che non sia talmente inusuale o intensa da costituire un segno di allarme.

In una certa percentuale di casi la cefalea si manifesta con frequenza relativamente elevata, incidendo in modo significativo sulla vita dell'individuo. Nonostante gli studi epidemiologici non siano perfettamente concordi per differenze metodologiche, si può ritenere che in Europa la prevalenza annuale di cefalea non occasionale si aggiri attorno al 50% della popolazione. Questo dato permette di comprendere come la cefalea rappresenti non solo un fastidioso disturbo per il singolo individuo, ma costituisca anche un problema per l'intera società, comportando spese ingenti per la diagnosi e la terapia e gravi danni economici per le ore di lavoro perdute.

Classificazione

La notevole varietà di cefalee e nevralgie del capo e della faccia ed il crescente numero di lavori scientifici in tema prodotti a partire dal 1900 (52.444 a tutto il 2010), hanno trovato nel 1988 un primo punto di riferimento nosografico clinico-diagnostico nella *International Classification of Headache Disorder* (ICHD-I,1988) dell'*International Headache Society* (IHS), a cui ha fatto seguito dopo 16 anni una seconda versione (ICHD-II, 2004), seguita da una successiva parziale revisione del punto 8.2 (Silberstein et al., 2005) e da una serie di altre proposte di modificazione (Manzoni e Torelli, 2010a).

L'ultima classificazione ICHD-3 versione beta (2013) si basa come le precedenti su criteri sintomatologici anziché eziopatogenetici (come sarebbe stato auspicabile), poiché questi ultimi rimangono ancora in gran parte ipotetici (Tab. 1).

Le cefalee sono suddivise in tre parti principali. La prima contiene i gruppi 1-4 relativi alle cefalee primarie. La seconda include i gruppi 5-12 relativi alle cefalee secondarie. La terza, infine, comprende il gruppo 13, relativo ai dolori di tipo nevralgico o da lesione di nervi cranici o di origine centrale, sia primitivi che secondari, ed il gruppo 14, che permette di inserire, talora provvisoriamente, cefalee o dolori facciali non chiari e non altrimenti classificabili.

Complessivamente, ciascuno dei 14 gruppi principali è formato da vari sottogruppi secondo una gerarchia a livelli progressivi di raffinatezza diagnostica. I livelli 1 e 2 sono i più grossolani e si riferiscono alla diagnosi più semplice da porre, mentre quelli successivi aumentano le difficoltà d'inquadramento diagnostico.

Per brevità e semplicità, nella Tab. 1 sono elencati soltanto i due primi livelli, mentre quelli successivi saranno menzionati solo nei pochi casi ritenuti utili.

Epidemiologia generale

La prevalenza globale lifetime delle cefalee primarie nell'adulto (>18 aa.) varia ampiamente fra le nazioni, anche per differenze metodologiche di studio, dal 21.2% (USA) al 96% (Danimarca), così come la prevalenza *past-year,* dal 13.4% (USA) all'87.3% (Canada),

[1] Anatomicamente, l'estremità cefalica del corpo comprende, oltre al capo, anche il collo fino alla giunzione con il torace.

Tabella 1. Primi due livelli diagnostici della classificazione delle cefalee (ICHD-3, 2013).

1. Emicrania
- 1.1 Emicrania senza aura
- 1.2 Emicrania con aura
- 1.3 Emicrania cronica
- 1.4 Complicanze dell'emicrania
- 1.5 Emicrania probabile
- 1.6 Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania

2. Cefalea di tipo tensivo
- 2.1 Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica
- 2.2 Cefalea di tipo tensivo episodica frequente
- 2.3 Cefalea di tipo tensivo cronica
- 2.4 Cefalea di tipo tensivo probabile

3. Cefalalgie autonomico-trigeminali
- 3.1 Cefalea a grappolo
- 3.2 Hemicrania parossistica
- 3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
- 3.4 Hemicrania continua
- 3.5 Cefalalgia autonomico-trigeminale probabile

4. Altre cefalee primarie
- 4.1 Cefalea da tosse primaria
- 4.2 Cefalea da sforzo primaria
- 4.3 Cefalea associata ad attività sessuale primaria
- 4.4 Cefalea "a rombo di tuono" primaria
- 4.5 Cefalea da stimolo freddo
- 4.6 Cefalea da pressione esterna
- 4.7 Cefalea trafittiva primaria
- 4.8 Cefalea nummulare
- 4.9 Cefalea ipnica
- 4.10 *New daily persistent headache (NDPH)*

5. Cefalea attribuita a traumatismo del capo e/o del collo
- 5.1 Cefalea acuta attribuita a traumatismo cranico
- 5.2 Cefalea persistente attribuita a traumatismo cranico
- 5.3 Cefalea acuta attribuita a colpo di frusta
- 5.4 Cefalea persistente attribuita a colpo di frusta
- 5.5 Cefalea acuta attribuita a craniotomia
- 5.6 Cefalea persistente attribuita a craniotomia

6. Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
- 6.1 Cefalea attribuita ad ictus ischemico o attacco ischemico transitorio
- 6.2 Cefalea attribuita ad emorragia intracranica non traumatica
- 6.3 Cefalea attribuita a malformazione vascolare che non ha sanguinato
- 6.4 Cefalea attribuita ad arterite
- 6.5 Cefalea attribuita a disturbo del tratto cervicale della carotide o dell'arteria vertebrale
- 6.6 Cefalea attribuita a trombosi venosa cerebrale
- 6.7 Cefalea attribuita ad altro disturbo arterioso intracranico acuto
- 6.8 Cefalea attribuita a vasculopatia genetica
- 6.9 Cefalea attribuita ad apoplessia ipofisaria

7. Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari
- 7.1 Cefalea attribuita ad ipertensione liquorale
- 7.2 Cefalea attribuita ad ipotensione liquorale
- 7.3 Cefalea attribuita a malattie infiammatorie non infettive
- 7.4 Cefalea attribuita a neoplasia intracranica
- 7.5 Cefalea attribuita ad iniezione intratecale
- 7.6 Cefalea attribuita a crisi epilettica
- 7.7 Cefalea attribuita a malformazione di Chiari tipo I
- 7.8 Cefalea attribuita ad altro disturbo intracranico non vascolare

8. Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
- 8.1 Cefalea attribuita all'uso o all'esposizione ad una sostanza
- 8.2 Cefalea da uso eccessivo di farmaci
- 8.3 Cefalea attribuita a sospensione di sostanze

Segue

Continua

9. Cefalea attribuita ad infezione
- 9.1 Cefalea attribuita ad infezione intracranica
- 9.2 Cefalea attribuita ad infezione sistemica

10. Cefalea attribuita a disturbo dell'omeostasi
- 10.1 Cefalea attribuita ad ipossia e/o ipercapnia
- 10.2 Cefalea da dialisi
- 10.3 Cefalea attribuita ad ipertensione arteriosa
- 10.4 Cefalea attribuita ad ipotiroidismo
- 10.5 Cefalea attribuita a digiuno
- 10.6 Cefalea cardiaca
- 10.7 Cefalea attribuita ad altri disturbi dell'omeostasi

11. Cefalea o dolore facciale attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o cervicali
- 11.1 Cefalea attribuita a disturbi del cranio
- 11.2 Cefalea attribuita a disturbi del collo
- 11.3 Cefalea attribuita a disturbi oculari
- 11.4 Cefalea attribuita a disturbi dell'orecchio
- 11.5 Cefalea attribuita a disturbi del naso o dei seni paranasali
- 11.6 Cefalea attribuita a disturbi dei denti o delle arcate dentarie
- 11.7 Cefalea attribuita a disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare
- 11.8 Dolore al capo o alla faccia attribuiti ad infiammazione del legamento stiloideo
- 11.9 Cefalea attribuita ad altri disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o cervicali

12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
- 12.1 Cefalea attribuita a disturbo da somatizzazione
- 12.2 Cefalea attribuita a disturbo psicotico

13. Neuropatie dolorose craniche e altri dolori facciali
- 13.1 Nevralgia del trigemino
- 13.2 Nevralgia del glossofaringeo
- 13.3 Nevralgia del nervo intermedio (nervo facciale)
- 13.4 Nevralgia occipitale
- 13.5 Neurite ottica
- 13.6 Cefalea attribuita a paralisi ischemica di un nervo oculomotore
- 13.7 Sindrome di Tolosa-Hunt
- 13.8 Sindrome oculosimpatica paratrigeminale (di Raeder)
- 13.9 Neuropatia oftalmoplegica dolorosa ricorrente
- 13.10 Sindrome della bocca urente
- 13.11 Dolore facciale idiopatico persistente
- 13.12 Dolore neuropatico centrale

14. Altri disturbi cefalalgici
- 14.1 Cefalea non classificata altrove
- 14.2 Cefalea non specificata

attestandosi globalmente sui valori medi del 66% e 46%, con un rapporto F:M= 1:1 in età infantile e 1.4:1 in età giovanile-adulta, ed un prevalenza della cefalea cronica molto inferiore, pari al 3,4% (1,7 – 7,3%), con un rapporto F:M = 2,58:1 (Stovner et al., 2007). Limitatamente alle cefalee primarie, la prevalenza di emicrania si aggira fra il 10-14%, mentre quella della cefalea di tipo tensivo è > 40%, coesistendo in oltre il 90% dei soggetti. Le altre cefalee primarie hanno una prevalenza molto inferiore, mentre sulle cefalee secondarie mancano stime attendibili.

Dati sostanzialmente sovrapponibili sono quelli dell'unico studio italiano finora effettuato nella popolazione di Parma: 69.1% (F: 75,8%. M: 60,6%) e 42.2% (F: 52,0%, M: 31.1%), dal quale risulta inoltre che l'82,4% dei soggetti presenta al massimo 1-2 tipi di cefalea, e che l'insorgenza avviene prima dei 40 anni nell'80% dei casi (Torelli et al., 2010a).

Pertanto, la cefalea non rappresenta solo un problema individuale a carattere più o meno invalidante e fra i più frequenti in assoluto, ma costituisce anche un problema socio-economico rilevante non solo per i co-

sti assistenziali-terapeutici diretti, ma anche per quelli indiretti connessi alle ore di lavoro perdute.

Basi anatomo-fisiologiche del dolore craniale

Il dolore cefalico, analogamente a quello delle altre regioni del corpo, può essere *nocicettivo* se è causato da lesioni superficiali o profonde dei tessuti, o *neuropatico*, se è causato da alterazioni strutturali o funzionali del SNP o del SNC, ed in questo secondo caso, può essere ulteriormente definito *nevralgico* qualora sia distribuito nel territorio d'innervazione di un singolo tronco nervoso, indipendentemente dalle sue caratteristiche qualitative o quantitative o dalle sue modalità d'insorgenza ed evoluzione nel tempo. Tale distinzione può talvolta rivelarsi artificiosa o impossibile per la coesistenza di entrambi i tipi di dolore (nocicettivo e neuropatico).

Prima di descrivere in dettaglio la sintomatologia dolorosa caratteristica delle singole cefalee appare utile riassumere brevemente la ricca innervazione nocicettiva intra- ed extracranica (Tab. 2).

Le afferenze nocicettive Aδ-C del V-IX-X nn. cranici e delle radici dorsali (C1)-C2-C3 terminano, assieme ad una certa quota di afferenze sensitive non nocicettive, sui neuroni trigemino-talamici del subnucleo caudale del nucleo della radice discendente del V (nVc: bulbo-C1-C3), la cui citoarchitettonica laminare è simile a quella di Rexed delle corna posteriori del midollo spinale (manca solo il tratto di Lissauer). Almeno un terzo delle terminazioni periferiche C sono *nocicettori silenti* o inattivi, capaci di trasformarsi in meccano-nocicettori periferici in seguito a danno tissutale.

Le proiezioni del nVc, prevalentemente controlaterali, costituiscono due vie ascendenti: 1) *laterale*, formata da piccoli assoni amielinici C e diretta al talamo (VPL-VPM) ed alla corteccia sensitiva (aree SI-SII), deputato al riconoscimento spaziale e qualitativo del dolore; 2) *mediale*, formata da assoni Aβ-Aδ diretta sia al *n. parabrachiale laterale*, innervante il n. basolaterale dell'amigdala e l'ipotalamo, sia al *talamo mediale* (n. VmPo, parafascicolare, centro-laterale, mediale dorsale), proiettante all'insula ed attraverso la corteccia cingolata anteriore alla corteccia prefrontale mediale ed orbito-frontale (Iwata et al., 2010). Queste varie aree, collettivamente definite "*pain matrix*", sono coinvolte nella percezione multidimensionale emotiva, cognitiva e motivazionale dell'esperienza dolorosa e dei suoi aspetti salienti, risveglianti ed anticipatori (Treede et al., 1999; Ploughaus et al., 1999; cfr. Iannetti e Mouraux, 2010).

Collaterali trigeminali, inoltre, innervano il n. salivatorio superiore (nSS, parasimpatico), il n. motore del V e le circostanti strutture pontine coinvolte negli automatismi masticatori (*central pattern generators*) ed il grigio periacqueduttale mesencefalico (PAG) deputato al sistema di controllo endogeno del dolore (Basbaum e Fields, 1978 e 1984) definito DNIC (*Diffuse Noxious Inhibitory Control*, Le Bars et al., 1979a-b; Le Bars e Willer, 2007; Villanueva, 2009). Tale sistema, attivato dalle stesse afferenze dolorose, tende ad inibirle secondo un meccanismo a feed-back negativo metamerico ed anche extrametamerico.

La convergenza di input non nocicettivi e nocicettivi sui neuroni del nVc contribuisce all'insorgenza di 1) *dolore riferito* a territori cutanei per stimolazione di nocicettori profondi (muscolari, articolari, viscerali) che all'occasione utilizzano una via normalmente non nocicettiva, 2) *iperalgesia* da attivazione periferica di nocicettori silenti e 3) *allodinia* secondaria all'insorgenza di

Tabella 2. Strutture algogene e non algogene del capo, intra ed extracraniche.

Intracraniche	*Extracraniche*
Algogene → assoni C (Gruppo IV) Dura madre (aracnoide) perivascolare V1: Fossa cranica anteriore-media Poligono di Willis Arterie cerebrali piali e meningee Falce Tentorio (faccia superiore e bordo) IX-X: Fossa cranica posteriore Tentorio (faccia inferiore) A. basilare, arterie e vene cerebellari Nervi cranici V, VII, IX, X Radici cervicali (C1)-C2-C3	**Algogene →** assoni Aδ (Gruppo III) e C (gruppo IV) V1: Occhio V1-V2: Seni paranasali (specie ostio) V2-3: Apparato oro-dentale V1-V3, C1-3: Periostio, suture del cranio Muscoli, fasce, aponevrosi, vasi e cute del capo IX-X: Orecchio Parotide Faringe-laringe C2-C3: A. carotide esterna ed i suoi rami A. vertebrale Rachide, muscoli e ligamenti cervicali
Non algogene Parenchima cerebrale Pia madre Plessi corioidei e ventricoli cerebrali	**Non algogene** Ossa craniche Ossa del rachide cervicale

fenomeni di sensibilizzazione periferici (coinvolgenti gli assoni Aβ-Aδ) e centrali, occorrenti sia nel nVc, sia nelle stazioni sinaptiche a valle.

Innervazione e motilità vascolare – La motilità delle arterie craniali ha un'importanza rilevante nella catena dei fenomeni che provocano e mantengono nel tempo la cefalea, ed è modulata dall'interazione fra proprietà intrinseche dell'endotelio e differenti tipi di innervazione vascolare: simpatica, parasimpatica, trigemino-vascolare e serotoninergica.

Endotelio. Le cellule endoteliali esprimono eNOS inducibile (enzima endoteliale di sintesi del nitrossido, NO) e sotto stress producono: 1) nitrossido (NO), la cui diffusione alla muscolatura liscia stimola la GMP ciclasi in essa presente causando rilasciamento muscolare e vasodilatazione; 2) derivati vasoattivi dell'ac. arachidonico e 3) endotelina 1 (ET1), peptide algogeno-vasocostrittore ad azione intensa e prolungata.

Simpatico perivascolare. È costituito da proiezioni ascendenti dal ganglio cervicale superiore tramite il plesso pericarotideo e dal ganglio cervicale inferiore tramite il plesso perivertebrale.

A livello intracranico sembrano peraltro avere un ruolo del tutto minore nella regolazione del calibro vascolare (Toda e Okamura, 2003), dato recentemente avvalorato da evidenze angio-RM che il blocco anestetico del ganglio stellato causa una vasodilatazione esclusiva delle arterie extracraniche e della sola arteria oftalmica, associata a sindrome oculosimpatica di Bernard-Horner ed iniezione congiuntivale, come accade nella cefalea a grappolo (Kang et al., 2010).

Parasimpatico perivascolare. In regione sovratentoriale è costituito da assoni post-ganglionari provenienti in gran parte da gangli extracranici come il g. sfenopalatino (o pterigopalatino) ed otico innervati dal VII_{WRI} (intermediario di Wrisberg → ganglio genicolato → nn. grande e piccolo petroso superficiale) ed in minor misura da microgangli contenuti nella parete del seno cavernoso; in regione sottotentoriale, probabilmente da assoni post-gangliari del ganglio petroso e nodoso (IX-X). Fra questi assoni ad azione vasodilatatoria, alcuni contingenti liberano prevalentemente acetilcolina (ACh, attivante la eNOS, NO sintasi endoteliale), peptide intestinale vasoattivo (VIP, modulatore della NO sintasi) e PACAP (peptide pituitario attivante l'AMP ciclasi), mentre altri, appartenenti al sistema NANC (nonadrenergico-noncolinergico) sono ricchi di NO sintasi neuronale (nNOS) e liberano prevalentemente nitrossido (NO).

L'innervazione pregangliare è fornita dal n. salivatorio superiore (nSS), a sua volta controllato dalle proiezioni ascendenti trigeminali e da proiezioni centrali discendenti, specie dall'ipotalamo posteriore.

Sistema e riflesso trigemino-vascolare. Il sistema trigemino-vascolare (STV, Liu-Chen et al., 1983), è costituito da assoni C nocicettivi specializzati di neuroni pseudounipolari del ganglio di Gasser i cui rami distali si distaccano dalla branca oftalmica del trigemino (V1) per innervare tramite collaterali sia le arterie cerebrali che quelle meningee (O'Connor e van der Kooy, 1986), oltre alla dura madre perivascolare ed i seni e le vene cerebrali. I rami prossimali, decorrenti nella radice principale retrogasseriana, entrano a far parte della radice discendente del V che avvolge ed innerva il subnucleo caudale del V (nVc). Si può così comprendere un fenomeno altrimenti incomprensibile, perché un'attivazione dei nocicettori delle arterie piali, indotta ad es. da una depolarizzazione corticale spontanea o evocata (CSD, vedi oltre) attraverso un *riflesso assonico antidromico* possa rapidamente estendersi alle arterie meningee, causando flogosi asettica, vasodilatazione e stravaso proteico intradurale, come semplificato nella Fig. 1.

Riflesso trigemino-autonomico. Un secondo tipo di attivazione, illustrato in Fig. 1, è permesso dall'interazione fra STV e sistema parasimpatico perivascolare, nell'ambito di un arco diastaltico multisinaptico costituito sul versante afferente da V1, e su quello efferente dalle proiezioni parasimpatiche alle arterie intracraniche. Riflesso assonico trigemino-vascolare (RTV) e riflesso trigemino-autonomico (RTA) sono perciò intimamente legati, e possono essere modulati o attivati non solo dalla periferia, ma anche da vie centrali discendenti, soprattutto ipotalamiche.

La liberazione autonomica di ACh, NO e VIP può infatti sovradistendere i vasi ed attivare il STV causando dolore e concomitante liberazione di CGRP, SP ed altri neuropeptidi ad azione flogistica che tendono a peggiorare ulteriormente la situazione, innescando un meccanismo a *feedback* multipli - positivi e negativi - assai complesso. La possibilità che tali fenomeni siano responsabili delle cefalee neurovascolari può essere desunta sia da evidenze sperimentali animali, sia da evidenze ottenute nell'uomo.

Controllo serotoninergico. La serotonina (5-HT)[1] è il neuromodulatore che appare maggiormente coinvolto nelle cefalee. Può essere rilasciata direttamente nel sangue dalle piastrine o essere emessa nel tessuto nervoso dalle proiezioni serotoninergiche centrali.

Rilascio periferico. La 5-HT, così come le altre amine vasocostrittrici (adrenalina e dopamina) è trasportata e segregata nei granuli piastrinici, e nella fase di aggregazione liberata localmente nel plasma causando vasocostrizione, che nelle arterie cerebrali è mediata da recettori $5\text{-}HT_{1B}$ della tonaca muscolare accoppiati a G-proteine modulanti l'AMP ciclasi. Tale fenomeno solitamente si verifica in corrispondenza di un danno della parete vasale, ma è anche favorito da variazioni

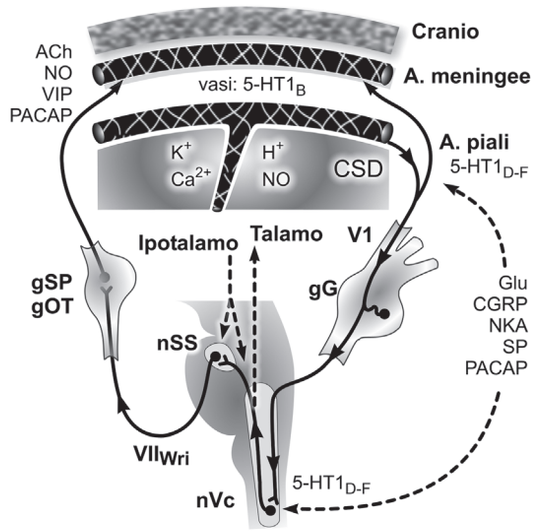


Fig. 1. Schema semplificato del Sistema Trigemino-Vascolare e del Riflesso Trigemino-Autonomico. La CSD depolarizza le terminazioni trigeminali nocicettive intracraniche (in figura sono illustrate solo quelle perivascolari delle aa. piali penetranti), la cui scarica si propaga ortodromicamente attraverso la branca oftalmica (V1) del ganglio di Gasser (gG) al subnucleo caudale del V (nVc), ed antidromicamente, attraverso collaterali, anche alle aa. meningee, liberando a livello periferico e centrale glutammato (Glu), peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), neurochinina A (NKA), sostanza P (SP) e peptide pituitario attivante l'AMP ciclasi (PACAP). La loro liberazione periferica causa flogosi asettica ed edema, e nel nVc innesca fenomeni di sensibilizzazione. Le proiezioni ascendenti dei neuroni di 2° ordine trigemino-talamici tramite collaterali attivano in ordine il n. salivatorio superiore (nSS) ed il ganglio sfenopalatino (pterigopalatino) (gSP) ed otico (gOT), le cui proiezioni parasimpatiche alle arterie cefaliche liberano in corrispondenza delle aa. meningee acetilcolina (ACh), nitrossido (NO), peptide intestinale vasoattivo (VIP) e PACAP, sostanze ad azione vasodilatante. L'azione della serotonina (5-HT) e dei triptani è mediata sui vasi da recettori vascolari serotoninergici vasocostrittori 5-HT1B e sulle terminazioni assoniche distali e prossimali da eterorecettori presinaptici serotoninergici (5-HT1D-F) inibitori dell'esocitosi (modificato ed integrato da Iadecola, 2002, Pietrobon e Striessnig, 2003; Toda e Okamura, 2003, Pietrobon e Moskowitz, 2013).

momentanee della concentrazione di adrenalina (dotata di potere aggregante) e dalla particolare turbolenza del flusso ematico in corrispondenza delle biforcazioni arteriose.

Rilascio centrale. È mediato dalle proiezioni serotoninergiche telencefaliche dffuse, ascendenti dai nuclei del rafe pontino. L'esocitosi *"en passant"* di 5-HT e la trasmissione di volume attivano auto- e etero[1] recettori presinaptici 5-HT1$_{D-F}$ espressi dalle terminazioni neurovascolari (trigeminali e parasimpatiche), riducono il rilascio di GLU, CGRP, VIP, ACh, NO, DA e contrastano lo stravaso plamatico durale.

Azioni analoghe esercitano alcuni farmaci 5-HT agonisti, come alcuni ergot-derivati (ergotamina, diidroergotamina e metisergide[2]) e in maniera più rapida e marcata la classe dei triptani, potenti e selettivi agonisti 5-HT$_{1B-D-F}$ dotati di effetti centrali nel nVc e nell'intera via trigemino-talamo-corticale e neurovascolare proporzionali al rispettivo coefficiente di trasporto attraverso la barriera ematoencefalica.

Poiché gli effetti del cocktail di sostanze endogene ad azione algogena-flogistica emesse dall'STV tendono a persistere, un'inibizione tardiva del loro rilascio risulta solitamente poco risolutiva sul dolore, e al contrario tanto più efficace quanto più tempestivamente è attuata.

Modelli sperimentali di cefalea emicranica

Fra i modelli sperimentali umani di cefalea, il più noto ma anche assai criticato è quello basato sull'impiego di nitroglicerina sublinguale, la cui capacità di indurre vasodilatazione e cefalea, scoperta nel 1847 dal chimico Ascanio Sobrero, fu poi descritta da Alfred Nobel e ampiamente sfruttata nella terapia delle coronaropatie e cardiopatie ischemiche.

Le proprietà vasodilatanti dei nitroderivati organici donatori di nitriti dipende dalla conversione plasmatica del [NO_2]– in nitrossido (NO), che stimolando la cGMP ciclasi delle miofibre liscie vascolari ne causa il rilasciamento.

L'azione della nitroglicerina è abbastanza rapida e dose dipendente, inducendo a dosi calibrate una cefalea aspecifica di sopportabile entità che recede in circa mezz'ora, seguita dopo 2-6 h da un attacco emicranico simile a quelli spontanei in meno di un terzo di soggetti senza storia di emicrania e in oltre due terzi dei soggetti emicranici.

Un fenomeno analogo causato da iniezione s.c. di piccole quantità di istamina spinse Horton a coniare il termine di "cefalea istaminica", sinonimo dell'attuale cefalea a grappolo (Horton, 1939).

I modelli più recenti si basano sull'impiego di CGRP, di PACAP38, di prostaglandina I2 (PGI2) e di sildenafil (inibitore della fosfodiesterasi PDE-5) per studiare sperimentalmente non solo i meccanismi di scatenamento dell'emicrania anche con l'aiuto di neuroimmagini funzionali (fMRI), ma anche nuove possibili strategie terapeutiche per questo disturbo, quali ad es. l'uso di antagonisti del CGRP (Tepper e Stillman, 2008) o del

[1] Gli eterorecettori sono recettori presinaptici attivati da trasmettitori o modulatori non sintetizzati e rilasciati dalla stessa terminazione, mentre per gli omo-autorecettori vale l'opposto.
[2] Tfelt-Hansen e Saxena (2006); Koehler e Tfelt-Hansen, 2008; Tfelt-Hansen e Koehler (2008).

PACAP, o di inibitori della NO sintasi). I dati finora ottenuti sono assai promettenti sotto entrambi i profili, avvalorando ulteriormente l'ipotesi di una genesi neurovascolare dell'emicrania (Schytz et al., 2010). Curiosamente, l'aura emicranica è rimasta finora priva di modelli sperimentali umani.

EMICRANIA

Il termine indica cefalee episodiche ricorrenti, spesso localizzate ad un emicranio, solitamente a carattere pulsante, ma in maniera quasi mai sincrona con il battito cardiaco (come quello che solitamente contraddistingue certe flogosi periferiche acute).

L'ICHD-3 identifica sei sottotipi di emicrania, di cui l'emicrania senz'aura (la più frequente, in passato denominata emicrania "comune") e l'emicrania con aura (in passato denominata emicrania "classica") rappresentano le forme di più frequente riscontro nella pratica clinica (Tab. 1).

Fra questi sottotipi è stata esclusa l'*emicrania oftalmoplegica*, caratterizzata da attacchi di cefalea in regione orbitale di lunga durata, solitamente 4-7 giorni, associata a paresi di uno o più nervi oculomotori, in assenza di lesioni strutturali di sorta. Tale forma, sicuramente rara, è stata spostata nel gruppo 13 perché appare la manifestazione clinica di una neuropatia demielinizzante ricorrente anziché una variante dell'emicrania, ed è ora più opportunamente denominata "Neuropatia oftalmoplegica dolorosa ricorrente".

Epidemiologia

I dati epidemiologici sono assai variabili. Gli studi condotti su casistiche cliniche sono poco attendibili perché solo il 15-30% degli emicranici consulta il medico di famiglia, meno del 15% è visitato da un neurologo e solo il 2% circa si rivolge ad un Centro Cefalee. Gli studi di popolazione meno recenti, anche se più affidabili di quelli condotti su casistiche cliniche, hanno risentito di problemi metodologici causati dalla diversità dei diversi criteri adottati per la diagnosi di emicrania. La prevalenza di cefalea varia molto fra differenti studi (1-87%) risultando mediamente pari al 46% (F= 52%, M= 37%), ed aumenta nelle stime *lifetime* al 64% (8-96%), mentre nelle cefalee croniche è pari al 3.4% (1.7-7.3%), con prevalenza femminile maggiore (F= 4.9%, M= 1.9%). La prevalenza media *"one year"* dell'emicrania è del 10–14%, mentre quella della cefalea tensiva supera il 40% (Manzoni e Stovner, 2010).

L'esistenza di una comorbidità tra emicrania, disturbi depressivo-ansiosi ed epilessia assume importanti implicazioni terapeutiche, anche se mancano ancora stime epidemiologiche affidabili. L'impatto socio-economico dell'emicrania appare invece molto rilevante in termini di spese sanitarie e giornate lavorative perdute (5,5 giorni ogni 100 persone all'anno).

L'esordio può avvenire in età infantile (prima decade di vita) in un terzo dei casi, ma nella maggior parte degli altri coincide con l'età giovanile-adulta (solitamente entro la seconda e nella terza decade), diventando raro dopo i 50 anni.

La frequenza degli attacchi all'inizio è piuttosto bassa, ma tende ad aumentare con il passare degli anni con ampia variabilità individuale, dimostando una curiosa tendenza alla riduzione in occasione di gravi malattie sistemiche, interventi chirurgici e, in modo abbastanza caratteristico, gravidanza, anche se in seguito il disturbo spesso ricompare in maniera più insistente di prima. Nella donna vi è spesso un miglioramento attorno ai 50 anni, in coincidenza con l'inizio della menopausa. Esiste peraltro un sottogruppo di soggetti in cui gli attacchi s'intensificano con l'avanzare dell'età, comportando una graduale trasformazione dell'emicrania episodica in una forma cronica, entità per la prima volta inclusa nella nuova classificazione ICHD-II (2004) fra le complicanze dell'emicrania ad un terzo livello diagnostico, ma ora inserita, nella nuova edizione del 2013 (ICHD-3), ad un secondo livello diagnostico (Tab. 1). Va comunque sottolineato che la cronicizzazione dell'emicrania spesso coincide con l'abuso dei farmaci comunemente usati per la terapia dell'attacco, siano essi FANS (farmaci antidolorifici non steroidei), ergotaminici o triptani.

Genetica

L'importanza dei fattori genetici nella fisiopatologia delle forme più frequenti di emicrania (con e senz'aura), è avvalorata da numerose evidenze: a seconda delle metodologie utilizzate, la percentuale di emicranici con familiari affetti oscilla tra il 50 ed il 90% tanto che alcuni Autori hanno proposto di inserire l'anamnesi familiare positiva per l'emicrania come criterio aggiuntivo per la diagnosi. Le modalità di trasmissione delle forme di emicrania più frequenti sono rimaste finora elusive, sebbene esistano recenti evidenze che suggeriscono la possibilità di un coinvolgimento del Chr. X, di geni coinvolti nei meccanismi dopaminergici centrali (Charbit et al., 2010) e nelle forme familiari di emicrania con aura di mutazioni di *KCNK18,* codificante per l'omonimo canale del K^+ "leak" Ca^{2+}-calcineurina dipendente, particolarmente espresso nelle vie dolorifiche e coinvolto nell'azione anestetica dei gas fuorurati (Lafrenière et. al., 2010). Al contrario, l'emicrania emiplegica familiare o FHM (*familial hemiplegic migraine*) è una rara forma di emicrania autosomica dominante con aura riferibile a tre differenti difetti genetici (v. oltre).

Altre patologie genetiche che nell'ambito di uno spettro clinico più complesso tipicamente includono anche attacchi di tipo emicranico, sono la CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopaty*) e la sindrome MELAS (*Mythocondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke*.

Fisiopatogenesi

Per molti decenni si è creduto che alla base dell'attacco emicranico esistesse una vasodilatazione delle diramazioni della carotide esterna e che il dolore fosse causato dall'impatto dell'onda sfigmica sulle pareti atoniche di queste arterie, portando ad una "*teoria vascolare*" supportata dal frequente riscontro di una dilatazione dell'arteria temporale superficiale durante l'attacco, dal carattere pulsante del dolore e dalla capacità dell'ergotamina, tradizionale vasocostrittore, di bloccarlo (Graham e Wolff, 1938).

Tale teoria si è però rivelata inadatta a spiegare perché: 1) potenti vasodilatatori come i nitroderivati (nitroglicerina ed analoghi) possano indurre un attacco ritardato tipico nella maggioranza degli emicranici ed anche in una minoranza di non emicranici senza mai indurre aura emicranica; 2) la stimolazione del seno sagittale o di V1 induca sperimentalmente un'importante vasodilatazione infiammatoria dell'a. meningea media, e 3) l'infusione di CGRP i.v. riesca a produrre emicrania senza causare vasodilatazione.

Questi e molti altri dati hanno favorito la nascita dell'ipotesi *"neurogena*" delle emicranie mediata dal sistema trigemino-vascolare (Moskowitz et al., 1979; Moskowitz, 2007). Da allora, un crescente numero di evidenze sperimentali, clinico-farmacologiche, per neuroimmagini PET e biochimico-molecolari ha permesso di chiarire molti aspetti patogenetici delle emicranie, e di integrarli nella "*teoria unificata neurovascolare"* (Goadsby et al., 2002; Goadsby, 2008).

Di particolare importanza appaiono: 1) l'*aura emicranica*, complessivamente riportata nel 36% delle emicranie (18% di forme sempre precedute da aura, 13% di forme miste con e senza aura, 5% di forme con aure isolate senza emicrania, Launer et al. 1999); 2) il fatto che un'aura visiva può precedere anche un attacco di cefalea a grappolo in più del 20% dei casi (Rozen, 2011), dato molto simile a quello dell'emicrania, ma rimasto privo di successive conferme nella letteratura, e 3) la possibilità che esista una "aura silente" in entrambe le forme, verosimilmente quando la CSD non raggiunge le arterie piali perforanti (Moskowitz, 2008).

Nell'insieme, questi dati suggeriscono la possibilità di meccanismi fisiopatogenetici comuni nelle cefalee primarie neurovascolari.

Aura emicranica – È un attacco costituito da fenomeni neurologici focali a carattere irritativo e deficitario più spesso di tipo visivo e sensitivo e più raramente di tipo afasico che si sviluppano in maniera graduale e perdurano in media 20', costituendo l'nizio di un attacco di emicrania con aura o un sintomo isolato.

A questo proposito, lo studio scintigrafico con [^{133}]Xenon delle variazioni del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) nel corso di attacchi di emicrania con o senza aura visiva riuscì a dimostrare fenomeni molto importanti sul piano fisiopatgenetico (Olesen et al., 1981):

1. una fugace iperemia coincide con la comparsa dell'aura ed è seguita da una oligoemia1 (riduzione di flusso del 30% dei valori basali ipsi e controlaterali pre-crisi, cioè da 55-50 ml fino a 36 ml/100 g/min senza perdita di funzione) in corrispondenza della corteccia occipitale controlaterale alla localizzazione campimetrica del disturbo visivo;
2. l'oligoemia si propaga gradualmente in 15'-45' nella corteccia cerebrale in senso postero-anteriore alla velocità di 2-3 mm/minuto, associandosi in alcuni casi a emicrana;
3. l'oligoemia si estende in maniera concentrica senza seguire alcun territorio arterioso, e spesso non è modificata da manovre di attivazione (movimento della mano, il parlare, etc.);
4. nella fase algica dell'attacco il rCBF non varia in entrambi i tipi di emicrania (con e senza aura).

Più recenti evidenze fMRI a 3T ottenute durante attacchi spontanei o provocati di emicrania con aura hanno ulteriormente precisato che l'inizio dell'aura è sempre contraddistinto da un'iperemia perdurante 3-4 min, seguita da oligoemia prolungata fino ad 1-2 ore, e che il fenomeno avanza alla velocità di 3-5 mm al min (Hadjikhani et al. 2001). Nell'insieme, le evidenze fMRI e magnetoelettroencefalografiche (MEG, Bowyer et al., 2001) ottenute nell'aura emicranica dimostrano che l'aura rappresenta l'epifenomeno di una *cortical spreading depression* sintomatica (CSD).

Cortical spreading depression (CSD) – Descritta da Leão (1944), è un'onda di depolarizzazione che sperimentalmente può essere indotta focalmente nella corteccia cerebrale ed ippocampale, nel talamo e nella retina applicando stimoli chimici (KCl, glutammato, bloccanti della Na^+/K^+-ATPasi come la ouabaina), elettrici (a frequenza tetanica), lievi traumi, transitoria ischemia per microembolizzazione (Dalkara et al., 2010; Nozari et. al, 2010), etc. Questa onda si espande nel tessuto circostante alla velocità di 2-3 mm al min con un fronte

[1] L'oligoemia definisce una condizione preischemica asintomatica, mentre l'ischemia definisce una riduzione di flusso al di sotto di 20ml per 100g di tessuto al min accompagnata da deficit funzionale completo.

depolarizzante periferico di brevissima durata responsabile dei *fenomeni positivi* dell'aura (quali linee luminose a zig-zag e parestesie) che lascia dietro a sé un blocco depolarizzante perdurante vari minuti, responsabile dei *fenomeni negativi* dell'aura (scotoma).

Il recupero funzionale inizia nel punto di partenza e si estende secondo la cinetica della ripolarizzazione Na^+/K^+-ATPasi dipendente. L'espansione della CSD avviene per contiguità ma in maniera relativamente casuale e discontinua, seguendo i complessi rapporti funzionali e topografici fra le varie colonne della corteccia e la loro instabilità momentanea (Dhalem e Müller, 2004; Dahlem e Hadjikhani, 2009). Ciò spiega la variabilità dei sintomi fra un attacco e l'altro, l'alternanza nello stesso soggetto di crisi emicraniche con e senza aura, l'infrequente ma possibile diffusione della CSD oltre i limiti girali (aura visiva → somestesica → afasica) ed infine la possibile presenza di CSD asintomatiche nell'emicrania senza aura ("aura silente", cfr. Moskowitz, 2008). I rapporti essenziali fra CSD e sintomi visivi sono sinteticamente illustrati nella Fig. 2.

I fenomeni bioelettrici ed ionici che contraddistinguono la CSD, sperimentalmente indagati mediante video-fluoromicroscopia confocale *in vivo*, iniziano nel fronte d'onda eccitatorio con un massivo efflusso di glutammato e di K^+ (fino a 60 mM) accompagnato da ingresso di Na^+ e Ca^{2+} attraverso i canali NMDA e di tipo L (V-dipendenti) e blocco astrocitario del cotrasporto gliale di Na^+-Glu, con il risultato di un blocco depolarizzante prolungato del tessuto. L'onda depolarizzante extracellulare di $[K^+]_e$ è quindi accompagnata da un'onda $[Ca^{2+}]_i$ che diffonde attraverso il pansincizio astrocitario fino al microcircolo, causando un' iperemia transitoria seguita da prolungata oligoemia.

I meccanismi attraverso i quali la CSD agisce sul microflusso corticale immediatamente, e sulle terminazioni perivascolari trigeminali/autonomiche solo dopo decine di minuti, sono ancora poco chiari ma costituiscono un motivo di interesse non solo speculativo ma anche applicativo nella terapia preventiva dell'emicrania (Brennan e Charles, 2010; Charles e Brennan, 2011).

Induzione e controllo della CSD. Considerando l'alta densità neuronale delle aree visive, che possono ritenersi le sedi più frequentemente coinvolte da CSD, è stata da tempo valorizzata l'importanza di particolari tipi di stimolazione visiva (soprattutto con *pattern* a barre o a graticcio statici o in movimento ma dotati di certe frequenze spaziali, flash ripetitivi, etc.), capaci di creare localmente le condizioni critiche per il suo innesco, che può anche essere multicentrico (Bowyer et al. 2001).

In ogni caso, non minore importanza è attribuita a fattori che possono predisporre ad un'instabilità corticale o favorirla (genetici, ormonali, farmacologici, mancanza di sonno, abuso di fumo e caffeina, etc.). A parte le varie forme di emicrania emiplegica familiare (v. oltre) vari studi hanno dimostrato nei soggetti emicranici un'ipereccitabilità critica ed intercritica della corteccia occipitale (Schoenen, 2006). Questo tema è stato del tutto recentemente indagato anche mediante $[O^{11}]$PET, con particolare riferimento ai rapporti fra fotofobia e dolore Denuelle et al., 2010).

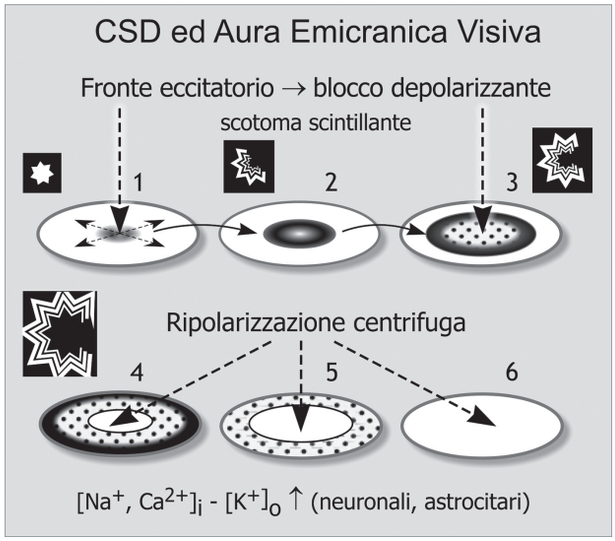


Fig. 2. Schema semplificato della propagazione della CSD nella corteccia visiva (V1, area 17 di Brodmann). La CSD inizia con una depolarizzazione focale (1) che si espande come fronte depolarizzante eccitatorio (1-4, scotomi scintillanti a zig-zag che si espandono in entrambi gli emicampi visivi omologhi controlaterali), ed è accompagnato da massivo efflusso glutammato, K^+ e NO con ingresso di Na^+ e Ca^{2+} (v. testo) accompagnato da iperemia fugace. Il fronte lascia dietro a sé un blocco depolarizzante con depressione neuronale (3-5, punteggiatura) ed oligoemia prolongata, seguita da graduale ripolarizzazione a partenza dal centro (4-6, area bianca).

Considerando che tutti i principali farmaci utilizzati nella terapia preventiva dell'emicrania (ß-bloccanti, valproato, metisergide, topiramato, amitriptilina) riescono a ridurre l'occorrenza di CSD (Ayata et al., 2006), e l'opportunità di prevenire l'occorrenza di un fenomeno analogo nella penumbra ischemica (Shin et al., 2006) stanno spingendo alla ricerca di nuovi farmaci anti-CSD più selettivi ed efficaci di quelli attualmente disponibili.

Fattori predisponenti, favorenti e scatenanti – La teoria neurovascolare dell'emicrania non esclude la coesistenza di un "terreno" predisponente geneticamente determinato e di fattori favorenti e scatenanti che in sua presenza sono in grado di provocare le singole crisi (Russel, 2007; Montagna et al., 2008).

Fattori predisponenti. Fra i possibili fattori sistemici vanno essenzialmente ricordati quelli vascolari, suggeriti da una maggior frequenza del fenomeno di Raynaud nei soggetti emicranici rispetto ai normali (32.6

vs 7.3%, Smith et al., 1999; Smyth et al., 1999) e da un'abnorme reattività vascolare al NO causata da una disfunzione dell'endotelio (Yetkin et al., 2007) o della muscolatura liscia vasale dei soggetti emicranici (Napoli et al., 2009). L'ipotesi di un'instabilità vascolare sistemica, qualora fosse definitivamente confermata, si presterebbe a spiegare il frequente coinvolgimento delle arterie extracraniche nell'attacco emicranico, la particolare suscettibilità dei soggetti emicranici ai nitroderivati e la risposta alla neurotossina botulinica (capace di bloccare l'esocitosi delle terminazioni perivascolari, specie parasimpatiche colinergiche) osservata in una certa percentuale di soggetti emicranici (Mauskop et al., 2011).

Altri possibili fattori predisponenti sistemici sono rappresentati da una possibile instabilità della Na^+/K^+-ATPasi nei soggetti affetti da emicrania con aura, che faciliterebbe l'insorgenza di una CSD (Scarrone et al., 2007) e da una pervietà del forame ovale (PFO, F: 18%, M:9%) che favorirebbe l'insorgenza di CSD attraverso la migrazione di microemboli nel circolo cerebrale (Dalkara et al., 2010; Nozari et al., 2010).

Questa eventualità è tuttora molto discussa o anche negata, anche se un recente studio meta-analitico su 1.302 soggetti portatori di PFO dimostra l'efficacia della sua chiusura in una sensibile percentuale di soggetti emicranici, specie con precedenti neurologici ischemici (TIA, ictus, Butera et al., 2010).

Circa il substrato cerebrale del terreno predisponente, non è ancora ben chiaro in che cosa consista, anche se l'ipotesi oggi prevalente pone alla base dell'attacco di emicrania senza aura una disfunzione degli apparati omeostatici normalmente deputati a gestire gli stimoli endogeni ed esogeni ed a mediare le fluttuazioni dell'ambiente interno con quelle esterne.

In presenza di questa disfunzione, per comodità espositiva indicata come "generatore" dell'emicrania ed identificata mediante PET in una regione dorsale pontina, i fattori scatenanti dell'attacco sarebbero in grado d'indurre uno sbilanciamento fra i sistemi troncoencefalici antinocicettivi (DNIC) e di controllo vascolare (Weiller et al., 1995).

Fattori favorenti. Corrispondono ad una vasta serie di situazioni che aumentano la probabilità di un attacco, dalla scarsità di sonno, a stress eccessivi legati ad un intenso esercizio fisico o mentale, a difficoltà di adattamento ambientale o lavorativo, a problematiche psichiche caratterizzate da ansia e depressione, fino ai fattori alimentari e perfino metereologici, sui quali peraltro esistono molti dubbi.

Fattori scatenanti. Secondo l'ipotesi più accreditata, l'attivazione del sistema trigemino-vascolare intracranico sarebbe "sempre" innescata da una CSD (come illustrato in Fig. 1), sia negli attacchi di emicrania con aura che in quelli senza aura, poiché anche in questi ultimi è stato possibile documentare la presenza di fenomeni di CSD privi di correlati fenomenologici soggettivi (la cosiddetta "aura silente", Geraud et al., 2005; Moskowitz, 2008), coinvolgenti perfino aree corticali cerebellari (Ebner e Chen, 2003).

Questo dato cruciale riesce a spiegare convincentemente perché entrambi gli attacchi possano alternarsi nello stesso soggetto, ed anche perché un'aura, seppur in casi molto rari, possa anche precedere attacchi di cefalea a grappolo (Rozen, 2011). Un'approfondita discussione critica sui possibili meccanismi di attivazione e sensibilizzazione dei nocicettori perivascolari periferici (soprattutto arteriosi) intra- ed extracranici è fornita dalla vasta rassegna di Olesen et al. (2009).

Emicrania senz'aura

I criteri per la diagnosi di emicrania senza aura sono riportati nella Tab. 3.

Caratteristiche tipiche dell'attacco – Seppure non obbligatoriamente presenti in tutti i soggetti, sono la localizzazione unilaterale del dolore, la qualità pulsante, l'intensità media o grave, il peggioramento causato dall'attività fisica abituale e l'associazione con nausea, vomito sia alimentare che a digiuno,foto, fono ed osmofobia. L'attacco di emicrania senza aura comprende tre fasi temporali: prodromica, cefalalgica e risolutiva.

Fase prodromica. da non confondersi con l'aura, si manifestano con anticipo di alcune ore o giorni, sotto forma di alterazioni del tono dell'umore, dell'appetito, del ciclo sonno-veglia e della cenestesi in generale. Nell'infanzia, i prodromi possono essere rappre-

Tabella 3. Criteri per l'Emicrania senza Aura (ICHD-3).

A.	Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B.	La cefalea dura da 4-72 ore non trattata o trattata senza successo
C.	La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: 1. localizzazione unilaterale 2. tipo pulsante 3. dolore con intensità media o forte 4. aggravata da - o che limita - le attività fisiche di routine (per esempio camminare, salire le scale)
D.	Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: 1. presenza di nausea e/o vomito 2. presenza di fotofobia e fonofobia
E.	Non attribuita ad altra condizione o patologia

sentati da disturbi gastointestinali, e in molti soggetti possono essere completamente assenti

Fase emicranica. Si manifesta con una cefalea ingravescente, spesso durante le prime ore del mattino, di intensità progressivamente crescente nel giro di 1-2 ore fino a raggiungere un livello massimo che si stabilizza per la restante durata dell'attacco, che in genere perdura per un'intera giornata (60% dei casi), talora anche per 48-72 ore.

Fase risolutiva. La cefalea decresce lentamente, anche se in alcuni, soprattutto giovani, il riposo a letto, il sonno o un episodio di vomito possono mettere rapidamente termine all'attacco.

La sede unilaterale del dolore, molto caratteristica, non è tuttavia presente in tutti i soggetti: molti (specialmente i bambini) presentano, sin dall'inizio un dolore bilaterale. La cefalea emicranica ha generalmente localizzazione fronto-temporale.

Il dolore occipitale uni o bilaterale è particolarmente raro nel bambino e necessita pertanto di particolare cautela diagnostica, poiché tale localizzazione può essere associata a patologia intracranica.

Coesiste spesso un coinvolgimento autonomico che generalmente si manifesta con nausea e vomito, ma può anche comportare ipotensione arteriosa (quasi mai causa di episodi sincopali), pallore cutaneo, sudorazione e talora diarrea. In questi casi il quadro generale è di un grave malessere e spossatezza che costringe il soggetto a letto.

Gli attacchi emicranici possono prediligere alcune ore della giornata (spesso iniziano nella prima mattina o addirittura nella notte), alcuni giorni della settimana (emicrania del *weekend*) o del mese.

Nell'emicrania del *weekend* non raramente l'evento scatenante è la variazione del ritmo di sonno con risveglio ritardato rispetto all'abituale.

Nel sesso femminile non è rara la concomitanza con il ciclo mestruale, e se gli attacchi si verificano unicamente in questo periodo si configura una vera e propria "emicrania mestruale o catameniale pura".

La frequenza degli attacchi può variare da poche crisi all'anno fino a 7-8 al mese o più.

In un certo numero di soggetti, infine, la frequenza può anche aumentare progressivamente fino ad evolvere in una emicrania cronica.

Emicrania con aura

Presenta una prevalenza di circa il 4%, e coloro che ne sono affetti talvolta presentano anche attacchi di emicrania senza aura, solitamente in numero decisamente maggiore a quelli con aura. L'emicrania con aura è caratterizzata dalla presenza di sintomi neurologici focali (aura) che solitamente si sviluppano gradualmente nell'arco di 5-20 min, durano meno di 60 min e precedono l'insorgenza del dolore. La ICHD-3 distingue 4 sottotipi di emicrania con aura, riportati nella Tab. 4.

Tabella 4. Sottotipi di emicrania con aura (ICHD-3).

1.2.1 Emicrania con aura tipica
1.2.2 Emicrania con aura troncoencefalica
1.2.3 Emicrania emiplegica
1.2.4 Emicrania retinica

Il primo tipo è caratterizzato dalla comparsa dell'aura tipica, i cui criteri diagnostici sono riportati nella Tab. 5.

Aura emicranica – L'aura tipica dura in media 20-30 min per ciascun tipo di sintomo, assai frequentemente è costituita unicamente da disturbi visivi, oppure evolve nel tempo partendo da un interessamento dapprima visivo, successivamente sensitivo e, se è coinvolto l'emisfero dominante, anche dell'espressione verbale.

Questa progressione temporale corrisponde topograficamente ad un'ipofunzione di aree corticali contigue progressivamente attraversate da una CSD che si diffonde in senso postero-anteriore. Molto più rara è invece l'eventualità di un'aura emiparetica o emiplegica.

Aura visiva. Di solito insorge spontaneamente senza apparenti motivi, ma talvolta può essere provocata da stimolazioni visive intense o da particolari *pattern* luminosi (ad es. barre o flash lampeggianti).

I sintomi visivi dipendono da una disfunzione della corteccia occipitale ed interessano parti omonime dei campi visivi. L'inizio è molto spesso caratterizzato da una riduzione della visione centrale causata un piccolo scotoma scintillante pericentrale che lentamente si espande in maniera circolare fino a raggiungere l'estrema periferia visiva.

La componente scintillante dello scotoma è percepita come strisce luminose multicolore cangianti in

Tabella 5. Criteri diagnostici dell'emicrania con aura tipica.

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C:
B. Aura caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motori, del tronco o retinici
C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
D. Non meglio inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio

continuo movimento e a zig-zag come le linee di fortificazione dei forti medievali ("spettri di fortificazione" o "teicopsie"), ma può assumere una varietà di altri aspetti inusuali più rari (dettagliate descrizioni sono disponibili in un sito web di riferimento[1]).

Lo scotoma vero e proprio corrisponde ad un'area interna cieca che si epande fino a configurare un'emianopsia laterale omonima delineata da teicopsie. Poiché il campo visivo temporale è più vasto di quello nasale ed assorbe completamente l'attenzione, spesso l'emianopsia è riferita ad un solo occhio (emianopsia sinistra = occhio sinistro), a meno che durante l'aura il soggetto non provi a chiudere un occhio alla volta e così s'accorga se il disturbo riguarda entrambi gli emicampi visivi omologhi oppure rimane strettamente limitato al campo visivo di un solo occhio, eventualità abbastanza rara di un'emicranica retinica (v. oltre).

Raggiunta la periferia, l'aura visiva si estingue gradualmente permettendo un progressivo recupero della visione a partire dalla regione pericentrale.

Aura sensitiva. Talvolta i sintomi visivi vengono gradualmente sostituiti da ipo-parestesie a tipo ovattamento e formicolio ad un emilabbro o ad un'emiarcata dentale, che possono estendersi all'emibocca, all'emilingua ed all'intera emifaccia e coinvolgere gradualmente il palmo, il dorso della mano e l'avambraccio, e più raramente, il tronco e l'arto inferiore.

La progressione può anche iniziare dalla mano ed estendersi al volto, seguendo la rappresentazione corticale dell'*homunculus* sensitivo.

Aura afasica. Di solito fa seguito ad un'aura sensitiva o visiva e consiste in un disturbo fasico quasi sempre di tipo espressivo, che evolve e scompare gradualmente nel giro di 30' al massimo.

Aura emiplegica. Assai rara, comporta un deficit motorio o sensitivo-motorio ad un emisoma, eventualmente associato ad afasia espressiva se è interessato l'emisfero dominante.

Secondo i criteri B-D riportati nella Tab. 3, l'aura tipica può manifestarsi:

1. isolatamente (aura tipica senza cefalea);
2. in associazione ad un'emicrania che inizia prima della sua fine o fa seguito entro 60 minuti. In questo caso, la cefalea insorge e si localizza controlateralmente rispetto alle manifestazioni dell'aura, cioè in corrispondenza dell'emisfero coinvolto dalla CSD.

Aura tipica isolata. Non è seguita o accompagnata da emicrania, e compare solitamente in soggetti che hanno anche attacchi di emicrania con aura.

Ciò ne facilita l'interpretazione pur non costituendo una regola, considerando che nell'anziano, per motivi non chiari, un'emicrania con aura può diradarsi al punto di essere anche completamente sostituita da episodi di aura tipica isolata.

La diagnosi differenziale verso un attacco ischemico transitorio o epilettico si basa sull'evoluzione del fenomeno, lentamente progressivo e graduale nell'aura, brutale o rapido nel TIA ed in rapida progressione con esaurimento post-accessuale nelle crisi epilettiche con marcia jacksoniana (v. oltre Tab. 24).

Emicrania con aura troncoencefalica

Descritta da Bickerstaff (1961) come "emicrania dell'arteria basilare" per via di un'aura atipica con sintomi visivi e sensitivi bilaterali associati a segni d'inequivocabile interessamento troncoencefalico o d'entrambi gli emisferi senza deficit motori, nella classificazione ICHD II si era preferito prudenzialmente definire questa forma di emicrania con aura come "di tipo basilare", essendo incerto se si trattasse di un coinvolgimento dell'arteria basilare oppure di entrambe le arterie cerebrali posteriori e altre del circolo vertebro-basilare.

Nel ICHD-3 questa particolare forma di emicrania è stata ridenominata "Emicrania con aura troncoencefalica". Si osserva principalmente in giovani adulti, ove si alterna ad episodi con aura tipica. La sua diagnosi si basa sui criteri esposti in Tab. 6.

Emicrania emiplegica

Riconosce due distinte forme, una familiare geneticamente determinata ed una terza sporadica, senza familiarità, rispettivamente rappresentate, nella ICHD-3, ad un quarto livello diagnostico con i codici 1.2.3.1 e 1.2.3.2.

Emicrania emiplegica familiare (FHM) – È una malattia autosomica dominante piuttosto rara caratterizzata dalla comparsa durante la fase di aura di episodi di emiparesi o emiplegia reversibili. Gli episodi durano abitualmente 30-60 minuti, eccezionalmente giorni o addirittura settimane, e sono seguiti da una cefalea pulsante controlaterale. I disturbi motori che caratterizzano questo particolare tipo di aura possono essere accompagnati da altri sintomi reversibili quali emiparestesie, emiipostesia, disturbi del campo visivo a distribuzione emianoptica, afasia, stato confusionale o coma, febbre, associati a pleiocitosi liquorale. I criteri diagnostici da utilizzare per la diagnosi di FHM sono esposti in Tab. 7. Sono state finora identificate tre forme genetiche di FHM.

[1] www.migraine-aura.org/content/index_en.html

Tabella 6. Criteri diagnostici dell'emicrania con aura troncoencefalica (ICHD-3).

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B-D:
B. Aura caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motor o retinici
C. Almeno due delle quattro seguenti dei seguenti sintomi troncoencefalici:
   1. disartria
   2. vertigini
   3. acufeni
   4. ipoacusia
   5. diplopia
   6. atassia
   7. ridotto livello di coscienza
D. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
   1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
   2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
   3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
   4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
E. Non meglio inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio

Tabella 7. Criteri diagnostici per l'emicrania emiplegica familiare (ICHD-3).

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
B. Aura caratterizzata da entrambe le seguenti due condizioni:
   1. deficit motorio completamente reversibile
   2. sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio completamente reversibili
C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
   1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
   2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti ed i sintomi motori durano <72 ore
   3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
   4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
D. Non meglio inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio
E. Almeno un familiare di primo o secondo grado ha avuto attacchi che soddisfano i criteri precedenti

FHM1. Si riscontra nel 50% circa dei famigliari di primo o secondo grado, ed è causata da varie mutazioni puntiformi del gene *CACNA1A* (19p13.13), che codifica per la subunità α1 dei canali V-dipendenti P/Q del Ca^{2+} (CaV 2.1), il cui guadagno di funzione si traduce in uno stato d'ipereccitabilità corticale per aumentato ingresso presinaptico di Ca^{2+} ed eccessivo rilascio di glutammato. In alcuni soggetti l'attacco può essere scatenato da un trauma cranico modesto. Il 50% dei casi sviluppa anche un'atassia cerebellare progressiva cronica.

FHM2. È causata da mutazioni puntiformi del gene *ATP1A2* (1q24.3), che codifica per la subunità α2 dela Na+/K+-ATPasi neuronale, il cui malfunzionamento comporterebbe una particolare tendenza alla depolarizzazione per accumulo di $[K^+]$e e $[Na^+]$i, compensato dallo scambiatore transmembrana Na^+/Ca^{2+}.

Ne conseguirebbe un aumento di $[Ca^{2+}]$i ed un potenziamento dell'esocitosi di glutammato come nella FHM1.

FHM3. È causata da mutazioni puntiformi del gene *SCN1A* (2q24.3), che codifica per il canale del Na^+ V-dipendente neuronale NaV1.1, la cui incompleta inattivazione comporta abnorme influsso depolarizzante di Na^+ ed ipereccitabilità neuronale.

Lo spettro delle mutazioni di *SCN1A*, tuttavia, è polimorfo e comprende altri fenotipi, rappresentati da due forme di atassia autosomica dominante (atassia episodica di tipo 2, atassia spinocerebellare di tipo 6) e da particolari forme di epilessia, quali la s. di Dravet e l'epilessia generalizzata con crisi febbrili plus (GEFS+).

Emicrania emiplegica sporadica – Rara e del tutto simile alla FHM, non ha familiarità (salvo per emicrania con aura), prevale nei maschi giovani, si associa ad afasia, è transitoria e può essere scatenata da digiuno ed attività fisica.

Emicrania cronica

In alcuni soggetti l'emicrania, in particolare la forma senza aura, può con il passare degli anni manifestare attacchi di frequenza crescente, fino a comportare la presenza di cefalea per più di 15 giorni al mese.

La diagnosi di "emicrania cronica si pone quando: 1) tale andamento temporale si ripete per più di 3 mesi consecutivi e 2) dei 15 giorni di cefalea al mese richiesti, almeno 8 mantengono le caratteristiche cliniche dell'emicrania, potendo gli altri assumere aspetti clinici non allineati ai criteri ICHD-3 per l'emicrania, ma più vicini a quelli di una cefalea di tipo tensivo.

Non sono pochi i soggetti affetti da emicrania cronica che riportano la presenza di cefalea tutti i giorni del mese da molti mesi o anni.

Nella grande maggioranza di questi casi, concomita un utilizzo quotidiano di farmaci sintomatici che, attraverso un giro vizioso cefalea-sintomatico-cefalea, può purtroppo contribuire all'instaurarsi o al mantenimento della cronicizzazione dell'emicrania.

Emicrania retinica

I disturbi visivi che precedono l'attacco emicranico, in rari casi, non hanno quella tipica distribuzione omonima nei due campi visivi che depone per un'origine centrale del disturbo, ma si limitano ad un deficit del campo visivo di un solo occhio.

Si presentano come ripetuti attacchi di durata inferiore a 60 min caratterizzati da fosfeni, scotomi o cecità monoculare senza altri sintomi neurologici, seguiti da cefalea. L'elevata probabilità che la sintomatologia dipenda da patologia steno-occlusiva o dissezione della carotide interna omolaterale impone il ricorso ad indagini diagnostiche strumentali per accertare la diagnosi.

Complicanze dell'emicrania

Comprendono lo stato emicranico, l'aura persistente senza infarto, l'infarto emicranico e l'epilessia indotta dall'emicrania.

Stato emicranico – Definisce attacchi di emicrania disabilitante di durata > 72 ore, fortunatamente rari, che si presentano in soggetti usualmente affetti da attacchi emicranici tipici e che, a parte brevi interruzioni indotte da farmaci o correlate al sonno, possono perdurare fino a 7-10 giorni determinando grande prostrazione, difficoltà a riposare e ad alimentarsi.

Talora il quadro può dipendere o essere peggiorato dall'assunzione ripetuta di analgesici o ergotaminici che dopo avere procurato un breve periodo di benessere, producono come effetto avverso di rimbalzo sintomi analoghi a quelli dell'emicrania, indifferenziabili dal disturbo originario.

In questo caso, la condizione di stato emicranico può considerarsi una forma di cefalea da uso eccessivo di farmaci.

Aura persistente senza infarto – È un'aura i cui sintomi persistono per più di una settimana senza evidenze TC o RM di infarto cerebrale. Le aure persistenti sono rare ma ben descritte in letteratura, con sintomi spesso bilaterali che possono protrarsi per mesi. Dal punto di vista terapeutico, in alcuni casi aneddotici l'acetazolamide e l'acido valproico si sono rivelati efficaci.

Infarto emicranico – In accordo alla ICHD-3 è una condizione in cui almeno uno dei sintomi di un'aura tipica persistono oltre i 60 minuti e le indagini neuroradiologiche dimostrano una lesione ischemica congrua con i sintomi, in assenza di altre cause di ictus ischemico dimostrabili. Data l'elevata prevalenza di entrambi i disturbi, la presenza contemporanea di ictus ischemico ed emicrania può essere spiegata in diversi modi: 1) presenza coincidentale di infarto cerebrale da altra causa, in soggetto affetto da emicrania; 2) infarto cerebrale da altra causa che si manifesta con sintomatologia simil-emicranica e 3) infarto emicranico.

Rimane infine da affrontare la questione se l'emicrania - ed in particolare l'emicrania con aura - debba essere considerata un fattore di rischio per ictus ischemico al di là dei rari infarti emicranici propriamente detti.

Importanti studi indicano l'emicrania quale fattore di rischio per infarto cerebrale nelle donne giovani, con rischio relativo circa 3 volte maggiore nelle forme con aura rispetto a quelle senza, aumentato dall'assunzione di contraccetivi orali e dal fumo.

Le raccomandazioni IHS sull'uso dei anticoncezionali orali nelle donne con emicrania non contemplano controindicazioni solo nelle forme senza aura e fattori aggiuntivi di rischio vascolare, ferma restando la necessità di una rivalutazione periodica.

In tutti gli altri casi l'uso di anticoncezionali orali va attentamente valutato in ogni singolo soggetto (IHS Task Force: Bousser, 2000a; Bousser et al., 2000b).

Epilessia indotta dall'emicrania – L'emicrania e l'epilessia sono le principali manifestazioni accessuali neurologiche, e fra esse intercorrono vari rapporti reciproci.

Mentre è comune che una cefalea di tipo emicranico si verifichi nella fase post-accessuale di una crisi generalizzata tonico-clonica, è molto più raro, ma possibile, che un'emicrania rimanga a lungo l'unica espressione di una crisi parziale, o che una crisi epilettica sia innescata da un attacco emicranico, specie con aura. In tal caso, secondo l'ICHD-II, un rapporto causale è ammesso solo se la crisi epilettica si verifica entro un'ora dall'inizio dell'aura.

Sindromi episodiche dell'infanzia che possono essere associate ad emicrania

I vari fenomeni autonomici ed i disturbi addominali associati alle crisi emicraniche sono particolarmente accentuati in età infantile, e le cosiddette "sindromi periodiche" dell'infanzia si ritiene che ne siano l'espressione. La loro relazione con l'emicrania è ipotizzata soltanto perché la sintomatologia è transitoria e perché molti di questi disturbi eterogenei assomigliano a quelli che usualmente accompagnano le crisi emicrani-

che dell'adulto, salvo attenuarsi nel tempo per essere sostituiti da attacchi di emicrania vera e propria.

L'unica stima epidemiologica esistente su un vasto campione pediatrico di 5.848 soggetti di cui 1.106 emicranici (1,8%) ha dimostrato la presenza di equivalenti emicranici nel 9,8% di essi, con netta prevalenza femminile ed alta familiarità (68%-100%) (Al-Twaijri e Shevell, 2002). Nell'ambito delle sindromi periodiche rientrano le forme seguenti.

Vomito ciclico – Si tratta di attacchi ricorrenti di vomito e nausea intensa (in passato spesso classificati come *crisi acetonemich*e), solitamente stereotipati nel singolo soggetto, spesso associati a pallore e letargia. La sintomatologia si risolve completamente e i bambini sono del tutto asintomatici nel periodo intercritico. È solitamente presente prima dei 5 anni d'età.

Emicrania addominale – È un disturbo idiopatico ricorrente caratterizzato da dolore addominale episodico a localizzazione mediana, che si manifesta con attacchi della durata da 1-72 ore e completa asintomaticità nelle fasi intercritiche.

Il dolore è di intensità medio-forte e si associa a sintomi vasomotori, nausea e vomito. Si manifesta per lo più tra gli 8 e i 10-11 anni d'età, ma è possibile che si verifichi, seppur raramente, anche nell'età adulta.

Vertigine parossistica benigna dell'infanzia – Si manifesta con attacchi di vertigine oggettiva accompagnata da nistagmo, nausea e vomito, senza altra patologia dimostrabile. Nella maggioranza dei casi l'esordio si verifica tra i 2 e i 4 anni d'età e vi è una risoluzione definitiva in un arco di tempo che varia da pochi mesi a un paio d'anni.

Una forma non rara di vertigine ricorrente benigna dell'adulto, da includersi nell'ambito dello spettro emicranico, non è stata ancora sufficientemente validata.

Diagnosi dell'emicrania

Utilizza esclusivamente i criteri clinico-anamnestici riportati nelle Tabelle 4-7 e non prevede la necessità di indagini paracliniche bioumorali o strumentali elettrofisiologiche (EEG), eco-colordoppler o per neuroimmagini (TC, RM), poiché di utilità molto scarsa o nulla nella stragrande maggioranza dei casi o addirittura causa di falsi problemi.

La programmazione di tali esami va quindi limitata a casi selezionati motivatamente dubbi, ma anche valutata individualmente, qualora l'attesa del soggetto emicranico nella potenza di alcuni esami (come la la TC e RM) per escludere patologie cerebrali crea problematiche spesso superiori a quelle dello stesso disturbo e tali da giustificare una deroga dal principio di diagnosi esclusivamente clinica.

Terapia dell'emicrania

L'approccio terapeutico al soggetto affetto da emicrania prevede una serie di misure generali di prevenzione, una terapia per l'attacco acuto ed un'eventuale terapia preventiva.

Misure di prevenzione – In alcuni soggetti gli attacchi di emicrania possono essere indotti da fattori scatenanti (variazioni del ritmo sonno-veglia, turni di lavoro, situazioni che causano ansia, alcool, digiuno, determinati alimenti) o condizioni favorenti (ciclo mestruale, uso di contraccettivi orali). Nei soggetti in cui la soglia di suscettibilità a questi fattori sia bassa, una corretta igiene di vita e comportamenti di evitamento possono contribuire a ridurre la frequenza degli attacchi.

Terapia dell'attacco – In linea di principio, la terapia sintomatica degli attacchi di emicrania è consigliabile in tutti i casi. Il farmaco prescelto deve essere assunto il più precocemente possibile ed a dosi adeguate. Nei casi in cui la nausea ed il vomito sono particolarmente intensi è consigliabile utilizzare vie di somministrazione alternative a quella orale ed associare un farmaco antiemetico. L'adozione di misure supplementari (riposo a letto, in ambiente buio e silenzioso) facilita abitualmente la remissione dei sintomi.

Se il soggetto sta già utilizzando un farmaco sintomatico efficace (riduzione significativa del dolore e dei sintomi associati entro un'ora) non è opportuno effettuare variazioni.

Eccezione a questa regola è rappresentata dai soggetti che assumono più di due volte la settimana farmaci contenenti principi che possono indurre assuefazione/dipendenza (barbiturici o neurolettici) e che sono potenzialmente in grado di provocare una cefalea "da rimbalzo" ed una conseguente trasformazione dell'emicrania in una cefalea cronica quotidiana.

Fans*.* Nelle crisi di emicrania di gravità lieve o media i farmaci di prima scelta sono rappresentati dagli analgesici e dagli antinfiammatori non steroidei (FANS). I prodotti più utilizzati sono elencati nella Tab. 8.

Nelle crisi d'intensità elevata, tali farmaci possono rivelarsi utili anche in associazione ad altri farmaci più specifici, o qualora questi ultimi siano controindicati.

Triptani. Costituiscono una classe di farmaci sintomatici specifici per l'attacco emicranico ampiamente affermati per la loro indiscussa efficacia, che agiscono come agonisti parziali dei recettori serotoninergici 5-HT1B-D-F.

Come già detto, l'attivazione degli eterorecettori 5-HT1B vasali causa vasocostrizione, mentre quella degli eterorecettori 5-HT1D-F presinaptici perivascolari trigeminali e parasimpatici blocca il rilascio periferico e centrale del rispettivo contenuto trasmettoriale di GLU e neuropeptidi algogeni proinfiammatori e inibisce lo stravaso plasmatico extravasale nel parenchima e nella dura madre.

Tabella 8. Principali FANS usati nell'Emicrania.

Principio attivo	Via	Dose abituale	Dose max/ 24 h
Ac acetilsalicilico	os, i.m. o i.v.	500-1000 mg	4 g
Indometacina	os rettale, i.m.	25 - 50 mg 50 - 100 mg	200 mg 200 mg
Naproxene sodico	os, rettale	550 -1100 mg	1650 mg
Ibuprofene	os, rettale	600 -1200 mg	1800 mg
Diclofenac	os, rettale, i.m.	50 -100 mg	200 mg
Ketoprofene	os rettale, i.m.	50 mg 100 mg	200 mg 200 mg
Paracetamolo	os, rettale	1000 mg	2 g

L'effetto dei triptani sull'attacco emicranico si manifesta con una remissione del dolore e dei sintomi associati (nausea, vomito, fono e fotofobia).

L'azione terapeutica può essere variamente spiegata, anche se non è stato ancora definitivamente chiarito il prevalente meccanismo d'azione.

I triptani sono da considerare come farmaci di prima scelta per la terapia sintomatica dell'attacco grave di emicrania con aura e senza aura; inoltre, sono indicati negli attacchi di grado medio quando gli analgesici ed i FANS risultano inefficaci o controindicati.

La Tab. 9 indica i principali triptani disponibili in commercio ed i dosaggi abitualmente utilizzati (anche in rapporto alla via di somministrazione).

Il *sumatriptan* è il farmaco capostipite. La sua efficacia e i suoi effetti avversi ormai ben noti rappresentano i parametri di riferimento per gli altri triptani.

La somministrazione di 6 mg di sumatriptan s.c. determina remissione o netto miglioramento della cefalea entro un'ora nel 60-80 % dei soggetti, mentre solo il 20-30% ottiene lo stesso risultato con placebo.

La somministrazione di 50-100 mg p.o. determina una percentuale di risposte inferiore del 10-20%, ma con minori effetti collaterali.

Lo spray nasale (20 mg) ha una rapidità d'azione probabilmente superiore alla formulazione per os, ma l'efficacia a due ore è praticamente identica, mentre la formulazione rettale risulta un pò meno efficace di quelle per os o per spray nasale.

Un limite del sumatriptan è costituito dal fatto che circa il 30% dei soggetti che inizialmente rispondono va incontro ad una recidiva della cefalea entro 24 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.

I suoi principali effetti collaterali sono rappresentati da parestesie ed arrossamento cutaneo (*flushing*), più raramente da senso di costrizione toracica, nausea e sonnolenza. Il senso di costrizione toracica rappresenta l'effetto collaterale potenzialmente più preoccupante, ed anche se non sembrerebbe riferibile a vasocostrizione coronarica, rende il farmaco controindicato nei soggetti con storia d'ischemia cardiaca, malattia cerebrovascolare ischemica, arteriopatia periferica ed ipertensione arteriosa non controllata.

Il suo uso è stato recentemente approvato (formulazione spray nasale 10 mg) per la somministrazione tra 12 e 18 anni, mentre non è stato ancora sperimentato ad età inferiori a 12 anni e superiori a 65 anni.

Anche gli altri triptani sono farmaci molto efficaci nella terapia dell'attacco emicranico e hanno uno spettro di controindicazioni sostanzialmente sovrapponibile a quello del sumatriptan, con l'aggiunta per lo zolmitriptan della s. di Wolff-Parkinson-White e di aritmie associate a vie accessorie di conduzione cardiaca, e per il frovatriptan dell'insufficenza epatica grave.

Nonostante alcuni potenziali vantaggi farmacocinetici, i triptani di 2° generazione non dimostrano significative differenze in termini di efficacia rispetto al sumatriptan e tra loro l'almotriptan avrebbe un'incidenza di effetti collaterali lievemente inferiore a quello delle altre molecole.

Il *frovatriptan* (a causa della lunga emivita: T ½ = 26 ore) e il naratriptan presenterebbero una percentuale più bassa di recidiva della cefalea. Per una complessa interazione con un metabolita del propranololo, il dosaggio di *rizatriptan* va ridotto a 5 mg nei soggetti che utilizzino questo beta-bloccante come terapia preventiva, e le rispettive assunzioni devono essere intervallate di almeno due ore.

Nella pratica clinica molti specialisti incoraggiano i soggetti a provare più di una molecola in differenti attacchi, lasciando alla loro preferenza la scelta definitiva del "triptano ideale" (Dahlof, 2002).

Tabella 9. Triptani disponibili per la terapia dell'Emicrania.

Farmaco	Dosaggi e vie di somministrazione			
	orale	supposte	sotto-cutanea	inalatoria
Sumatriptan	50 e 100 mg	25 mg	6 mg	10-20 mg
Rizatriptan	5 e 10 mg	–	–	–
Zolmitriptan	2.5 mg	–	–	–
Eletriptan	20 e 40 mg	–	–	–
Almotriptan	12.5 mg	–	–	–
Frovatriptan	2.5 mg	–	–	–
Naratriptan	2.5 mg (non disponibile in Italia)			

Ergot-derivati. L'ergotamina tartrato, la diidroergotamina e la metisergide (da tempo ritirata) sono stati farmaci ampiamente utilizzati in passato nella terapia sintomatica dell'attacco di emicrania, ma oggi in gran parte sostituiti dai triptani, farmaci più efficaci e con minori effetti collaterali.

L'*ergotamina tartrato* è utilizzata ai seguenti dosaggi: 1 mg per os, 2 mg supp. (formulazione 0,25 mg i.m ritirata dal commercio). Altre formulazioni sono dispo-

nibili associate a caffeina 100 mg, con dose massima giornaliera di 4 mg p.o. e supp., di 0,5 mg i.m., e dose massima settimanale di 10 mg p.0. e supp. e di 1 mg i.m.

Il farmaco non dev'essere riutilizzato nei 4 giorni successivi ad una somministrazione e non può essere associato con i triptani (intervallo minimo richiesto > 24 ore). Le indicazioni dell'ergotamina sono limitate alla terapia sintomatica degli attacchi gravi o medi resistenti sia agli analgesici comuni, sia ai triptani.

I principali effetti collaterali dell'ergotamina sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, dolori addominali (opportuna quasi sempre l'associazione con un antiemetico), gangrena (soggetti arteriopatici), parestesie, cefalea da rimbalzo, dipendenza. L'ergotamina è controindicata in gravidanza e nei soggetti affetti da arteriopatie periferiche, coronaropatie ed ipertensione. La diidroergotamina per via s.c. o i.v. (0,5-1 mg), benchè non più disponibile in commercio in Italia, mantiene un'indicazione nello stato di male emicranico quando la terapia combinata con triptani, FANS ed antiemetici non produca risultati soddisfacenti.

Farmaci antiemetici. Sono rappresentati da antagonisti dopaminergici quali la proclorperazina, la metoclopramide ed il domperidone (ad azione esclusivamente periferica), che oltre a correggere la nausea, migliorano l'assorbimento e quindi l'efficacia degli analgesici. Vi sono inoltre dati che depongono per una loro azione diretta sul miglioramento del dolore. In uno studio comparativo, l'azione della proclorperazina sul dolore dell'attacco emicranico si è rivelata superiore a quella della metoclopramide.

Terapia preventiva – Il trattamento preventivo dell'emicrania può essere a *breve termine* (miniprofilassi), utilizzato in concomitanza di fattori scatenanti noti che agiscano per limitati e prevedibili periodi (es: ciclo mestruale, altitudine), oppure a *lungo termine*.

Scopo della terapia preventiva è ridurre frequenza, gravità e durata degli attacchi, migliorare la risposta alla terapia analgesica in eventuali attacchi residui, ridurre la disabilità e prevenire la progressione verso l'emicrania cronica.

La terapia preventiva a lungo termine è indicata nelle seguenti situazioni:

- emicrania ricorrente che interferisce significativamente con le attività quotidiane, nonostante la terapia dell'attacco (due o più attacchi al mese che determinano 3 o più giorni complessivi di disabilità);
- inefficacia, controindicazioni o effetti collaterali gravi dei farmaci per l'attacco;
- abuso di farmaci per l'attacco;
- attacchi molto frequenti (due o più a settimana) con il rischio di sviluppo di emicrania cronica;
- preferenza del soggetto che desidera prevenire quanti più attacchi possibile anche se non molto frequenti (Silberstein, 2005).

Se dall'indagine anamnestica non emergono informazioni attendibili sulla frequenza degli attacchi, prima di intraprendere una terapia preventiva è consigliabile programmare un periodo di osservazione di tre mesi durante i quali il numero, la durata e l'intensità degli attacchi ed il dosaggio del farmaco o farmaci assunti sono registrati su un apposito diario, in modo da poter verificare alla visita di controllo l'efficacia del trattamento e l'eventuale occorrenza di effetti collaterali.

La scelta iniziale si basa su una monoterapia preventiva. Se risulta efficace, dovrebbe protrarsi per almeno 6 mesi prima di valutarne la sospensione, consigliabile quando le crisi sono assenti o < 2 al mese da almeno due mesi. La terapia preventiva può essere ciclica oppure prolungata a 1-2 anni o più dove necessario, anche se non esistono dati controllati sull'efficacia della profilassi a lungo termine. Se una monoterapia a dosi adeguate effettuata per almeno 3 mesi non risulta efficace (riduzione delle crisi di almeno il 50 %), si è autorizzati a considerare l'opportunità di una politerapia.

Beta-bloccanti. Sono considerati da molti autori i farmaci di prima scelta nel trattamento profilattico dell'emicrania. Sono particolarmente indicati se coesistono ipertensione arteriosa o tachicardia, e controindicati in associazione con l'ergotamina o in presenza di disturbi depressivi, asma bronchiale, diabete mellito, arteriopatie periferiche; inoltre, devono essere usati con particolare cautela nei soggetti anziani.

Il dosaggio opportuno deve essere raggiunto gradualmente per minimizzare gli effetti collaterali ed anche la sospensione deve essere graduale per evitare fenomeni di rimbalzo.

La Tab. 10 riporta i principali beta-bloccanti utilizzati nella prevenzione dell'emicrania. Fra questi, quello più utilizzato ed anche l'unico a risultare efficace in studi clinici controllati, è il propranololo a dosaggio compreso tra 80-160 mg.

Calcioantagonisti. Fra gli antagonisti dei canali L del Ca^{2+}, la cinnarizina, la flunarizina e il verapamil sono considerati quelli più efficaci nel trattamento preventivo dell'emicrania.

Tabella 10. Beta-bloccanti utilizzati nella prevenzione dell'Emicrania.

Principio attivo	Dose giornaliera consigliata
Propranololo	40-240 mg; capsule a lento rilascio da 80 mg
Metoprololo	100-200 mg
Atenololo	50-100 mg
Nadololo	40-240 mg
Timololo	10-20 mg

Flunarizina. (cicli di 20-25 giorni al mese di 5-10 mg/die in monodose serale) e *Cinnarizina* (75-150 mg/die), sono considerati farmaci di prima scelta in presenza di ansia ed insonnia, ma controindicati in caso di obesità, disturbi depressivi (anche anamnestici) e soprattutto parkinsonismi, considerando che l'uso cronico di flunarizina o cinnarizina nell'anziano può favorirne addirittura l'insorgenza.

Verapamil. (160-320 mg/die, anche in formulazioni a lento rilascio da 120 e 240 mg). È considerato un farmaco di seconda scelta ma particolarmente utile se coesistono ipertensione e tachicardia o depressione, non essendo in questi casi controindicato. Non dev'essere associato a beta-bloccanti.

Amitriptilina (25-100 mg/die). È un antidepressivo dotato di una certa azione sedativa che agisce attraverso una varietà di meccanismi: 1) inibizione della ricaptazione della noradrenalina (NA) ed in grado minore, anche della 5-HT; 2) blocco di canali ionici (Na^+, K^+ e Ca^{2+}), tale da produrre un'anestesia da contatto addirittura più potente di quella della bupivacaina; 3) blocco di recettori (α2-adrenergici, ACh nicotinici e muscarinici, NMDA, $GABA_B$ ed H1 istaminergici). È da considerare come farmaco di prima scelta nella cura della depressione ansiosa con insonnia e nella cefalea di tipo tensivo (Oguzhanoglu et al., 1999), ed è preferibilmente usato in monodose serale.

I dosaggi consigliati vanno raggiunti iniziando con 10 mg p.o, per minimizzare gli effetti collaterali (specie anticolinergici), che generalmente si attenuano e scompaiono entro alcuni giorni. L'amitriptilina può essere eventualmente associata con beta-bloccanti e calcioantagonisti, anche se è meglio evitare associazioni, ed è controindicata in presenza di cardiopatie, disturbi del ritmo cardiaco, ipertrofia prostatica e glaucoma. Altrettanto utili possono dimostrarsi anche altri antidepressivi triciclici come ad es. la nortriptilina (25-100 mg/die), utilizzabile nei soggetti che presentano una buona risposta all'amitriptilina ma ne riportano eccessivi effetti collaterali.

Antiepilettici (AED). Fra i numerosi AED disponibili sono risultati efficaci nella prevenzione dell'emicrania il valproato sodico ed il topiramato.

Valproato sodico (500-1500 mg/die). Utilizzato nei soggetti resistenti ai trattamenti tradizionali o che presentano una tendenza all'evoluzione verso una cefalea cronica quotidiana, è controindicato nei soggetti con diatesi emorragica, epatopatie o storia familiare positiva per epatopatie da farmaci e nelle femmine in età feconda (rischio teratogenetico).

Nei primi mesi di terapia vanno controllati gli enzimi epato-pancreatici, l'ammoniemia, l'emocromo, la coagulazione ematica e i tassi plasmatici del farmaco.

Topiramato (100 mg/die). Approvato con questa indicazione dapprima dalla FDA (USA), e più recentemente anche in Italia, richiede un raggiungimento molto graduale del pieno dosaggio (100 mg p.o./die) partendo da 25 mg ed aggiungendo 25 mg ogni 7 giorni.

Nel 54% dei soggetti emicranici tale trattamento determinerebbe una riduzione della frequenza degli attacchi superiore al 50%. I principali effetti collaterali sono rappresentati da parestesie, nausea, iporessia, calo ponderale, astenia e depressione.

Pizotifene (0,5 mg p.o. x3/die). Questo antagonista anti-5HT2 è utilizzato da molti anni nella terapia preventiva dell'emicrania. Attualmente viene riservato a casi selezionati, resistenti alle altre terapie preventive, e non deve essere utilizzato negli obesi per la sua azione oressizzante.

Altre terapie e nuovi farmaci – L'emicrania catameniale è spesso difficile da fronteggiare con le terapie convenzionali. Sono stati proposti vari regimi di microprofilassi, in cui uno di questi farmaci è assunto per os due giorni prima dell'inizio previsto del ciclo: diidroergotamina a lento rilascio (5 mg × 2 /die); naprossene sodico (550 mg × 2/die); sumatriptan (50 mg x 2 /die); frovatriptan (2,5 mg x 2 /die).

Fra gli approcci "naturali", mancano sufficienti evidenze meta-analitiche circa l'effetto preventivo attribuito agli estratti vegetali di farfaraccio (*butterbur*), di crisantemo (*feverfew*) e di Ginko Biloba, mentre per l'agopuntura l'agopuntura sono oggi disponibili evidenze d'efficacia (Alecrim-Andrade et al., 2008, Schiapparelli et al., 2010). Il trattamento con botulinotossina si è rivelato efficace nel trattamento dell'emicrania cronica (Mauskop, 2011) ed il suo utilizzo, per questa indicazione, ha ottenuto l'autorizzazione ministeriale in Italia dal 2013.

Nuovi farmaci. I più promettenti sono gli antagonisti recettoriali CGRP sintetici (olcegepant) e monoclonali (erenumab), in fase di approvazione.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Epidemiologia

In passato denominata anche cefalea da contrazione muscolare, muscolo-tensiva o tensiva, psicomiogenica o psicogena o da stress, la cefalea di tipo tensivo (TTH, *Tension-Type Headache*) è la varietà di cefalea primaria di gran lunga più comune, con un rapporto M:F= 2,6:1 (Bendtsen e Jensen, 2006).

Comunemente considerata come una cefalea "normale" rispetto all'emicrania, ma percepita come cefalea più grave, la sua maggiore prevalenza comporta costi sociali diretti (ricorso a servizi medici e uso di farmaci) ed indiretti (ridotta produttività, ridotte relazioni) assai più elevati rispetto alla cefalea emicranica.

L'ICHD-3 suddivide la TTH in tre forme, in funzione della frequenza e distribuzione degli episodi e del loro impatto più o meno disabilitante sulla vita dell'individuo: *episodica infrequente*, *episodica frequente*, *cronica* (Tab. 1). Dalla TTH cronica va differenziata la "*new daily persistent headache*", cefalea ad andamento cronico quotidiano "*de novo"*, già riconosciuta come forma a sé stante dall'ICHD-II, che dal momento dell'esordio perdura per almeno 3 giorni senza remissioni, si prolunga per oltre 3 mesi e presenta una scarsissima risposta ai trattamenti.

Distinguendo le diverse forme di TTH sono divenuti più omogenei i dati della letteratura relativi alla prevalenza *lifetime* globale (89 %), per alcuni giorni al mese (18-37%), per almeno un giorno alla settimana (25%), forma cronica (2-3%).

Eziopatogenesi

Il concetto di cefalea tensiva o muscolo-tensiva è nata in passato dall'idea che il dolore occipito-nucale a fascia o diffuso allo scalp dipendesse da un'accumulo di metaboliti algogeni nei muscoli del capo e del collo mantenuti a lungo involontariamente contratti per motivi occupazionali o psichici (ansia e depressione). Quest'ipotesi, risultata peraltro in disaccordo con profili di personalità sostanzialmente normali nelle forme cefalalgiche episodiche, si appoggiava soprattutto sulla maggior prevalenza di una sintomatologia ansioso-depressiva nelle forme dolorose croniche (stimata attorno al 18% rispetto all'8% della popolazione generale senza disturbi dolorosi cronici), dato di per sé interpretabile in senso bidirezionale.

Tale dato e la relativa incertezza sulla genesi del dolore muscolare hanno rallentato la comprensione della patogenesi della TTH, nonostante sia la cefalea primaria più frequente in assoluto.

Oggi si ritiene che, accanto ad un indiscutibile interessamento della muscolatura pericranica, un ruolo non meno importante sia svolto anche dal SNC, specie nelle forme croniche, fermo restando che rimane ancora da stabilire quale peso abbiano i fattori periferici e centrali e quali relazioni intercorrano fra loro, compito non semplice anche per la non infrequente commistione con forme di altro tipo, vascolari o da abuso farmacologico.

A causa di tali incertezze fisiopatogenetiche, la "cefalea tensiva" è stata prudenzialmente e provvisoriamente ridefinita come "cefalea di tipo tensivo".

Fattori periferici – Comprendono fenomeni muscolari e di sensibilizzazione secondaria delle terminazioni nocicettive intramuscolari determinati da eccessivo e prolungato esercizio, specie in condizioni di sforzo isometrico antigravitario eccessivamente protratto.

Le conseguenti modificazioni funzionali e metaboliche a cui le miofibre extra e intrafusali vanno incontro attivano i recettori algogeni muscolari e miofasciali e determinano sensazioni di affaticamento associate a diffusa dolenzia e dolorabilità muscolare profonda.

Componente muscolo-scheletrica extrafusale. Esistono numerose evidenze che sforzi isometrici anche modesti di certi muscoli antigravitari (cingolo scapolare, collo) possono tradursi in fatica e dolenzia se si prolungano eccessivamente senza intervalli di riposo di qualche minuto. Infatti, in queste condizioni il reclutamento delle unità motorie tende a rimanere confinato alle unità di tipo I inizialmente attivate (principio di Henneman) senza ritmica alternanza con le altre unità non affaticate.

Questo fenomeno (noto come "effetto Cenerentola", Hostens e Ramon, 2005) è tipico di certi muscoli particolarmente dotati di unità motorie tipo I come quelli del collo e del capo (trapezio, temporale, massetere, etc.), ove alla lunga si forma un accumulo extracellulare di H^+ (ac. lattico), K+ ed ATP tale da attivare i nocicettori C interstiziali e perivascolari, processo potenziato dalla concomitante liberazione di neuropeptidi (SP, bradichinina) e altre sostanze algogene (5-HT, prostaglandina E2, neurotrofine come l'NGF, interleuchine, etc.; Mense, 2009).

Componente muscolo-scheletrica intrafusale. La continua attivazione dei fusi neuromuscolari in condizioni statiche facilita un persistente accumulo intrafusale di K^+ e degli altri metaboliti algogeni (H^+, ATP etc.), il cui allontanamento circolatorio è ostacolato dalla capsula connettivale e della barriera sangue-nervo di cui i fusi sono dotati, specie in condizioni di pre-ischemia.

L'attivazione delle terminazioni nocicettive intrafusali Aδ (gruppo III) e C (gruppo IV), rivelata da un dolore profondo inizialmente localizzato, a sua volta tende ad attivare i gamma e beta motoneuroni che innervano sia le miofibre intrafusali ed immediatamente extrafusali del fuso attivo, sia quelle di altri fusi dello stesso muscolo e di altri muscoli dello stesso gruppo, favorendo in tal modo la diffusione a distanza del processo algico.

Sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive muscolari. È localmente innescata dalle varie sostanze algogene e pro-algogene liberate al tessuto extra ed intrafusale, la cui interazione tende a modificare il tipo di risposta dei canali ionici delle terminazioni nocicettive ed a variarne l'espressione, reclutando inoltre assoni in precedenza silenti. Questa sensibilizzazione periferica si associa ad una sensibilizzazione centrale dei neuroni trigemino-talamici del nVc contribuendo all'instaurarsi dei fenomeni di iperalgesia ed allodinia diffuse che caratterizzano l'ingresso nella fase del dolore muscolare cronico.

Fattori centrali – Assumono un ruolo di crescente rilievo nella trasformazione di una TTH da forma episo-

dica a forma cronica. Infatti, mentre i soggetti con forme episodiche presentano una soglia dolorosa pressoria, elettrica e termica normale, quelli affetti da forme croniche dimostrano una *soglia ridotta*.

L'iperalgesia è documentabile sia a livello cutaneo, sia a livello muscolare e si osserva non solo nella regione del capo, ma anche in molte altre regioni extracraniche, ove assume un carattere diffuso. Ciò non è spiegabile con una sensibilizzazione generalizzata dei nocicettori periferici, ma solo con una sensibilizzazione dei neuroni nocicettivi trigemino-talamici (nVc) e molto probabilmente anche dei neuroni talamici e delle ultime stazioni sopraspinali (insula, corteccia limbica).

Questa seconda ipotesi è sostenuta anche da evidenze RM-VBM *(Voxel Based Morphometry)* che documentano la presenza di modificazioni volumetriche statisticamente significative di queste strutture nei soggetti affetti da TTH cronica (Schmidt-Wilcke et al., 2005) o da disfunzioni temporo-mandibolari (Younger et al., 2010).

Nella maggior parte dei soggetti, l'evoluzione da una forma episodica ad una cronica sarebbe normalmente contrastata dalla simultanea attivazione del sistema di controllo endogeno a meno che la coesistenza di un abnorme assetto psicoaffettivo non si ripercuota negativamente sul tono e mantenga costantemente attivi i nocicettori muscolari fino all'instaurarsi di un'iperalgesia e di un'allodinia secondarie capaci di automantenersi ben oltre la cessazione del fattore scatenante primitivo.

Il riscontro di una maggior frequenza di depressione nella TTH cronica non attesta di per sé il ruolo determinante del disturbo psichico, ma ne sottolinea comunque l'importanza come fattore concausale capace di amplificare ogni tipo di percezione dolorosa, reale o immaginaria che sia (Boettger et al, 2010; Terhaar et al, 2010), e spiega anche l'indiscussa efficacia ed utilità di farmaci ad azione antidepressiva come l'amitriptilina.

Manifestazioni cliniche

La TTH inizia spesso nell'adolescenza o nell'età giovanile con una età media di esordio di 30,6 anni, non infrequentemente in concomitanza con difficoltà di adattamento ambientale, e la sua prevalenza è massima attorno ai 35-50 anni, per declinare successivamente. Vi sono molti fattori esterni in grado di scatenare ed influenzare il dolore, in particolare la tensione emotiva e l'impegno sostenuto in lavori di precisione che richiedono il mantenimento prolungato di posture antigravitarie statiche.

Questo tipo di cefalea viene talora considerata una patologia occupazionale di alcune categorie di lavoratori sedentari (artigiani, conducenti e manovratori, addetti a lavori ripetitivi di precisione etc.), ma i dati epidemiologici a sostegno di tale osservazione sono scarsi.

Il dolore è di grado lieve/medio, gravativo o costrittivo, mai pulsante o aggravato dalle usuali attività fisiche (caratteristiche tipiche dell'emicrania) ed ha una localizzazione diffusa, spesso con prevalenza nucale o frontale solitamente bilaterale nel 75- 90 % dei soggetti.

Gli episodi possono manifestarsi in qualsiasi ora del giorno, ma più spesso alla mattina, recedendo usualmente alla sera senza perturbare il sonno, solitamente fattore risolutivo, e non sono accompagnati da altri fenomeni di rilievo, a parte un'inappetenza piuttosto frequente nel sesso femminile.

La durata del singolo episodio di TTH può ampiamente variare da 30 minuti a 7 giorni, ma abitualmente è di alcune ore. A differenza dell'emicrania, la TTH non migliora durante la gravidanza, e non sembra negativamente influenzata dal ciclo mestruale.

Dolorabilità muscolare diffusa e circoscritta – Il riscontro di una dolorabilità palpatoria diffusa dei muscoli pericranici è molto frequente. Per tale ragione, l'ICHD-II distingue per ciascuna forma due varianti di cui una "associata a dolorabilità dei muscoli pericranici", e l'altra "non associata a dolorabilità dei muscoli pericranici". I criteri di valutazione si basano sulla palpazione manuale, che in mani esperte correla con l'algometria a pressione, mentre l'EMG risulta scarsamente utile. In tal modo è possibile apprezzare l'esistenza di due tipi di punti muscolari dolenti e dolorabili

Tender points*.* Sono punti dolorabili più sensibili di altri alla pressione e di consistenza normale, localizzati sia nei muscoli che nei tessuti molli circostanti (inserzioni tendineo-ligamentose, tessuto sottocutaneo ed adiposo), riscontrabili non solo nella cefalea di tipo tensivo, ma anche in altre affezioni quali la fibromialgia, la sindrome da fatica cronica, la polimialgia reumatica e varie miopatie infiammatorie (dermatomiosite, polimiosite).

Trigger Points[1]. Sono piccoli noduli muscolari intensamente dolorabili, la cui digitopressione scatena in maniera ben riproducibile un'immediata contrazione muscolare riflessa locale (*twitch* mediato da assoni Aα, gruppo Ia) accompagnata da un intenso dolore acuto locale e da dolore riferito ad un'area secondaria adiacente, di entità tale da far sobbalzare il soggetto.

La palpazione superficiale permette di localizzare i *trigger point* in corrispondenza di una banda di miofibre tese, accorciate e di consistenza aumentata rispetto alle altre circostanti *(taut band).*

L'insieme di tali reperti (*trigger point, taut band,* area dolorosa secondaria e *twitch* involontario scatena-

[7] *Trigger* (grilletto, innesco) in questo caso definisce "punti" muscolari profondi, mentre nelle nevralgie craniali (trigeminale, glossofaringea) definisce "aree" o zone superficiali cutanee o mucose.

to dalla digitopressione) depongono per una sindrome miofasciale riguardante uno o più muscoli del collo o del capo.

Fattori concausali – Nella TTH si possono identificare, più facilmente che in altre forme di cefalea, possibili concause, la cui identificazione può rivelarsi molto utile per migliorare la terapia e la prevenzione del disturbo

Disfunzione oro-mandibolare. Nota anche come disfunzione o sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare, viene evidenziata dall'esame della masticazione e dell'occlusione dentaria, e si associa frequentemente a spiccata dolorabilità dei muscoli masticatori o dell'articolazione temporo-mandibolare di uno o entrambi i lati. Talvolta il quadro può arricchirsi di disturbi uditivi quali ad es. un'ipoacusia con sensazioni di ovattamento acustico (per occlusione tubarica durante la masticazione), sensazioni vertiginose transitore e bruciore naso-faringeo, sintomi che nell'insieme configurano la *sindrome di Costen*.

Disturbi psichici. Comprendono l'ansia e le manifestazioni da stress psicosociale, la depressione ed i fenomeni di cefalea come "allucinazione cenestesica o idea ossessiva". La cefalea che insorge in queste circostanze, in precedenza denominata cefalea psicogena o di conversione, si diversifica dalle altre forme di TTH per la scarsa intensità del dolore, la localizzazione riferita prevalentemente al vertice, la qualità spesso urente del dolore e talora la scarsa partecipazione emotiva dimostrata nei confronti del proprio disturbo. L'insieme di tali elementi rispetta i criteri del DSM-IV per la diagnosi di disturbo somatoforme.

Fatica muscolare. Può avere importanza nella genesi di una TTH qualora essa sia strettamente correlata al mantenimento prolungato di posture insolite ed a sforzi muscolari anche modesti ma protratti, non intervallati da momenti di riposo.

Abuso di analgesici. I farmaci antidolorifici assunti in quantità elevate e per periodi prolungati possono favorire la traformazione di una TTH episodica frequente in una cefalea subcontinua o cronica.

Diagnosi

Si basa prevalentemente sulle notizie anamnestiche e sulle caratteristiche cliniche, che devono soddisfare i criteri esposti nelle Tab. 11. Non richiede esami strumentali, a meno che non sorga il sospetto di una cefalea secondaria.

Terapia

Prima di intraprendere qualunque trattamento sintomatico o preventivo occorre prendere in considerazione e tentare di eliminare i numerosi fattori predisponenti o scatenanti il dolore. Questo approccio è difficile nella maggior parte dei casi, poiché questi fattori, quand'anche siano stati identificati, risultano raramente correggibili, essendo spesso intimamente legati alla struttura di personalità o al tipo di occupazione svolta dal soggetto, non facilmente riorganizzabile su basi più razionali e meno stressanti. In ogni caso sono da consigliare intervalli di riposo e svolgimento di un'attività fisica parallela con sufficiente assiduità.

Eventuali disturbi psichici concomitanti di rilievo, quali ansia o depressione, meritano un trattamento

Tabella 11. Criteri diagnostici della Cefalea di tipo Tensivo (ICHD-3)

Episodica infrequente
A. Almeno 10 episodi che si verificano in media < 1 giorno al mese (< 12 giorni all'anno) che soddisfino i criteri B-D B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni C. Presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non aggravata dalla attività fisica di routine come camminare o salire le scale D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni 1. assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia) 1. può essere presente fotofobia o fonofobia ma non entrambe E. Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3
Episodica frequente
A. Almeno 10 episodi che si verificano in media con frequenza ≥ 1 giorno ma < 15 giorni al mese per almeno 3 mesi che soddisfino i criteri B-D B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni C. Presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non aggravata dalla attività fisica di routine come camminare o salire le scale D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni 1. assenza di nausea e vomito (può manifestarsi anoressia) 2. può essere presente fotofobia o fonofobia, ma non entrambe E. Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3
Cronica
A. La cefalea è presente > 15 giorni al mese da > 3 mesi e soddisfa i criteri B-D B. La cefalea dura ore e può essere continua C. Presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: 1. localizzazione bilaterale 2. qualità gravativo-costrittiva (non pulsante) 3. intensità lieve o media 4. non aggravata dalla attività fisica di routine come camminare o salire le scale D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni: 1. non più di uno tra i seguenti sintomi: fotofobia, fonofobia, nausea 2. assenza di nausea o vomito E. Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3

farmacologico, associando se occorre anche un supporto psicoterapeutico. Se la cefalea persiste anche dopo aver corretto i fattori predisponenti, o quando questi ultimi non sono eliminabili, può essere presa in considerazione una terapia sintomatica e/o preventiva.

Terapia sintomatica – A differenza degli attacchi di emicrania, gli episodi di TTH sono spesso d'intensità sopportabile e non richiedono alcun aiuto farmacologico. In caso di necessità e in via occasionale si possono usare comuni analgesici (paracetamolo) o i FANS (Tab. 8), isolatamente o in associazione a caffeina, evitando triptani ed oppioidi (Bendtsen et al., 2010).

Talvolta può essere utile un prudente e sporadico uso di ansiolitici benzodiazepinici, cercando di evitarne l'assunzione cronica.

Terapia preventiva – È consigliabile nelle forme episodiche con elevata frequenza di attacchi e nelle forme croniche. Si basa sull'utilizzo di alcuni farmaci ad azione antidepressiva e su alcuni approcci non farmacologici (Bentsen et al., 2010).

Amitriptilina. È il farmaco classicamente considerato più efficace. I dosaggi abitualmente utilizzati e le precauzioni relative alla somministrazione sono gli stessi indicati per la terapia preventiva dell'emicrania.

L'efficacia dell'amitriptilina nella TTH è documentata da vari studi clinici: a dosi comprese tra 50 e 75 mg determinerebbe una riduzione di oltre il 50% degli attacchi nel 60% circa dei soggetti (Lance e Curran, 1964), ma anche dosaggi più bassi, compresi tra 10 e 30 mg al giorno possono essere utili. Gli altri antidepressivi triciclici non sembrano dotati della stessa maneggevolezza ed efficacia. È stato recentemente dimostrato che l'effetto dell'amitriptilina non è riferibile tanto ad un'inibizione della ricaptazione di 5-HT, quanto alle sue altre azioni già descritte, in particolare al blocco della ricaptazione di NA (relativamente meno dose-dipendente dell'azione anestetica di contatto).

In accordo con tale ipotesi, gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) risultano inefficaci, mentre quelli non selettivi (NSSRI) come la *mirtazapina*, usata in monosomministrazione serale (15-30 mg), e la *venlafaxina* (75-150 mg/die) possono essere usati come farmaci di seconda scelta rispetto all'amitriptilina.

Terapie non farmacologiche – Il *biofeedback EMG*, tecnica d'apprendimento del controllo della tensione muscolare inconscia, risulta di documentata efficacia, mentre la terapia cognitivo-comportamentale, le *tecniche di rilassamento* (Yoga, Training autogeno di Schultz, etc.), *la terapia fisica* (massoterapia, Shiatsu, etc.), *l'agopuntura,* l'*elettrostimolazione transcutanea* (TENS), possono considerarsi utili anche se di efficacia non sufficientemente dimostrata (Bentsen et al., 2010).

Il trattamento con neurotossina botulinica iniettata nei muscoli antigravitari del collo e del capo, dopo anni di incertezze sembra aver trovato indicazione soprattutto nei soggetti affetti da forme croniche (Blumenfeld et al., 2010, cfr. Mauskop, 2011).

CEFALALGIE AUTONOMICHE TRIGEMINALI

Comprendono un gruppo di cefalee accomunate da un quadro doloroso particolarmente intenso a distribuzione strettamente unilaterale accompagnato da segni disautonomici locali molto evidenti. Comprendono la cefalea a grappolo e tre altre forme assai più rare, la hemicrania parossistica, la sindrome SUNCT e la hemicrania continua.

Cefalea a grappolo

La cefalea a grappolo (*cluster headache*) può essere considerata come la più dolorosa delle cefalee primarie, e causa di uno dei peggiori dolori che si possano sperimentare, al punto da giustificarne in Francia il soprannome di "cefalea da suicidio". Questa cefalea, descritta da Moellendorf nel 1867 come "emicrania simpatico-paralitica", ha successivamente ricevuto i più svariati appellativi in seguito a descrizioni di casi clinici sintomatologicamente accomunati da manifestazioni dolorose ed autonomiche molto simili ma variamente distribuite, dei quali venivano ogni volta colti gli aspetti più appariscenti o riferibili a singoli territori nervosi cefalici (v. Nappi e Manzoni, 2005), fra cui eritroprosopalgia (Bing), nevralgia ciliare, nevralgia del n. nasale (Charlin), eritromelagia del capo, nevralgia petrosa (Gardner), nevralgia Vidiana, emicrania angioparalitica e cefalea istaminica d Horton (Horton et al., 1939), definizione che per anni s'impose generando non poca confusione nei confronti della cefalea da arterite gigantocellulare, descritta dallo stesso Horton come "arterite temporale".

La rara nevralgia sfenopalatina di Sluder, da molti considerata nient'altro che una cefalea a grappolo, da alcuni Autori viene mantenuta come forma a parte.

Fu infine Kunkle (Kunkle et al, 1952, Kunkle, 1982) a porre fine a questa ridda di nomi e sindromi identificandone il vero denominatore comune, cioè il fitto raggruppamento di crisi ricorrenti in periodi temporali generalmente ben circoscritti (circa 1-2 mesi) fra loro separati da periodi di normalità, definiti *cluster periods* (grappoli), criterio poi universalmente accettato nella definizione "*cluster headache*".

Tabella 12. Criteri diagnostici della Cefalea a Grappolo (ICHD-3).

A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. Dolore di intensità forte o molto forte unilaterale in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)
C. La cefalea è associata ad almeno uno dei seguenti sintomi o segni:
   1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione ipsilaterali
   2. ostruzione nasale e/o rinorrea ipsilaterali
   3. edema palpebrale ipsilaterale
   4. sudorazione facciale e frontale ipsilaterale
   5. miosi e/o ptosi ipsilaterale
   6. irrequietezza o agitazione
D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno
E. Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3

I criteri ICHS-3 per la diagnosi di cefalea a grappolo sono riportati nella Tab. 12, ove essa appare inclusa nel gruppo delle cefalee autonomico-trigeminali, accomunate dalla presenza - accanto al dolore - di sintomi autonomici craniali.

Epidemiologia

Nella popolazione italiana di età >14 anni, la prevalenza media *lifetime* è pari a 279:100.000 (M:F= 1,49), l'incidenza a 2,5:100.000 (Torelli et al., 2005; Manzoni e Stovner, 2010b).

Nel maschio, l'età d'esordio presenta un unico picco di maggiore frequenza attorno ai 30 anni, mentre nella femmina se ne osservano due (seconda e sesta decade).

L'85% dei soggetti è fumatore. L'elevata incidenza di ulcera peptica, in passato correlata ad un presunto abuso alcolico, non è attualmente confermata.

Sebbene in passato la cefalea a grappolo non sia stata considerata un'affezione ereditaria, studi recenti dimostrano un rischio 14 volte superiore al previsto nei parenti di primo grado dei soggetti affetti, con concordanza del 100% nei gemelli omozigoti. Alcuni autori (Russel, 1997) ritengono che un gene autosomico dominante possa svolgere un ruolo nell'ereditarietà della cefalea a grappolo, per lo meno in alcune famiglie.

Infine, non poche speculazioni sono state fatte sul significato della cosiddetta *facies leonina* riconoscibile in alcuni soggetti per via di una cute del viso spessa, a buccia d'arancio e con rughe profonde, di un naso corto con base d'impianto larga, zigomi marcati e volto squadrato, oggi considerate solo osservazioni aneddotiche, anche se nella femmina un certo aspetto mascolino del volto non è infrequente.

Fisiopatogenesi

Nonostante i notevoli progressi tecnologici avvenuti negli ultimi anni, le cause ed i meccanismi della cefalea a grappolo rimangono ancora abbastanza sfuggenti, e soprattutto non esiste un modello unitario che spieghi in maniera soddisfacente l'insieme dei vari elementi semeiotico-clinici osservabili.

I principali aspetti clinici da tenere in considerazione per una possibile interpretazione patogenetica sono: a) la distribuzione strettamente unilaterale con prevalente localizzazione del dolore nel territorio di V1 (branca oftalmica del V), b) i fenomeni disautonomici associati al dolore e c) la periodica e regolare presentazione nel tempo degli attacchi e dei periodi attivi.

Dolore – È generalmente localizzato a livello oculare, retro-orbitario e temporale, ovvero nel territorio di V1. A differenza di quello delle altre cefalee primarie, raggiunge l'acme più rapidamente, è molto più intenso e si manifesta con sensazioni urenti-lancinanti continue o subcontinue, senza chiaro carattere pulsante, che spesso impediscono al soggetto di stare fermo o sdraiato. Lo studio delle modificazioni bioumorali che si verificano durante l'attacco ha dimostrato un netto aumento della concentrazione dei neuropeptidi vasoattivi nel sangue venoso della giugulare esterna ipsilaterale al dolore.

In particolare, è stato osservato che: 1) la concentrazione plasmatica di CGRP aumenta durante l'attacco e si normalizza in concomitanza con la remissione del dolore indotta da inalazione di ossigeno puro o da sumatriptan s.c., deponendo per una massiva attivazione del sistema trigemino-vascolare; 2) la concentrazione di VIP aumenta durante l'attacco, indicando un'attivazione del sistema parasimpatico perivascolare con coliberazione di potenti vasodilatatori (specie NO) e 3) la concentrazione di NPY non si modifica apprezzabilmente, permettendo di escludere una coattivazione del simpatico perivascolare.

Sintomi autonomici – Sono in parte attribuiti ad un'iperfunzione parasimpatica e in parte ad un'ipofunzione simpatica, ma non è chiaro quale sia il meccanismo che causa entrambe.

Versante parasimpatico. Il contemporaneo aumento plasmatico di CGRP e VIP indica una coattivazione dei riflessi trigemino-vascolare e trigemino-autonomico, quest'ultimo possibilmente responsabile della lacrimazione, della sudorazione frontale e della rinorrea che si manifestano durante l'attacco.

Versante simpatico. La frequente coesistenza di una sindrome oculo-simpatica deficitaria di Bernard-Horner con arrossamento cutaneo ed iniezione congiuntivale ipsilaterale al dolore è generalmente attribuita ad una sofferenza transitoria degli assoni simpatici perivascolari causata da trazione meccanica per vasodilatazione ed edema della parete della carotide interna e dei suoi rami, anche se non si può escludere un'ipofunzione del centro simpatico ipotalamico.

In conclusione, l'insieme dei dati disponibili permette di concludere che l'attacco di cefalea a grappolo

coincide con un'abnorme attivazione del parasimpatico perivascolare e del sistema trigemino-vascolare, e che i disturbi autonomici, siano essi di origine parasimpatica o simpatica, sono entrambi conseguenza di un'abnorme attivazione trigemino-vascolare.

Ipotesi periferica sulla genesi della cefalea a grappolo – In passato, è stata avanzata un'ipotesi "periferica" incentrata sul seno cavernoso, punto di incontro tra carotide interna ed assoni trigeminali, simpatici e parasimpatici, secondo cui le manifestazioni dolorose ed i sintomi autonomici associati sarebbero causati da un processo infiammatorio locale o vasculitico capace di spiegarne la simultanea comparsa ipsilaterale.

Tale interpretazione patogenetica, benché suggestiva, non chiarisce però la ricorrenza periodica della sintomatologia e gli intervalli liberi talora anche molto lunghi peculiari della cefalea a grappolo.

Ipotesi centrale sulla genesi della cefalea a grappolo – Il possibile coinvolgimento dell'ipotalamo nella genesi della cefalea a grappolo è stato suggerito alla fine degli anni '70 dal rilievo di livelli di testosterone ridotti e di una riposta al TRH diminuita solo durante il periodo *cluster*.

Evidenze neuroendocrine. Ulteriore sostegno all'ipotesi centrale è stato fornito dall'osservazione nei soggetti affetti da CH di una perdita del ritmo circadiano del cortisolo, della melatonina, della prolattina e di altri ormoni, regolato e sincronizzato al ciclo nictemerale dal nucleo ipotalamico soprachiasmatico quale principale *pacemaker* e da altri nuclei ad esso interconnessi (paraventricolare per la secrezione di melatonina; paraventricolare e ventrolaterale posteriore).

Evidenze elettrofisiologiche. L'ipotesi di una disfunzione del SNC è stata anche suggerita dalla ridotta efficacia degli stimoli soppressori sulla componente R2 del *blink reflex*, compatibile con una sensibilizzazione del nVc ipsilaterale al dolore ed un aumento delle afferenze nocicettive ascendenti mediato da CGRP ed SP o da un'iporeattività bilaterale dei nuclei reticolari per diminuzione del tono oppioide centrale.

Altre evidenze riguardano una disfunzione del sistema endogeno di controllo inibitorio diffuso del dolore (DNIC) sui neuroni nocicettivi trigeminali ed una maggior eccitabilità di questi ultimi, con compromissione di varie funzioni integrative.

Evidenze per neuroimmagini. Nei soggetti affetti da cefalea a grappolo cronica, la PET e successivamente la fMRI effettuate nel corso dell'attacco hanno dimostrato un'attivazione di aree cerebrali appartenenti al cosiddetto *pain network*, cioè il complesso sistema centrale di percezione del dolore: la corteccia anteriore del giro del cingolo (centro emotivo-affettivo di qualunque tipo di dolore), la corteccia prefrontale, l'insula, il nucleo VP del talamo ed i nuclei striatali, possibilmente coinvolti nella compulsione al movimento che caratterizza gli attacchi di questo tipo di cefalea.

L'aspetto di maggiore interesse emerso dagli studi PET è rappresentato dall'attivazione di un'area ipotalamica postero-inferiore localizzata alla base del terzo ventricolo e ipsilaterale al dolore, fenomeno mai osservato in studi analoghi condotti in soggetti affetti da altri tipi di cefalea.

Il dato è stato ulteriormente arricchito dal riscontro RM di alterazioni strutturali persistenti nelle stesse aree, anche se la loro reversibilità è finora rimasta indefinita a causa della ricorrenza episodica delle crisi.

Il coinvolgimento selettivo e specifico di nuclei ipotalamici coinvolti nel controllo del ritmo circadiano in concomitanza degli attacchi si presta a spiegare sia la ricorrenza periodica della cefalea a grappolo, sia le alterazioni neuroendocrine coesistenti.

Nell'insieme, le evidenze attestanti l'inequivocabile coinvolgimento dell'ipotalamo postero-inferiore come *primum movens* delle cefalee primarie con segni autonomici hanno motivato l'introduzione ed il successo della stimolazione cerebrale profonda (DBS) nella terapia della CH e di altre forme strettamente analoghe.

Manifestazioni cliniche

I criteri diagnostici per la cefalea a grappolo sono riportati nella Tab. 12.

Si distinguono una *forma episodica* (almeno 2 periodi attivi della durata da 7 giorni a 1 anno, separati da un periodo libero da dolore di almeno 1 mese) e una *forma cronica* (attacchi presenti da più di un anno senza remissione o con remissioni di durata inferiore a 1 mese).

Forma episodica – È quella di gran lunga più frequente (90% dei casi). Si presenta con un numero di attacchi compreso tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno (più frequentemente 1-3 attacchi al giorno) per un periodo di tempo definito (per lo più 1-2 mesi), seguito da remissioni in genere di lunga durata (mesi o anni).

La frequenza dei grappoli è molto variabile; nelle fasi iniziali della malattia sono usualmente 1-2 all'anno, spesso con cadenza stagionale. Dopo alcuni anni la periodicità tende a diventare meno definita.

L'accorciamento progressivo dei periodi di remissione può essere indicativo della trasformazione verso una cefalea a grappolo cronica, in cui scompaiono i periodi di remissione (5% degli individui affetti). Nel 5% dei casi la cefalea a grappolo è cronica *ab initio*.

Il singolo attacco è di breve durata, in media circa 30-60 minuti, e talora insorge ad orari fissi più spesso nelle ore notturne o nel primo pomeriggio. L'attacco notturno tende a presentarsi circa un'ora e mezza dopo l'addormentamento ed è correlato con il sonno REM.

In una certa percentuale di soggetti (fino al 20%) è anche possibile che un attacco sia preceduto da un'aura visiva simile a quella emicranica (Rozen, 2011).

Il dolore è estremamente intenso, solitamente riferito come il dolore più violento mai sperimentato nella vita: durante l'attacco il soggetto è notevolmente irrequieto e caratteristicamente lo affronta in piedi, camminando o appoggiando il capo contro una parete.

Il dolore ha una distribuzione rigorosamente unilaterale, inizia frequentemente in sede retro-oculare, è rapidamente ingravescente con diffusione periorbitaria fino ad estendersi a fascia in regione temporo-auricolare o mascellare, ove può coinvolgere l'arcata dentaria superiore ed essere confuso con un'odontalgia.

Insolita è la localizzazione occipitale con possibile diffusione alla regione cervicale o temporale. Raramente il dolore si trasferisce al lato opposto in cluster successivi (15%), o, più raramente ancora, nel corso dello stesso cluster (5%).

Il dolore raggiunge l'acme molto rapidamente, termina in maniera piuttosto brusca e si accompagna a fenomeni disautonomici ipsilaterali da ipofunzione simpatica ed iperfunzione parasimpatica, comprendenti miosi, restringimento della rima palpebrale, edema palpebrale, vasodilatazione congiuntivale e cutanea, lacrimazione, ostruzione della narice ipsilaterale per edema della mucosa e talora, al termine dell'attacco, rinorrea.

Nel 10% circa dei casi, una sindrome di Bernard-Horner parziale, con ptosi palpebrale e soprattutto lieve miosi, permane anche nei periodi intercritici, durante tutto il grappolo e, in alcuni casi, anche nelle fasi di remissione del disturbo. Il 3% circa dei soggetti con cefalea a grappolo non presenta fenomeni autonomici: in tal caso la diagnosi richiede particolare cautela.

Tra i nuovi criteri definiti dall'ultima classificazione ICHD-3, la diagnosi di cefalea a grappolo è possibile anche in assenza di segni autonomici quando attacchi tipici si associano ad importante agitazione psicomotoria. In alcuni casi possono essere osservate manifestazioni autonomiche sistemiche, quali bradicardia, talora così grave da indurre una sincope, ipertensione ed aumento della secrezione gastrica.

Altri sintomi d'accompagnamento non rari sono la nausea e la foto e fonofobia, anche se la loro presenza non è richiesta come criterio diagnostico, a differenza dell'emicrania senz'aura.

Nella femmina, generalmente gli attacchi sono in media più brevi ed i sintomi associati autonomici locali meno evidenti, mentre la nausea, il vomito e la foto e fonofobia sono più frequenti.

Durante il *cluster*, le crisi tendono a presentarsi ad ore fisse (subito dopo i pasti, durante la notte) e ad essere scatenate dall'assunzione di quantità anche modeste di vino o altri alcolici, oltre che da farmaci coronarodilatatori donatori di nitrossido come la nitroglicerina ed i suoi analoghi.

Diagnosi differenziale

La forma tipica della cefalea a grappolo è inconfondibile. Nei casi atipici la diagnosi differenziale si pone nei confronti delle cefalee secondarie o verso altre forme di cefalea primaria, in particolare l'emicrania senz'aura, la nevralgia trigeminale e le altre cefalee autonomiche trigeminali.

Nella maggior parte dei casi l'anamnesi e l'esame neurologico sono in grado di evidenziare caratteristiche distintive che consentono di differenziare agevolmente la cefalea a grappolo da una cefalea secondaria, ove abitualmente mancano la periodicità stereotipata e l'alternanza fra periodi *cluster* e periodi di remissione.

Tuttavia, sono descritti rari casi di cefalea a grappolo tipica secondari a patologia intracranica o dei seni paranasali, e ciò giustifica l'effettuazione di una RM encefalica in tutti i soggetti che ne sono affetti.

Gli attacchi di emicrania molto frequenti possono porre problemi di diagnosi differenziale, ma si differenziano da quelli della cefalea a grappolo per la maggiore durata (4-72 ore), la minore evidenza dei segni autonomici locali e l'assenza di una tipica periodicità.

La nevralgia trigeminale si differenzia per la presenza di parossismi dolorosi subentranti di brevissima durata (pochi secondi) a carattere folgorante o lancinante, ben localizzati nell'area di distribuzione di una o più branche del V, evocabili da aree *trigger* cutaneo-mucose, caratteristica assente nella cefalea a grappolo.

Questi ed altri elementi sono spesso trascurati nella pratica medica ed odontoiatrica, e ciò comporta il rischio che una cefalea a grappolo sia facilmente confusa con una nevralgia trigeminale, termine molto spesso usato impropriamente come ombrello per qualunque tipo di dolore cranio-facciale.

La diagnosi differenziale più ardua è quella fra cefalea a grappolo ed altre forme di cefalee autonomiche trigeminali, in particolare la hemicrania parossistica cronica ed episodica e la sindrome SUNCT (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform pain with Conjunctival injection and Tearing*, v. oltre). Tali sindromi, tuttavia, sono talmente infrequenti da costituire un problema diagnostico eccezionale. La Tab. 13 riporta le principali caratteristiche differenziali riguardanti l'evoluzione temporale del dolore, i sintomi associati e la diversa risposta all'indometacina.

Terapia

Comprende consigli generali al paziente, terapia dell'attacco, terapia preventiva e terapia delle forme farmacoresistenti.

Tabella 13. Diagnosi differenziale fra cefalea a grappolo, hemicrania parossistica e SUNCT.

	Cefalea a grappolo	Hemicrania parossistica	SUNCT
Epidemiologia			
- Rapporto M:F	3:1	1:3	4:1
- Prevalenza	0,3%	0,02%	rarissima
- Età d'esordio	28-30 anni	20-40 anni	40-50 anni
Dolore			
- Qualità	Urente, pulsante	Urente	Pulsante o trafittivo
- Intensità	Molto forte	Forte	Moderato o forte
- Localizzazione	Orbitaria, temporale	Orbitario, temporale	Orbitario, temporale
- Durata attacco	15-180 min	2-45 min	5-240 sec
- Frequenza attacchi	1-8 al giorno	1-40 al giorno	3-200 al giorno
Sintomi autonomici	++	++	+
Ritmicità circadiana	+	-	-
Scatenata da alcool	++	+	-
Risposta all'indometacina	-	+++	-

Consigli generali al paziente – Durante tutto il "grappolo" è opportuno evitare l'assunzione di alcol anche in minime quantità. Altitudini superiori ai 1500 metri possono facilitare l'insorgenza degli attacchi durante il "grappolo", rischio che può essere minimizzato con l'assunzione di acetazolamide (250 mg p.o x2/die per 4 giorni, iniziando due giorni prima del trasferimento).

Variazioni prolungate del ritmo di sonno (come può succedere nel corso di lunghi viaggi a causa del cambio di fuso orario) possono scatenare il grappolo nei periodi di remissione.

Terapia dell'attacco – La CH non è abitualmente sensibile agli analgesici comuni ed agli antinfiammatori non steroidei, che solo in alcuni casi procurano un sollievo per altro parziale e comunque tardivo.

Triptani. Il *sumatriptan* (6 mg s.c.) determina la regressione completa del dolore nel 74% dei soggetti entro 15 min dalla sua somministrazione, percentuale che in alcuni studi più recenti raggiungerebbe il 98%.

La somministrazione di sumatriptan per spray nasale (20 mg) o p.o. (50-100 mg) è meno efficace.

Sebbene il farmaco sia generalmente ben tollerato, è controindicato nei soggetti affetti da patologia ischemica cardiaca e cerebrale ed ipertensione arteriosa non controllata. Una certa cautela, specialmente per assunzioni ripetute, va riservata a tutti i soggetti con fattori di rischio vascolare.

Fra gli altri triptani attualmente disponibili (Tab. 9) solo lo *zolmitriptan* p.o. (10 mg) o per spray nasale (5 mg), ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo, anche se non raggiunge l'efficacia del sumatriptan s.c. o dell'inalazione di ossigeno (mancano peraltro studi di comparazione diretta).

Effetti collaterali e controindicazioni sono analoghi a quelli del sumatriptan.

Ergot-derivati. Assai usati in passato nel trattamento sintomatico della cefalea a grappolo, trovano oggi scarso impiego per varie ragioni. In particolare, il tartrato di ergotamina e la diidroergotamina per via parenterale non sono più disponibili in Italia; il tartrato di ergotamina (2 mg) per via rettale è superato, per efficacia e tollerabilità, dal sumatriptan s.c. e la diidroergotamina (1 mg) per via intranasale non si è dimostrata efficace.

Inalazione di ossigeno. Si utilizza un flusso di O_2 puro di 7-10 litri/min inalato per 15 min, che risulta efficace a bloccare l'attacco nel 85% circa dei maschi e nel 60% circa delle femmine. In alcuni soggetti il dolore si riduce notevolmente pur senza scomparire, in altri l'attacco viene solo rimandato di alcune decine di minuti. Tale terapia ha ovvie limitazioni pratiche anche se sono disponibili piccole bombole portatili. Ciononostante, l'assenza di effetti collaterali rende l'ossigenoterapia un trattamento di scelta.

Altri farmaci. La somministrazione di octreotide 100 µg s.c. (analogo della somatostatina) si è dimostrata efficace nel trattamento dell'attacco di cefalea a grappolo in uno studio randomizzato in doppio cieco (Matharu et al., 2004).

Terapia preventiva – La sua importanza è piuttosto ovvia in presenza di crisi frequenti e violente come quelle della cefalea a grappolo.

L'obbiettivo primario è quello di indurre una remissione completa, rapida e duratura delle crisi o, quanto meno, ridurne la frequenza, l'intensità e la durata.

Nella forma episodica va instaurata soltanto durante il cluster, la cui durata presenta una notevole variabilità interindividuale, ma è frequentemente conosciuta e prevedibile da parte del soggetto.

Alcuni farmaci, utili per la rapidità della loro azione, non possono essere somministrati per più di alcune settimane per il rischio di effetti collaterali.

Altri, iniziano ad esercitare il loro effetto più tardivamente, ma agiscono in modo persistente e soprattutto senza causare effetti collaterali importanti.

I farmaci utilizzati come terapia preventiva devono essere iniziati sin dall'esordio dei sintomi e mantenuti per tutta la durata prevedibile del *cluster* ad eccezione degli steroidi e dell'ergotamina, che non possono essere somministrati a lungo e che non trovano pertanto indicazione nei grappoli di durata superiore a 2 mesi.

Nella cefalea a grappolo cronica, una volta controllati i sintomi, non è nota la durata consigliabile della terapia di mantenimento, che sembra giustificato comunque tentare dopo vari mesi dall'ultima remissione completa.

Verapamil. È il farmaco di prima scelta (dose iniziale 80 mg p.o. x3/die o 1 cpr. Hexal da 240 mg a lento rilascio/die). L'effetto è atteso entro 2-3 settimane di trattamento.

Nelle forme refrattarie, un buon controllo dei sintomi è stato ottenuto solo con dosaggi superiori a quelli consigliati (sino a 960 mg/die). I principali effetti collaterali sono costituiti da stipsi, vertigini soggettive, astenia, nausea, ipotensione e bradicardia.

Corticosteroidi. Per la loro rapidità d'azione rappresentano una delle terapie preventive più utilizzate nella forma episodica con durata prevedibile del grappolo > 2 mesi, o all'inizio del grappolo, per indurre una regressione rapida dei sintomi.

Il trattamento può essere effettuato con prednisone iniziando con 1 mg/Kg/ p.o./die per 7 giorni, da ridurre gradualmente a 10 mg p.o./die ogni 2-3 giorni sino a totale sospensione.

Altrettanto efficace è il desametasone, abitualmente somministrato alla dose di 8 mg p.o. /die nella prima settimana, e di 4 mg p.o./die nella seconda settimana. Gli effetti collaterali di una terapia steroidea a lungo termine sono ben noti e quindi l'uso prolungato di steroidi nei soggetti con cefalea a grappolo cronica deve essere scoraggiato.

Litio carbonato. Alla dose di 600-900 mg p.o./die dimostra un'elevata efficacia nella cefalea a grappolo episodica e cronica, ma il suo margine di sicurezza è piuttosto ridotto, e questo impone un controllo frequente dei suoi tassi plasmatici, che devono mantenersi < 1,2 mEq/litro, oltre al monitoraggio della funziona cardiaca, renale, epatica e tiroidea.

La terapia è spesso efficace a concentrazioni plasmatiche comprese tra 0,4-0,8 mEq/l, mediamente inferiori a quelle richieste nella ciclotimia.

Ergot-derivati. L'*ergotamina tartrato* (2-4 mg p.o./die) è stata utilizzata per molto tempo nella cefalea a grappolo per indurre una remissione rapida della sintomatologia. Questo farmaco, tuttavia, è spesso mal tollerato per gli effetti collaterali (principalmente la nausea) ed aumenta il rischio di ricaduta dopo 2-3 settimane di somministrazione; inoltre, il suo uso in associazione ad un triptano è controindicato per il trattamento dell'attacco. Per tali motivi, l'ergotamina tartrato è attualmente assai poco utilizzata.

Antiepilettici. L'efficacia preventiva del *valproato di sodio* (600-1500 p.o./die) nel determinare nel 70% circa dei casi una remissione delle crisi in 1- 4 giorni emersa da alcuni studi clinici non ha trovato successive conferme, e per tale motivo, il suo uso nella cefalea a grappolo rimane controverso.

Sembrano rispondere più brillantemente i soggetti che presentano nausea, fono e fotofobia come sintomi associati al dolore. Fra i possibili effetti collaterali, quelli più comuni sono rappresentati da nausea, sonnolenza, tremore, incremento ponderale e perdita di capelli.

Il *topiramato* risulta discretamente efficace sia nella cefalea a grappolo episodica che in quella cronica (Wheeler e Carrazana, 1999). La dose consigliata è di 100 p.o./die da raggiungere gradualmente aumentando il dosaggio giornaliero di 25 mg ogni settimana. I principali effetti collaterali sono costituiti da disturbi cognitivi, parestesie e perdita di peso. Il topiramato è controindicato nella nefrolitiasi.

Altri farmaci. Esistono studi non controllati o casi clinici riportati che documentano l'efficacia di altri farmaci abitualmente meno utilizzati, quali: *pizotifene*, *flunarizina*, *diltiazem* e *baclofene*. Questi ultimi, così come l'acido valproico ed il topiramato, in base ai dati della letteratura e all'esperienza clinica, sono tutt'al più da considerare come possibili alternative nei soggetti che non rispondono o presentano controindicazioni alle terapie classiche, generalmente più efficaci (verapamil, prednisone, litio).

Terapia delle cefalee a grappolo farmacoresistenti – Nei soggetti che manifestano una resistenza alla monoterapia può rivelarsi efficace l'associazione di due o tre farmaci. Per i rari casi di cefalea a grappolo cronica in cui tutte le precedenti misure si sono rivelate inefficaci, i trattamenti invasivi a carattere demolitivo o neurofisiologici possono rappresentare un'opzione praticabile, da valutare caso per caso.

Lesioni del ganglio trigeminale. Fino a pochi anni fa la *termocoagulazione a radiofrequenza* di ristrette aree del ganglio di Gasser è stata la procedura di scelta, potendo offrire risultati soddisfacenti in oltre il 70% dei soggetti, soprattutto in quelli ove l'ipoestesia cutanea derivante era piuttosto marcata. Gli effetti collaterali segnalati più frequenti erano diplopia, iperacusia e, a lungo termine, cheratite neurosensitiva o anestesia dolorosa in una percentuale < 4% dei casi. In piccoli gruppi la radiochirurgia con *gammaknife* ha dato risultati soddisfacenti con scarsi effetti collaterali.

Stimolazione cerebrale profonda (DBS). Rappresenta una recente tecnica neurochirurgica stereotassica di alta complessità, basata sull'impianto nell'ipotalamo postero-inferiore di sottili elettrodi connessi ad uno stimolatore impiantato in regione pettorale (Leone, 2006). Nella cefalea a grappolo cronica refrattaria a tutte le terapie farmacologiche, anche in associazione, la DBS ha dimostrato notevole efficacia senza importanti effetti collaterali.

Hemicrania parossistica

Si tratta di una cefalea assai rara (meno di 80 casi ben documentati in letteratura), che abitualmente inizia nell'età adulta (usualmente nella terza decade) ed è più frequente nel sesso femminile (M:F= circa 3:1). I criteri diagnostici dell'ICHD-3 per questa forma[1] sono riportati nella Tab. 14.

Il dolore compare abitualmente in regione orbitaria, sopraorbitaria o temporale, ma è stato riportato anche in regione occipitale; è strettamente unilaterale (un solo caso di dolore bilaterale con caratteristiche cliniche peraltro tipiche, riportato in letteratura) ed ha una durata compresa tra 2 e 30 minuti.

Gli attacchi si presentano con una frequenza elevata, da 2 a 40 al giorno, ma per rispettare i criteri diagnostici dell'ICHD-II, devono superare 5 al giorno in più della metà dei giorni.

Il dolore è accompagnato da almeno un segno autonomico omolaterale: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, ptosi palpebrale, edema palpebrale.

Gli attacchi rispondono in modo assai caratteristico alla terapia con indometacina alla dose di 150 mg p.o. o supp. o 100 mg i.m./die suggerita dalla classificazione ICHD-II come criterio diagnostico ex-iuvantibus, anche se spesso la risposta si ottiene anche a dosaggi inferiori.

Il primo caso descritto di hemicrania parossistica era di tipo cronico, ma esistono almeno 18 casi ben documentati in letteratura con periodi di attacchi pluriquotidiani separati da remissioni.

La hemicrania parossistica contempla una *forma episodica* (periodi attivi di durata compresa tra 7 giorni e 1 anno, intervallati da remissioni spontanee che durano almeno un mese) e in forma cronica (attacchi presenti da più di un anno senza remissioni spontanee o con periodi di remissione di durata inferiore a un mese).

Fisiopatologia – È tuttora imprecisata. Può comunque essere indicativa l'osservazione di un caso di hemicrania parossistica comparsa subito dopo il trattamento endovascolare di un aneurisma del seno cavernoso, regolarmente rispondente all'indometacina (Irimia et al. 2005). Segni neuroradiologici di flogosi ed edema intorno all'aneurisma erano presenti al momento della comparsa degli attacchi e in accordo a tale osservazione, l'effetto dell'indometacina dovrebbe essere il risultato di una inibizione della sintesi di nitrossido, con blocco del rilascio di CGRP da parte degli assoni trigemino-vascolari e di VIP da parte delle terminazioni parasimpatiche perivascolari.

Diagnosi differenziale – Si pone verso le altre forme di cefalalgia autonomico-trigeminale e si basa sulle caratteristiche sulle caratteristiche cliniche (Tab. 14).

Essendo stati segnalati casi di cefalea con caratteristiche simili a quelle della hemicrania parossistica associate a lesioni intracraniche (tumori della sella turcica, frontali e intracavernosi, patologia cerebrovascolare, ipertensione endocranica benigna) o a patologie extracraniche (tumore di Pancoast, collagenopatie), gli accertamenti diagnostici dovrebbero includere i test infiammatori (emocromo, VES, PCR,), la TC-RM del torace ed encefalica e se il dolore diventa atipico e bilaterale, una rachicentesi con misurazione della pressione liquorale.

Le forme di hemicrania parossistica secondarie rispondono spesso in modo parziale alla terapia con indometacina, di cui spesso sono necessarie dosi superiori a 200 mg p.o./die.

Terapia – Si basa, come già detto, sulla somministrazione giornaliera di indometacina per os, iniziando con 25 mg x3/die ed aumentando gradualmente fino a 50 mg x3 /die se non si ottiene la risposta

Tabella 14. Criteri diagnostici della Hemicrania Parossistica (ICHD-3).

A.	Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B.	Attacchi con dolore unilaterale di forte intensità in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale della durata di 2-30 minuti
C.	Il dolore è accompagnato da almeno uno dei seguenti sintomi o segni: - iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali - ostruzione nasale e/o rinorrea omolaterali - edema palpebrale omolaterale - sudorazione facciale e frontale omolaterale - miosi e/o ptosi omolaterali
D.	La frequenza degli attacchi è superiore a 5 al giorno per più della metà del tempo, anche se possono presentarsi periodi con una frequenza inferiore
E.	Gli attacchi sono prevenuti in maniera completa da dosi terapeutiche di indometacina
F.	Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3

[1] Il curioso uso del termine tardo-latino *hemicrania* coniato da Galeno nella classificazione ICHD-II mira essenzialmente a mantenere distinta questa forma dalle altre emicranie.

clinica. Esistono segnalazioni isolate di buona risposta al naprossene sodico (550-1100 mg/die), al verapamil (120-240 mg/die) ed all'associazione carbamazepina (600 mg/die) + acetazolamide (50 mg/die)

Sindrome SUNCT

La sindrome SUNCT (*Short-lasting Unilateral Neuralgiformic headache with Congiuntival injection and Tearing*) è una cefalea primaria molto rara (circa 50 casi descritti in letteratura) caratterizzata da frequenti episodi di intenso dolore simil-nevralgico di breve durata a localizzazione unilaterale, per lo più in regione orbitaria e temporale, associato ad iniezione congiuntivale e lacrimazione.

Nell'attuale classificazione ICHD-3, è prevista la possibilità che alcuni pazienti affetti da questa forma di cefalea possano avere durante l'attacco sintomi autonomici omolaterali al dolore, diversi dalla iniezione congiuntivale e dalla lacrimazione.

La sindrome prevale nel sesso maschile (M:F=4:1) ed insorge mediamente intorno ai 50 anni, e in alcuni casi ben documentati, anche in età avanzata.

Il dolore compare in modo parossistico, è piuttosto intenso, di qualità pulsante o trafittiva e perdura da 1 secondo a 10 minuti. Gli attacchi si ripetono molte volte al giorno (in media 5-6 all'ora) e sono costantemente associati a segni autonomici ipsilaterali, la cui espressione più comune è l'iniezione congiuntivale.

Il dolore rimane abitualmente unilaterale, anche se in certi soggetti gli attacchi si presentano alternativamente in entrambi i lati. In molti casi il dolore può essere precipitato da movimenti del collo, caratteristica descritta anche per altre cefalee unilaterali di breve durata associate a segni autonomici. La Tab. 15 riporta i criteri proposti per la diagnosi di sindrome SUNCT.

La diagnosi differenziale nei confronti di altre forme di cefalea unilaterale di breve durata come l'Hemicrania parossistica è esclusivamente clinica, in rapporto a quanto esposto nelle Tab. 14 e 15.

Si ritiene che la sindrome SUNCT abbia una patogenesi centrale, ed i suoi sintomi autonomici dipendano da un'abnorme attivazione trigemino-vascolare determinata da iperfunzione dell'ipotalamo posteriore e delle vie parasimpatiche perivascolari.

Tale ipotesi sembra avvalorata dalle neuroimmagini funzionali, dalla buona risposta alla stimolazione ipotalamica posteriore in un caso (Leone et al. 2005) e dalla remissione dei sintomi dopo terapia con clomifene in un altro caso associato a bassi livelli di testosterone.

Esiste peraltro la possibilità che l'attivazione ipotalamica dipenda da un'iperattività delle vie trigeminali ascendenti, come dimostrerebbero la remissione stabile a 7 mesi di una SUNCT tipica dopo decompressione microvascolare del V (Sprenger at al., 2005), due casi di SUNCT causati da malformazioni arterovenose dell'angolo ponto-cerebellare, e un caso di SUNCT da emangioma cavernoso troncoencefalico.

Qualora si sospetti tale sindrome, è consigliata una RM ad alta risoluzione con angio-RM. Tutte le terapie farmacologiche finora proposte risultano inefficaci, tranne quella con lamotrigina (50-200 mg p.o./die, D'Andrea et al., 2001) o verapamil a dosaggi elevati.

Tabella 15. Criteri diagnostici della SUNCT (ICHD-3).

A.	Almeno 20 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B.	Attacchi con dolore unilaterale di forte intensità in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, trafittivo o pulsante, della durata di 1-600 secondi
C.	Il dolore si associa ad iniezione congiuntivale e lacrimazione ipsilaterali
D.	La frequenza degli attacchi è di almeno 1 al giorno per più della metà del periodo in cui la cefalea è in fase attiva
E.	Non inquadrabile in altra diagnosi ICHD-3

Hemicrania continua

L'hemicrania continua, da non confondere con lo stato emicranico, è caratterizzata da un dolore cefalico unilaterale continuo d'intensità moderata, caratteristica che la differenzia dalle altre cefalalgie autonomico-trigeminali. Sono presenti inoltre esacerbazioni dolorose più intense, abitualmente di breve durata, associate alla comparsa di segni autonomici ipsilaterali, in genere meno intensi rispetto alla cefalea a grappolo.

La diagnosi di hemicrania continua è difficile, poiché il disturbo va differenziato soprattutto dalle varie forme di cefalea cronica eventualmente complicate da abuso di analgesici. La completa soppressione del dolore prodotta dall'indometacina (150 mg p.o./die) costituisce un criterio diagnostico *ex juvantibus* d'indubbia utilità.

Altre cefalee primarie

Includono cefalee clinicamente eterogenee, di patogenesi ancora poco conosciuta ed il cui trattamento si basa su segnalazioni aneddotiche o su piccoli studi clinici non controllati. Molte delle forme sotto elencate possono essere sintomatiche e quindi richiedono innanzi tutto un'attenta valutazione clinica e strumentale, alcune anche in emergenza, come la cefalea a "rombo di tuono". Altre forme, quali la cefalea trafittiva e la cefalea ipnica, sono quasi sempre primarie.

Nella ICHD-3 sono state inserite nel gruppo "Altre cefalee primarie" tre forme non precedentemente contemplate nella ICHD-II: 1) la cefalea da stimolo freddo (o da gelato); 2) la cefalea da pressione esterna (o da

cuffia o copricapo stretto) e 3) la cefalea nummulare, che comporta un dolore localizzato ad una piccola area del capo delle dimensioni di una moneta.

A seguire, vengono brevemente trattate le altre forme di cefalea che rientrano in questo capitolo.

Cefalea primaria trafittiva

Si manifesta con fitte dolorose al capo molto brevi, più comuni nei soggetti ansiosi già affetti da emicrania o cefalea a grappolo, che compaiono nella stessa sede della cefalea abituale, di solito in regione parietale, temporale e orbitaria. Piuttosto frequente nell'adolescenza, si presenta ad intervalli irregolari, da ore a giorni. La sintomatologia dolorosa può rispondere a brevi cicli di terapia con indometacina alla dose di 25 mg tre volte al giorno. Sono raccomandabili esami strumentali per escludere una forma secondaria nei casi in cui le fitte dolorose si presentino sempre nella stessa area.

Cefalea primaria da tosse, da attività fisica o associata ad attività sessuale

Si tratta di tre tipi di cefalea accomunate dal fatto di essere provocate, almeno in alcuni casi, da manovre tipo Valsalva e che meritano attenzione, poiché anziché essere primarie potrebbero essere secondarie a patologia intracranica o ad assunzione di farmaci.

Cefalea primaria tussiva – Segue immediatamente ad un colpo di tosse, è bilaterale e recede abitualmente entro 5 minuti. Poiché in oltre il 40 % dei casi è sintomatica di una malformazione di Chiari tipo I, quest'ultima dev'essere esclusa neuroradiologicamente.

Cefalea primaria da attività fisica – Può essere indotta da qualunque tipo di esercizio, soprattutto se effettuato in clima caldo ed in altitudine. È abitualmente bilaterale e di qualità pulsante, ma può essere unilaterale specie nei soggetti emicranici. La durata della cefalea varia da 5 minuti a 48 ore ed in alcuni casi può essere prevenuta dall'assunzione di ergotamina tartrato prima dell'inizio dell'attività fisica, ed analogamente alla cefalea tussiva risponde positivamente all'indometacina.

Cefalea associata ad attività sessuale – Inizia abitualmente durante la fase di eccitamento con un dolore sordo diffuso che diventa molto violento durante l'orgasmo; alternativamente, insorge in modo improvviso al suo culmine oppure gli fa seguito quando si riassume la stazione eretta, analogamente a quanto accade nella cefalea posturale.

Sia la cefalea primaria da attività fisica che quella da rapporto sessuale possono manifestarsi in corso di terapia antiaritmica con amiodarone (Biran e Seiner, 2002) o altri farmaci vasodilatatori attivi su certi canali del K^+ come il minoxidil, attraverso meccanismi ancora poco noti.

Cefalea ipnica

È una cefalea ad esordio improvviso estremamente intensa caratterizzata da un violento dolore esplosivo che raggiunge l'acme in meno di 1 minuto.

La diagnosi richiede la tassativa esclusione di patologie intracraniche acute, quali l'emorragia subaracnoidea o cerebrale, gli aneurismi cerebrali non ancora completamente fissurati, le dissecazioni delle arterie sovraortiche o intracraniche, le trombosi venose e le vasculiti cerebrali, l'apoplessia ipofisaria, l'ipotensione liquorale e sinusiti acute, specie da barotrauma.

Cefalea primaria "a rombo di tuono" (Thunderclap headache)

Si tratta di una cefalea ad esordio improvviso estremamente intensa, che si manifesta con un violento dolore esplosivo che raggiunge l'acme in meno di 1 minuto. La diagnosi basa sull'esclusione di forme secondarie a patologie intracraniche acute, quali l'emorragia subaracnoidea e cerebrale, gli aneurismi cerebrali non ancora completamente fissurati, le dissecazioni delle arterie sovraortiche ed intracraniche, le trombosi venose e le vasculiti cerebrali, l'apoplessia ipofisaria, l'ipotensione liquorale e le sinusiti acute (soprattutto da barotrauma).

New daily persistent headache (NDPH)

È una cefalea quotidiana, continua e senza remissioni fin dall'esordio o entro 3 giorni dall'esordio.

Il dolore è generalmente bilaterale, gravativo o costrittivo e d'intensità lieve o media. Possono coesistere fotofobia, fonofobia o nausea lieve.

La diagnosi può essere posta dopo almeno tre mesi dall'esordio. Spesso si tratta di una cefalea molto simile alla TTH cronica, da cui si differenzia per l'assenza di precedenti episodi sporadici. Alcune forme di NDPH, peraltro, hanno caratteristiche cliniche più vicine all'emicrania.

È sempre opportuno escludere con indagini appropriate le forme secondarie a ipo o ipertensione liquorale, la cefalea post-traumatica e la cefalea da infezioni anche sistemiche (virali in particolare). Se si profila la possibilità di una cefalea da uso eccessivo di farmaci, la diagnosi di NDPH non può essere posta.

Sono state identificate sia forme autolimitanti, che si risolvono senza cura in pochi mesi, sia forme refrattarie ai trattamenti farmacologici.

Cefalee "croniche"

Innumerevoli evidenze dimostrano che la maggior parte dei soggetti affetti da cefalea cronica sono originariamente emicranici, una parte minore presenta una

TTH cronica ed una certa percentuale una cefalea quotidiana persistente *ab initio.* I soggetti affetti da cefalee frequenti, inoltre, tendono ad abusare di analgesici comuni (FANS), oppioidi, ergotamina e anche triptani.

L'abuso farmacologico, specie di oppioidi, facilita la trasformazione di una cefalea episodica in una forma cronica quotidiana, caratterizzata da fenomeni di rimbalzo e dipendenza farmacologica.

In questi casi vanno sistematicamente applicati I criteri diagnostici per la cefalea da uso eccessivo di farmaci, inclusa tra le cefalee secondarie (Tab. 16).

Fisiopatologia – Assai probabilmente differisce fra le diverse forme. I possibili meccanismi comuni invocati per spiegare la genesi del dolore comprendono:

- eccitazione anomala delle fibre nocicettive periferiche con sensibilizzazione periferica, possibilmente causata da infiammazione neurogena cronica;
- aumentata eccitabilità dei neuroni del nVc (sensibilizzazione centrale);
- alterati meccanismi di modulazione del dolore;
- dolore centrale spontaneo;
- attività continua del cosiddetto "generatore di emicrania troncoencefalico".

Sintomatologia – Le caratteristiche cliniche delle diverse forme di cefalea cronica sono descritte nelle rispettive sezioni.

Diagnosi – Richiede l'esclusione di forme secondarie ad altre affezioni neurologiche o a patologie sistemiche (obesità, sindrome metabolica, OSA), distrettuali (disfunzioni temporo-mandibolari) e psichiatriche.

Terapia – Oltre alla cura di eventuali patologie coesistenti, si basa sulla progressiva riduzione dei farmaci sintomatici usati fino alla loro sospensione in concomitanza di una terapia preventiva. Il trattamento è particolarmente complesso e l'assenza di risultati anche per lunghi periodi, o la comparsa di recidive, possono causare sconforto sia al malato che al medico.

Tabella 16. Criteri diagnostici della Cefalea da Uso Eccessivo di Farmaci (ICHD-3).

A.	Cefalea presente per > 15 giorni al mese che soddisfi i criteri C-D
B.	Uso eccessivo e regolare da > 3 mesi di uno o più farmaci che possono essere assunti per la terapia acuta e/o sintomatica della cefalea
C.	La cefalea si è manifestata o è peggiorata nettamente durante l'eccessivo uso del farmaco(i)
D.	La cefalea si risolve o ritorna al quadro sintomatologico iniziale entro 2 mesi dalla sospensione del farmaco utilizzato in maniera eccessiva

Eliminazione dell'uso eccessivo di farmaci sintomatici. Tutti gli analgesici devono essere limitati con la possibile eccezione dei FANS a lunga azione. Il loro uso, così come quello dei farmaci specifici per l'attacco emicranico, è consentito nei soggetti senza storia d'abuso farmacologico esclusivamente per trattare gli attacchi più intensi.

La definizione di "uso eccessivo" si riferisce a coloro che abitualmente assumono da più di 3 mesi:

- triptani, ergotamina o oppioidi, isolatamente o in qualunque combinazione, per almeno 10 giorni al mese;
- singoli analgesici comuni (FANS) per almeno 15 giorni al mese;
- triptani, ergotamina, oppiodi o analgesici comuni in qualunque combinazione per almeno 10 giorni.

L'assunzione continuativa e regolare dei farmaci sintomatici sembra comunque avere maggior rilievo della loro quantità totale mensile.

Disassuefazione. È solitamente ardua, e se il soggetto assume cronicamente preparati contenenti oppioidi (codeina) o barbiturici a dosi elevate (come il butalbital nell'Optalidon) può comportare rischi o anche richiedere il ricovero qualora i programmi di disassuefazione graduale a domicilio tramite progressiva riduzione del 10% della dose alla settimana abbiano fallito.

Non esistono protocolli standardizzati. Vari farmaci (ansiolitici, antidepressivi, neurolettici) sono stati oggetto di studi non controllati. Il prednisone alla dose di 100 mg/die per 5 giorni è efficace nel ridurre significativamente la frequenza e l'intensità della cefalea durante il periodo di disassuefazione (Pageler et al., 2008).

Terapia preventiva. Si prefigge di ridurre la frequenza della cefalea riportandola ad un decorso episodico, ma raramente è efficace se preliminarmente non si interrompe l'uso eccessivo di farmaci sintomatici, punto cruciale da chiarire al soggetto.

I farmaci più utilizzati sono gli antidepressivi, in particolare l'amitriptilina, considerando anche la frequente coesi stenza di un quadro depressivo-ansioso.

Altri farmaci utilizzabili sono il propranololo e i calcio-antagonisti verapamil e flunarizina, anche se la loro efficacia non risulta sufficientemente documentata da studi controllati com'è avvenuto per altri.

Le opzioni alternative disponiibili comprendono innumerevoli altri farmaci, fra i quali il topiramato (100-200 mg p.o./die, Diener et. al, 2007), la tizanidina (24 mg p.o./ die), la fluoxetina (40 mg p.o./die) e il gabapentin (2400 mg p.o./ die).

Efficace e meno gravata di effetti avversi rispetto agli altri trattamenti è risultata anche l'infiltrazione di botulotossina (Botox, BoNT) nei muscoli pericranici (Mathew, 2006; Blumenfeld et al., 2010; Mauskop, 2011).

Terapia delle cefalee croniche refrattarie. Il concetto di refrattarietà è stato recentemente proposto per definire cefalee croniche gravi non responsive a nessun tipo di terapia farmacologica (Shulman et al., 2010).

Queste forme hanno spinto ad applicare trattamenti alternativi di "neuromodulazione" che comprendono:

1. procedure invasive: neurostimolazione periferica (nervo occipitale; X nervo vago di sinistra, come nell'epilessia grave farmacorefrattaria) o centrale (ipotalamo posteriore); infiltrazione anestetica del tratto cervicale inferiore o botulinica nei muscoli pericranici;
2. procedure non invasive, fra cui l'agopunture, l'elettrostimolazione transcutanea (TENS) e la stimolazione transcranica magnetica (TMS) o con correnti continue.

A parte la DBS ipotalamica usata nella cefalea a grappolo cronica e nella SUNCT, mancano ancora adeguati criteri di selezione ed idonei studi controllati per poter giudicare la reale efficacia di questi trattamenti.

CEFALEE SECONDARIE

Oltre il 90% dei soggetti seguiti presso un Centro Cefalee presenta una cefalea primaria. In questo caso la normalità dell'esame obiettivo generale e neurologico è la regola, ed il quadro clinico è sufficientemente chiaro da permettere al medico una diagnosi corretta senza ricorrere ad accertamenti strumentali, inutili a questo scopo. La diagnostica paraclininica è invece fondamentale laddove la cefalea si presenta come sintomo, talora unico, di una patologia intra o extracranica più o meno grave, eventualità piuttosto infrequente, ma spesso difficile da identificare.

Nella classificazione ICHD-3 (Tab. 1) tutte le cefalee riportate nella Parte 2, punti 5-12, sono cefalee secondarie, cioè cefalee attribuibili a specifiche cause patologiche che come si può constatare, sono straordinariamente numerose. In alcuni casi la causa della cefalea risulta immediatamente evidente dalla storia clinica e dall'analisi dei precedenti anamnestici, mentre in altri può essere arduo comprendere se la cefalea esprime o maschera una patologia di rilievo. A differenza della classificazione ICHD-I, che considerava cefalee secondarie solo quelle senza storia antecedente ed insorte in stretta relazione temporale con una certa causa, l'ICHD-II e la ICHD-3 contemplano anche la possibilità che le cefalee primarie possano essere aggravate da cause specifiche, prevedendo accanto alla loro diagnosi quella di cefalea secondaria in presenza di un peggioramento clinicamente rilevante o di un ragionevole rapporto temporale causa-effetto.

La decisione e la scelta di eventuali accertamenti paraclinici mirati si basa sui seguenti elementi:

1. un quadro clinico suggestivo per una cefalea secondaria in assenza di storia di cefalea;
2. la comparsa di segnali di allarme in una cefalea primaria preesistente (Tab. 17).

Il benché minimo sospetto clinico di una patologia intracranica esige la tempestiva esecuzione di uno studio per neuroimmagini (TC ed RM, anche con mezzi di contrasto). L'EEG standard non fornisce quasi mai informazioni utili[1] ed è sconsigliato, tranne in caso di:

1. alterazioni dello stato di coscienza correlate ad attacchi emicranici;
2. aure di dubbia natura epilettica;
3. abuso di analgesici contenenti barbiturici, specie in fase di disassuefazione;
4. sospetto di una cefalea secondaria a una encefalopatia metabolica.

Tabella 17. Segni d'allarme nella cefalea che impongono accertamenti paraclinici.

Nessuna storia di cefalea primaria (primo episodio)
• Insorgenza di una cefalea grave o ingravescente • Cefalea ad esordio repentino • Cefalea con caratteristiche inusuali per una forma primaria • Cefalea con caratteristiche di una forma primaria dopo i 50 anni • Rigidità nucale • Segni obbiettivi all'esame neurologico • Dolenzia e dolorabilità locale (arterite temporale gigantocellulare)
Precedente storia di cefalea primaria
• Variazioni delle caratteristiche della cefalea - Evoluzione ingravescente - insorgenza durante sforzi fisici, attività sessuale, manovra di Valsalva - modificazione dei sintomi dell'aura - altri sintomi potenzialmente indicativi di patologia del SNC - associazione con mialgie, artralgie o febbricola - segni obbiettivi all'esame neurologico • Emicrania costantemente unilaterale con segni neurologici controlaterali anche transitori • Ripetuti episodi di aura senza cefalea • Cefalea refrattaria (o diventata refrattaria) alle terapie
Altre condizioni
• Emicrania di tipo basilare • Emicrania emiplegica familiare • Aura persistente • Sindrome SUNCT • Hemicrania parossistica • Cefalea primaria da tosse, da attività fisica, da attività sessuale • Nevralgia trigeminale in età non tipica o farmaco-refrattaria

[1] Nelle cefalee primarie, così come in quelle secondarie a trauma cranico minore, l'EEG può risultare nei limiti della norma o dimostrare in una piccola percercentuale di soggetti la presenza di alterazioni modeste o dubbie a carattere aspecifico, con il rischio di spingere ad un'*escalation* diagnostica che a posteriori si rivela quasi sempre inconclusiva ed inutile.

Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale

La cefalea post-traumatica è una forma di cefalea secondaria che insorge dopo un trauma cranico anche di entità lieve o moderata e senza perdita di coscienza.

Spesso fa parte di una più complessa sindrome post-traumatica caratterizzata dai seguenti sintomi: depressione, irritabilità, disturbi della memoria, dell'attenzione, della capacità di concentrazione, vertigini ed alterazioni della libido. Lo stesso quadro può presentarsi anche in soggetti che hanno riportato un trauma cervicale a tipo "colpo di frusta".

L'idea che un trauma cranico o anche un intervento neurochirurgico possano essere seguiti da una cefalea che persiste a lungo non è universalmente accettato ed il dibattito su questo tema è ulteriormente complicato dalle implicazioni medico-legali spesso presenti.

Recenti evidenze, tuttavia, hanno dimostrato la presenza di propaggini di dura madre (algogena) nelle suture craniche (indolori), e tale rilievo si presta a spiegare l'origine di cefalee secondarie a traumi occorsi in certe particolari sedi del cranio.

La rilevanza numerica del problema è difficile da precisare, poiché i diversi studi dedicati all'argomento riportano percentuali di prevalenza molto variabili.

In particolare, i soggetti che lamentano cefalea dopo un trauma cranico lieve risultano così distribuiti: dopo un mese 31-90 %, dopo 2 mesi 32- 8 %, dopo un anno 8-32% e dopo 3 anni 20-24 %.

Il sesso femminile, l'età avanzata, una storia pregressa di cefalea rappresentano noti fattori di rischio per la cefalea post-traumatica, che statisticamente è più frequente dopo traumi in cui il capo sia stata inclinato o ruotato prima dell'impatto.

La persistenza della cefalea dopo un trauma non risulta correlata alla durata della perdita di coscienza, all'entità dell'eventuale amnesia post-traumatica, alla presenza di frattura cranica e alle eventuali alterazioni EEG.

I criteri diagnostici per la cefalea post-traumatica riportati nella Tab. 18 non riguardano le caratteristiche del dolore, ma valorizzano piuttosto i rapporti temporali e patogenetici con l'evento traumatico.

Sintomatologia – Il dolore può essere di tipo diffuso e gravativo, simile a quello di una cefalea di tipo tensivo, o localizzato di tipo pulsante, ed associarsi anche a nausea come accade nell'emicrania senz'aura.

È possibile inoltre che un trauma aggravi una cefalea primaria preesistente che mantiene le sue caratteristiche tipiche, ma diventa più intensa e più frequente.

Diagnosi – Deve stabilire se esiste un collegamento fra la sintomatologia algica e l'evento traumatico ed escludere l'esistenza di alterazioni strutturali post-traumatiche che potrebbero esserne causa (lesioni della teca, ematomi epidurali o subdurali, emorragie intraparenchimali, trombosi dei seni venosi, dissezione delle arterie cervicali, ipotensione liquorale, idrocefalo).

Terapia – È spesso complicata da una serie di fattori psicologici che probabilmente rivestono anche rilevanza patogenetica.

Frequentemente si tratta di soggetti che richiedono supporto e comprensione, e spesso traggono beneficio dal semplice riconoscimento della sindrome, oltre che dalla rapida risoluzione delle vertenze legali o assicurative eventualmente pendenti. Nei soggetti particolarmente ansiosi o depressi, una terapia farmacologica ed un supporto psicoterapico possono essere utili.

Tabella 18. Criteri per la Cefalea post-traumatica.

Cefalea post-traumatica acuta
1. Da trauma cranico grave e/o con positività paraclinica a. La gravità del trauma cranico è documentata da almeno uno dei seguenti criteri: - perdita di coscienza - amnesia post-traumatica di durata > 10 minuti - alterazioni in almeno due dei seguenti accertamenti: esame neurologico, RX-cranio, neuroimmagini, potenziali evocati, esame liquorale, esame vestibolare, test neuropsicologici b. La cefalea compare entro 14 giorni dal trauma o dal recupero dello stato di coscienza c. La cefalea scompare entro 8 settimane dal trauma o dal recupero dello stato di coscienza 2. Da trauma cranico lieve e senza positività paraclinica a. Il trauma non soddisfa i criteri per trauma cranico grave precedentemente elencati b. La cefalea compare entro 14 giorni dal trauma c. La cefalea scompare entro 8 settimane dal trauma
Cefalea post-traumatica cronica
1. Da trauma cranico grave e/o con positività paraclinica a. La gravità del trauma cranico è documentata da almeno uno dei seguenti criteri: - perdita di coscienza - amnesia post-traumatica di durata superiore a 10 minuti - alterazioni in almeno due dei seguenti accertamenti: esame neurologico, RX-cranio, neuroimmagini, potenziali evocati, esame del liquor, esame vestibolare, test neuropsicologici. b. La cefalea compare entro 14 giorni dal trauma o dal recupero dello stato di coscienza c. La cefalea persiste oltre 8 settimane dal trauma o dal recupero dello stato di coscienza 2. Da trauma cranico lieve e senza positività paraclinica a. Il trauma non soddisfa i criteri per trauma cranico grave precedentemente elencati. b. La cefalea compare entro 14 giorni dal trauma c. La cefalea persiste per oltre 8 settimane dal trauma

Non esistono trial clinici controllati sulla cefalea post-traumatica. Di una certa utilità risulterebbero l'amitriptilina, il propranololo (soprattutto quando le caratteristiche cliniche della cefalea ricordano quelle dell'emicrania) e il valproato (Lew et al., 2006).

Un eventuale abuso di FANS, che può contribuire al mantenimento del dolore, va in ogni caso corretto. Fra i trattamenti non farmacologici, qualche beneficio può derivare dalla terapia manuale e dal *biofeedback.*

Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali

La ICHD-3 elenca nove tipi di disturbi vascolari che possono causare cefalea ed include negli ultimi due sottogruppi (6.8 e 6.9) alcune malattie vascolari cerebrali rare quali la CADASIL, la MELAS e l'apoplessia ipofisaria.

Malattia cerebrovascolare ischemica acuta – La frequenza della cefalea nell'ictus ischemico globalmente varia dal 10 e al 60% circa dei casi, testimoniando la difficoltà di una raccolta omogenea dei dati.

L'occorrenza di cefalea varia in rapporto alla patogenesi dell'ischemia ed è più frequente nelle trombosi dei grossi vasi arteriosi, meno frequente nelle forme emboliche e infrequente o assente negli infarti lacunari.

La cefalea sarebbe scatenata dalla liberazione di 5-HT e prostaglandine da parte delle piastrine che tendono ad aggregarsi nel corso dell'attacco ischemico.

Il dolore è solitamente di intensità media, di tipo pulsante o gravativo, e può insorgere prima, contemporaneamente o dopo l'ictus, risultano più frequente nei casi di ischemia in territorio vertebro-basilare.

La localizzazione del dolore cefalico varia in rapporto all'arteria coinvolta e al suo tipo di innervazione nocicettiva ed è ipsilaterale alla lesione, come illustrato nella Fig. 3.

Emorragie intracraniche non traumatiche – La cefalea si manifesta molto frequentemente nell'*emorragia cerebrale* indipendentemente dalla sede (25-70% dei casi) risultando correlata all'entità del versamento, dato che in quelli profondi di piccole dimensioni solitamente manca. Rappresenta un sintomo precoce ed importante sia nell'*ematoma subdurale* (60-80% dei casi), sia nell'*ematoma epidurale*, dove tuttavia si associa precocemente ad altri sintomi e segni neurologici.

La sua genesi è riferibile agli effetti meccanici di compressione o trazione esercitati dalla raccolta ematica sulle strutture algogene intracraniche, soprattutto le pareti dei grossi vasi e le meningi.

La cefalea rappresenta inoltre uno dei sintomi cardinali dell'*emorragia subaracnoidea* (ESA) che nella sua presentazione tipica si manifesta come un violento dolore a pugnalata occipito-nucale ad esordio repentino, nausea, vomito, fotofobia, rigidità nucale ed alterazioni dello stato di coscienza, la cui diagnosi corretta non costituisce abitualmente un problema e viene confermata dalle neuroimmagini TC ed RM.

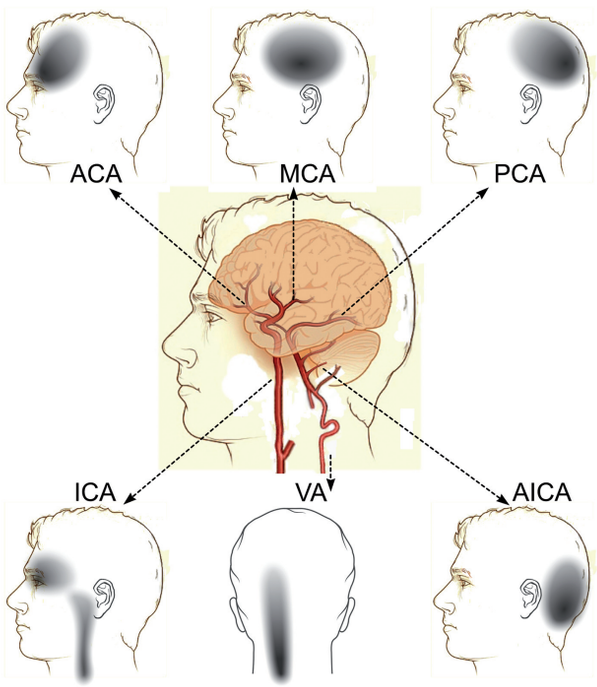


Fig. 3. Distribuzione del dolore al capo ed al collo per lesione dell'a. cerebrale anteriore (ACA), media (MCA), posteriore (PCA), carotide interna (ICA), vertebrale (VA) e cerebellare antero-inferiore o media (AICA) (modificata da Wolff, 1963).

Questo quadro drammatico può essere preceduto da emorragie minori che possono manifestarsi unicamente con crisi di cefalea nei giorni, settimane o mesi precedenti (la cosiddetta "cefalea sentinella"). In tali casi il dolore può anche essere di modesta entità, ponendo notevoli difficoltà diagnostiche.

La diagnosi differenziale s'impone soprattutto nei confronti della cosiddetta cefalea a rombo di tuono (*thunderclap headache*, v. sopra), caratterizzata da un dolore violento ed esplosivo che raggiunge l'acme in meno di un minuto. In questo caso, bisogna accertare urgentemente l'eventualità di una rottura di un aneurisma intracranico. La TC encefalica è l'esame di scelta ma, specialmente se ritardata di qualche giorno, risulta negativa nel 25% circa delle emorragie subaracnoidee di modesta entità. Poiché anche la RM se effettuata dopo molti giorni può risultare normale, in questi casi dev'essere valutata l'opportunità di una rachicentesi per la ricerca di tracce di pigmenti ematici liquorali.

Malformazioni vascolari senza sanguinamento – La presenza di aneurismi o altre malformazioni vascolari, soprattutto se di notevole volume o in rapido accrescimento, può provocare cefalea anche in assenza di sanguinamento.

Arterite temporale – Un'infrequente ma temibile causa di cefalea unilaterale è l'arterite temporale di Horton (1932), da non confondere con la cefalea a grappolo (secondo Horton "cefalea istaminica", 1939).

Costituisce la tipica espressione extracranica di un'arterite sistemica granulomatosa cronica a cellule giganti o GCA (Gilmour, 1941), che coinvolge segmenti di grosse e medie arterie, specie l'aorta e i suoi rami prossimali (coronarie, arco aortico, ascellari → m. di Takayasu) o distali (a. temporali, oftalmiche, mascellari, linguali, mesenteriche), causando aneurismi aortici e/o occlusioni vasali e danno ischemico a valle.

L'incidenza della GCA aumenta sensibilmente in base alla latitudine, all'età (>50 anni), la latitudine e al sesso (M:F=1:3-4).

In Ialia pari a 12,7:100.000, nel 40-60% circa dei casi s'associa ad una polimialgia reumatica (PMR), polisinovite infiammatoria delle articolazioni prossimali (incidenza 6,7:100.000), che può decorrere isolatamente, nel 10–20% dei casi costituire l'esordio di una GCA e nel 9–21% dei casi sottendere una GCA silente.

L'eziologia di GCA/PMR è sconosciuta. La probabile genesi autoimmune è correlata a vari fattori di suscettibilità: età >50 anni, alleli HLA DRBl*04 e DRBl*01 (come nell'artrite reumatoide), e anche a infezioni stagionali (*Mycoplasma*, Parainfluenza, Parvovirus Bl9).

I tratti arteriosi colpiti presentano granulomi infiammatori sostenuti da alti livelli di citochine e interleuchine infiammatorie e da infiltrati di linfociti Th-17 e B, cellule dendritiche, macrofagi e cellule giganti multinucleate di Langhans che dall'avventizia invadono la parete al confine fra intima e media e distruggono le fibre elastiche.

Ne conseguono sia dilatazioni e rotture aneurismatiche (specie dell'aorta), sia occlusioni multiple del vaso con necrosi ischemica a valle.

La GCA si presenta con la seguente sintomatologia:

- cefalea uni o bilaterale continua o subcontinua temporo-frontale,
- arteria temporale serpiginosa, edematosa non pulsante, dolente e dolorabile alla palpazione (Fig. 4);
- episodi di *amaurosis fugax* (10-15%) e/o cecità improvvisa per occlusione dei rami ciliari posteriori, o meno frequentemente, dell'a. centrale della retina e neuropatia ottica ischemica anteriore (20%); osa dei muscoli masticatori (50% dei casi), o anche linguali o della deglutizione, per compromissione delle rispettive arterie nutritive;
- diplopia per neuropatia ischemica dei nervi oculomotori (6%) (Salvarani et al., 2008).
- sintomi generali (malessere, spossatezza febbricola, anoressia)
- se coesiste una PMR, marcate poliartro-mialgie cervico-nucali, sterno-clavicolari e ai cingoli scapolari e pelvici, con grave rigidità mattutina a carattere invalidante (*freezing*) e tendenza all'estensione distale.

Diagnosi. Trattandosi di patologia ad alto rischio di gravi complicanze e mortalità, la diagnosi di PMR/GCA è da porsi d'urgenza (entro 1 settimana prima di iniziare una terapia corticosteroidea).

La diagnosi si basa, oltre che sulla storia e l'obiettività clinica suggestive, sugli indici bioumorali infiammatori e sull'imaging arterioso (raccomandazioni EULAR, Dejaco et al., 2018):

- valori elevati di: VES > 50 (50% dei casi) o >40 (5.4%), PCR >> 8 mg/L (fino a oltre 10 volte), fibrinogeno e IgG; leucocitosi e anemia ipocromica normocitica;
- lesioni arteriose all'ecografia B-mode ed eco-color-Doppler (presenza di tipico "halo" non comprimibile) o all'angio-RM ad alta risoluzione (sensibilità e specificità superiore al 90%), o alla PET con [18F]-fluoro-deossiglucosio per i distretti splancnici (aorta, succlavie, mesenteriche, etc.). La biopsia non è tassativamente richiesta .

La spettacolare rapida remissione della cefalea in tre giorni e la discesa dei valori VES-PCR sotto corticosteroidi confermano ulteriormente la diagnosi.

Terapia. Richiede tassativamente un trattamento immediato con glicocorticoidi a dosi inizialmente elevate (prednisone, 1 mg/Kg/die o equivalenti) sotto adeguata gastroprotezione e terapia osteointegrativa (calcio 1000 mg/die + Vit. D3 900 U/die). In tal modo

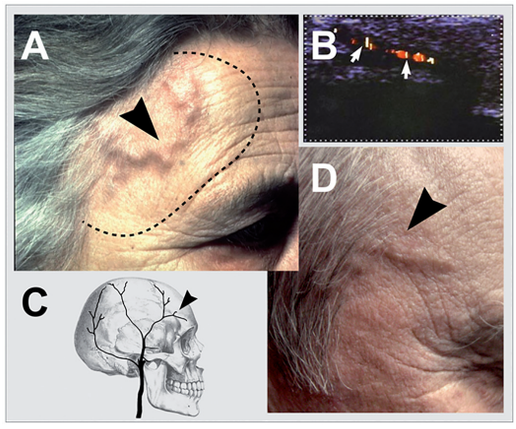


Fig. 4. Arterite temporale gigantocellulare (a. 70, F, per gentile concessione di Fabio Bandini) con VES a 100 (A) e segni EcoColor-Doppler di tratti subocclusi (B, frecce), in confronto con l'aspetto di un'a. temporale tortuosa non infiammata di un soggetto emicranico di pari età (D). Le punte di freccia in A-C-D indicano il ramo anteriore colpito, che in A è circondato da un'area dolorosa temporo-frontale (linea tratteggiata).

si ottiene rapidamente, di solito entro 24-48 ore, una remissione pressoché completa della sintomatologia, abbattendo inoltre il rischio di eventuali complicanze ischemiche oculari o coronariche. In presenza di queste ultime, è consigliato un trattamento i.v. a dosi maggiori (metilprednisolone, 1000 mg i.v./die per 3 giorni).

Una buona risposta clinico-bioumorale permette dopo 2-4 settimane di ridurre gradualmente la dose di corticosteroidi, fino a raggiungere quella minima p.o per mantenere invariata la situazione clinica e bioumorale, documenatata dalla normalizzazione della VES e degli altri parametri bioumorali infiammatori.

L'associazione con immunosoppressori (*steroid sparing drugs* come il metotrexato 7,5-15 mg/settimana), può essere utile quando la risposta è insoddisfacente o per ridurre le dosi di corticosteroidi nel diabete, osteoporosi o ipertensione. Gli antiaggreganti piastrinici (come l'aspirina 100-300 mg. p.o./die) riducono il rischio di complicazioni ischemiche in territorio craniale (Salvarani et al., 2008). Monoclonali come il tolicizumab sono efficaci, ma non scevri da rischi.

La terapia va adattata alle reali necessità del momento evolutivo, aumentandone le dosi in caso di riacutizzazioni. La durata del trattamento è variabile, anche se in molti soggetti i corticosteroidi possono essere sospesi dopo 1-2 anni.

Dolore a partenza dell'arteria carotide o vertebrale – Sia l'occlusione acuta, che, più tipicamente, la dissecazione di una di queste arterie possono manifestarsi con un dolore cervico-nucale e cefalico ipsilaterale (Fig. 3). La porzione extracranica della carotide può anche essere sede di dolore dopo endoarterectomia o angioplastica, che si manifesta solitamente entro i due giorni successivi all'intervento e si esaurisce in breve tempo, anche se talvolta può perdurare alcuni mesi.

Cefalea attribuita a trombosi venosa cerebrale – La trombosi dei seni durali comporta in modo pressoché costante un'infiammazione della parete vasale ed una sindrome da ipertensione intracranica, elementi determinanti di una cefalea solitamente diffusa che spesso ne rappresenta il primo e talora l'unico sintomo.

Nella trombosi delle vene cerebrali, peraltro frequentemente associata a quella dei seni durali, la cefalea tende ad essere più intensa e soprattutto circoscritta ad un solo lato.

La trombosi del seno cavernoso, grave complicanza tardiva quasi sempre settica e spesso febbrile di infezioni facciali o paranasali, si manifesta con dolore intenso localizzato in sede retrorbitaria che evolve in marcato edema periorbitario, iniezione congiuntivale con chemosi palpebrale ed oftalmoplegia per deficit del III e VI nervo.

La sindrome di Tolosa-Hunt, causata da un'infiammazione granulomatosa asettica di un seno cavernoso estesa alla fessura sfenoidale, alla vena oftalmica superiore e all'apice dell'orbita ipsiilaterali, si presenta con un dolore retro-periorbitario rodente associato a oftalmoplegia, areflessia corneale, ipo-parestesie trigeminali nel territorio di V1 e deficit oculo-simpatico (s. di Bernard-Horner). Il dolore è sensibile al trattamento corticosteroideo.

Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari

Comprende le forme attribuite ad ipertensione ed ipotensione liquorale, a malattie infiammatorie non infettive, a neoplasie intracraniche, ad iniezioni intratecali di farmaci, a crisi epilettiche, a malformazione di Chiari di tipo I, o associate a deficit neurologici transitori con linfocitosi liquorale

Cefalea da ipertensione liquorale – Dipende da spostamento o trazione di strutture intracraniche algogene. Si manifesta di solito al risveglio, dopo un lungo periodo di clinostatismo, con un dolore gravativo o pulsante, diffuso, non continuo, la cui intensità varia con la posizione assunta dal corpo ed è aggravata dall'inclinazione del capo verso il basso o da manovre tipo Valsalva, e può bruscamente intensificarsi per un momentaneo rallentamento del riassorbimento liquorale. Molto spesso coesistono nausea o vomito mattutino a digiuno di tipo esplosivo.

Solitamente mancano precise relazioni fra sede della cefalea e sede di un'eventuale tumore cerebrale, tranne nelle lesioni della fossa cranica posteriore, caratterizzate da una cefalea occipito-nucale e cervicale esacerbata dai movimenti del capo.

Esclusa l'ipotesi di una massa espansiva intracranica, occorre verificare quella di uno pseudotumor cerebri primario o secondario (v. 1° Vol., Cap. 8 Circolazione ematica e liquorale nel SNC).

Cefalea da ipotensione liquorale – Anche in questo caso dipende da uno spostamento o una trazione delle strutture algogene intracraniche causate da una riduzione del volume liquorale, solitamente conseguente ad abnorme sottrazione o stillicidio continuo di liquor.

La causa più frequente è la rachicentesi, a scopo diagnostico o terapeutico (cefalea da rachicentesi) che compare entro la prima settimana dopo l'esame, si aggrava con la posizione eretta ed abitualmente non perdura più di 2 settimane. Cause più rare sono rappresentate dall'ipotensione liquorale spontanea da fistola liquorale o da malfunzionamento di una valvola di drenaggio ventricolo-peritoneale.

Cefalea da malattie infiammatorie intracraniche non infettive – Riguarda condizioni cliniche rare come

la neurosarcoidosi, in cui la cefalea si verifica in una piccola percentuale di casi ed è riferibile ad un'infiammazione granulomatosa delle meningi.

Inizialmente la cefalea ha caratteristiche di tipo tensivo, salvo divenire più violenta e localizzata nel caso di un aggravamento del processo infiammatorio meningeo o di comparsa di un'ostruzione delle vie liquorali. Il quadro clinico può comprendere anche deficit neurologici, soprattutto paresi di nervi cranici.

Cefalea da neoplasia intracranica – Le neoplasie intracraniche possono provocare cefalea in relazione al loro volume, alla loro sede, alla loro velocità di accrescimento ed alle loro interferenze con la cinetica ed il riassorbimento liquorale; le localizzazioni in fossa posteriore o in prossimità delle vie liquorali sono le cause più importanti.

Sebbene la cefalea sia un sintomo di accompagnamento non infrequente, specie nelle fasi più avanzate della malattia, come sintomo d'esordio isolato si manifesta in meno del 10% dei casi di tumore cerebrale.

Cefalea da iniezione intratecale – Può essere causata ad un effetto vasodilatatore diretto della sostanza introdotta, oppure ad una infiammazione sterile. La cefalea è spesso accompagnata da segni di irritazione meningea.

Cefalee da crisi epilettica e da malformazione di Chiari di tipo I – Sono descritte nei relativi Capitoli.

Cefalea con deficit neurologici transitori e linfocitosi liquorale – Si tratta di una sindrome ad eziologia ignota caratterizzata da uno o più episodi deficitari neurologici transitori (sensitivi nel 78% dei casi, afasici nel 66 %, motori nel 56 % e visivi nel 18%) associati a cefalea di intensità assai variabile. Le neuroimmagini non sono significative mentre l'esame del liquor cerebrospinale può dimostrare pleiocitosi linfocitaria (10-760 cellule per mmc), spesso associata a lieve iperproteinorrachia e a un'ipertensione liquorale che tende a normalizzarsi nei controlli successivi.

Cefalee attribuite all'uso di una sostanza o alla sua sospensione

Questo gruppo di cefalee può essere causato da farmaci usati in terapia o in trial sperimentali, oltre che da numerose sostanze alimentari o ambientali.

Per stabilire se una sostanza è effettivamente responsabile di cefalea è necessario che ne sia causa almeno nel 50% delle assunzioni ed entro limiti di tempo e di dosaggio definiti.

I soggetti affetti da cefalea primaria, specie di tipo emicranico, sono più suscettibili degli altri a quella da sostanze chimiche per meccanismi ancora poco noti.

Farmaci – L'elenco dei farmaci che possono comportare cefalea come effetto avverso è molto vasto. Escludendo gli anticefalalgici sintomatici usati per l'attacco assunti in modo eccessivo, i farmaci più spesso sono responsabili di cefalea sono i coronarodilatatori (donatori di nitriti come il nitroprussiato, la trinitrina, l'isosorbide mono/binitrato, il pentaeritrolo tetranitrato) e gli inibitori della fosfodiesterasi PDE-5 che aumentano il cGMP e rilasciano le miofibre lisce vascolari (sildenafil, tadalafil, vardenafil ed in minor misura il dipiridamolo).

La cefalea da farmaci è aspecifica, diffusa, di entità moderata e tende a recedere dopo i primi giorni di terapia permettendone la prosecuzione. Talvolta può essere seguita da veri attacchi emicranici, come accade per i coronarodilatatori o farmaci antiaritmici come l'amiodarone, verosimilmente attraverso una loro azione su un sistema neurovascolare craniale particolarmente responsivo.

In questo caso, non è detto che l'assunzione del farmaco debba strettamente coincidere con la cefalea, potendo invece favorirne l'insorgenza tardiva o in particolari circostanze (attività fisica, sessuale, etc.).

Sostanze alimentari e ambientali – Se per certi farmaci è solo la loro assunzione occasionale che permette di stabilire un rapporto di causalità con una cefalea, per molte sostanze presenti nei cibi o assorbite dall'ambiente in maniera continuativa questo risulta assai più difficile o impossibile da stabilire.

Le sostanze più indiziate sono i nitriti e nitrati contenuti nelle carni conservate, il monoglutammato di sodio dei dadi, sughi, estratti di carne e di soia ("sindrome del ristorante cinese") e certe amine, come la feniletilamina, la tiramina e l'istamina, presenti in varia misura nel cioccolato, in certi vini rossi o bianchi, birra, formaggi fermentati o altri alimenti invecchiati.

Questi sono solo gli esempi più comuni di sostanze alimentari capaci di scatenare in una certa percentuale di soggetti emicranici un attacco entro breve tempo dalla loro assunzione.

Una cefalea può essere anche indotta da gas o vapori ambientali (CO_2, CO a % non letali, in ambienti riscaldati a fiamma non ventilati o soste in gallerie autostradali) e dall'esposizione prolungata a solventi industriali (trementina, diluenti nitro antinebbia, etc.), specie in soggetti sensibili.

Cefalee da sostanze d'abuso e da relativa astinenza – L'alcool assunto acutamente può provocare cefalea, ma è ben noto che sono soprattutto i postumi dell'ebbrezza alcoolica (*hangover*) a manifestarsi con un'intensa cefalea diffusa a fascia (occipito-nucale e temporo-frontale), di intensità fluttuante, associata a profondo malessere, nausea, fono e fotofobia ed angoscia.

Cefalea analoga può fare seguito a una brusca sospensione di sostanze assunte cronicamente, come stupefacenti, ipnotici barbiturici, ergot-derivati ed alcaloidi xantinici, specie se usualmente assunti a dosi abbastanza elevate (caffeina, teofillinici).

Sia la cefalea che gli altri sintomi da astinenza possono considerarsi fenomeni di rimbalzo conseguenti ad uno sbilanciamento fra la l'assetto e la dotazione di una o più classi recettoriali e/o di enzimi di sintesi o catabolici determinati da una certa sostanza (agonista o antagonista) e la sua momentanea carenza.

Cefalea attribuita ad infezione

Tutti i processi infettivi intracranici possono provocare cefalea (meningiti, encefaliti, ascessi cerebrali, empiema subdurale, etc.), sia attraverso un'attivazione infiammatoria diretta dei nocicettori intracranici, sia attraverso l'edema e l'ipertensione intracranica eventualmente coesistenti.

La cefalea è un sintomo assai frequente anche nelle infezioni sistemiche (specie adenovirali o infuenzali), ove può addirittura costituire il sintomo principale assieme alla febbre, al malessere generale e agli altri sintomi sistemici.

Si ipotizza anche che le endotossine prodotte da certi microrganismi possano attivare la produzione di nitrossido (potente trasmettitore vasodilatatorio) e/o agire sul sistema serotoninergico troncoencefalico e determinare turbe del sonno e cefalea.

Nell'infezione da HIV le complicazioni intracraniche in grado di provocare cefalea (meningite asettica della fase iniziale, meningite da criptococco, toxoplasmosi, etc.) sono numerose, ma in alcuni casi è stata descritta una cefalea non attribuibile ad altre infezioni intercorrenti e quindi da correlare direttamente all'infezione retrovirale.

Forme di cefalea persistente post-meningitica o post-encefalitica sono esiti di osservazione piuttosto frequente, riscontrandosi nel 32% circa dei sopravvissuti ad una meningite batterica.

Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi

Alcuni disturbi metabolici quali l'ipossia da caduta della pO_2 arteriosa < 70 mmHg, l'ipoglicemia, per livelli ematici di glucosio < 2 mmol/L, l'ipercapnia, per livelli arteriosi di pCO_2 > 50 mmHg, possono indurre cefalea.

Appartengono al gruppo causato da ipossia/ipercapnia la cefalea da elevata altitudine, quella da immersione subacquea e la cefalea da apnee nel sonno.

Un problema particolare è posto dall'associazione fra cefalea ed *ipertensione arteriosa*. Secondo un punto di vista abbastanza diffuso, solo uno stato ipertensivo arterioso cronico con valori della PA_{diast}>120 mm Hg comporterebbe cefalea, spesso in associazione a retinopatia ipertensiva, mentre secondo un altro, la cefalea può spesso accompagnare anche uno stato ipertensivo arterioso cronico di grado più modesto, soprattutto all'esordio, e nei soggetti resi normotesi con farmaci antipertensivi, ricomparire in occasione di momentanee puntate ipertensive.

In ogni caso, la cefalea da ipertensione arteriosa si manifesta soprattutto nelle primissime ore del mattino, probabilmente in rapporto a picchi ipertensivi, e tende a migliorare successivamente quando il soggetto si è alzato mantiene da tempo l'ortostatismo.

La PA dovrebbe perciò essere sempre controllata in stretta concomitanza del dolore, che può fra l'altro manifestarsi anche per sbalzi pressori improvvisi, essendo in tal caso sufficiente che la PA_{diast} aumenti bruscamente anche solo del 25% rispetto al valore di base.

Cefalee o dolori facciali attribuiti a varie patologie delle strutture cranio-facciali

Includono le forme causate da patologie del cranio, del collo, dell'occhio, dell'orecchio, del naso e dei seni paranasali, e dell'articolazione temporo-mandibolare.

Patologie del cranio – Molte malattie della teca cranica, ivi incluse le fratture, possono non essere accompagnate da dolore; provocano invece dolore l'osteomielite, il mieloma multiplo ed il morbo di Paget.

Patologie del collo – Il dolore è solitamente localizzato alla regione cervico-occipitale, ma può diffondersi a tutto il capo, ed essere scatenato o aggravato da particolari movimenti cervicali. Sia l'ICHD-II che la più recente ICHD-3 riportano tre sottotipi, fra i quali la cefalea attribuita a tendinite retrofaringea e la cefalea attribuita a distonia craniocervicale rappresentano condizioni specifiche, mentre la cefalea cervicogenica prevede una gamma di possibilità eziopatogenetiche e richiede criteri di attribuzione precisi, in accordo a quanto riportato nella Tab. 19.

La diffusissima spondilo-discoartrosi cervicale si manifesta con dolore localizzato al collo.

Le compressioni radicolari o le mielopatie spondilogenetiche non rappresentano una causa documentata di dolori al capo, contro il comune modo di pensare. Tuttavia, considerando la frequente associazione fra una cefalea primaria ed una spondiloartrosi cervicale, è sorprendente notare quanto sia proprio quest'ultima ad avere la meglio nell'essere considerata quale vera causa del dolore.

Patologie oculari – Il glaucoma acuto ad angolo chiuso può provocare dolore molto intenso e persistente in

Tabella 19. Criteri diagnostici della cefalea cervicogenica.

A.	Dolore riferito come originante dal collo e percepito in una o più regioni della testa e/o della faccia che soddisfi i criteri C e D
B.	Segni clinici, laboratoristici e/o neuroradiologici di una malattia o di una lesione del rachide cervicale o dei tessuti molli del collo che sia dimostrata essere, o sia generalmente accettata, come causa valida di cefalea
C.	Evidenze che il dolore possa essere attribuito alla malattia o alla lesione cervicale basate su almeno uno dei due seguenti criteri: - presenza di segni clinici che depongono a favore di un'origine del dolore dal collo - abolizione della cefalea dopo blocco diagnostico di una struttura cervicale o di un nervo che ad essa si distribuisce, usando una tecnica validata con l'impiego di placebo o altri controlli adeguati
D.	Il dolore si risolve entro tre mesi dal trattamento efficace della malattia o della lesione responsabile del dolore

regione oculare ed orbitaria, mentre i difetti di rifrazione, l'eteroforia e l'eterotropia solo raramente possono essere causa di dolore, peraltro di modesta entità, localizzato in sede frontale. Tutte le malattie infiammatorie dell'occhio possono causare dolore, in genere limitato al bulbo oculare ed alla regione periorbitaria.

Il dolore da neurite ottica, sintomo molto frequente ma solitamente meno importante del deficit visivo, non è incluso in questo gruppo ma nel gruppo 13 (v. Tab. 1).

Patologie dell'orecchio – I processi infettivi purulenti dell'orecchio esterno e medio causano otalgie localizzate, al massimo irradiate alla regione mastoidea e temporale, mentre l'estensione della flogosi infettiva all'apice della rocca petrosa ed alla fossa cranica media, eventualità oggi assai infrequente, può coinvolgere la branca oftalmica del V ed il VI nervo cranico configurando una *sindrome di Gradenigo*, o anche causare un ascesso epidurale.

Rinosinusiti – Le flogosi nasali e soprattutto sinusali provocano dolore inizialmente localizzato, gravativo, continuativo e solo raramente pulsante, spesso associato a marcata dolorabilità alla pressione dei punti di emergenza dei nervi sovraorbitario (sinusite frontale) ed infraorbitario (sinusite mascellare).

La cefalea è accentuata da variazioni di pressione o barotraumi anche modesti che stimolano i forami di comunicazione dei seni infiammati con il meato medio, essendo gli osti dei seni le strutture più algogene delle cavità nasali.

Il dolore può successivamente estendersi anche a regioni relativamente lontane, nella sinusite frontale alla tempia, nella sinusite mascellare all'arcata mascellare (con possibile odontalgia), nella sinusite etmoidale alla regione retro-oculare e radice del naso, mentre nella sinusite sfenoidale tende a distribuirsi circolarmente a fascia o anche al vertice. Si ritiene che soltanto i processi sinusitici acuti, e non quelli cronici, possano realmente essere causa di cefalea.

Disfunzioni o patologie dei denti, delle arcate dentarie e delle strutture correlate – A seconda delle strutture colpite, la localizzazione del dolore (topoalgesia) è variabile e l'identificazione della sede lesionale non sempre agevolmente identificabile, come illustrato nella Tab. 20 e 21.

Disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare - Presentano un'incidenza media del 6.5% con prevalenza più alta nei soggetti emicranici, e si manifestano con un dolore uni- o bilaterale solitamente localizzato in regione auricolo-temporale, in corrispondenza dell'articolazione temporo-mandibolare e dei muscoli di chiusura della bocca (temporale, massetere, pterigoidei).

Il dolore può diffondere ipsilateralmente alle regioni mascellari e mandibolari ed alle regioni cervico-occipitali come nella cefalea di tipo tensivo e si associa a ridotta o asimmetrica apertura della bocca, tipici click masticatori (con o senza riduzione discale) e scrosci articolari in presenza di un'artropatia primaria o secondaria a sovraccarico cronico.

La diagnosi, di pretta competenza gnatologica, si basa sull'accertamento di malocclusioni, dismorfismi craniofacciali, bruxismo e sullo studio per neuroimmagini (specie RM) statiche, dinamiche e artrografiche. Fondamentale è l'eslcusione di un'arterite gigantocellulare delle arterie mascellare e mandibolare.

Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico

Il rapporto tra cefalee e disturbi psichiatrici è piuttosto complesso. Tra le cefalee primarie sia l'emicrania che la TTH presentano un'importante comorbilità con disturbi depressivi, d'ansia e da attacco di panico.

Considerando l'efficacia dimostrata da alcuni psicofarmaci in entrambe le condizioni, è probabile che esistano basi fisiopatologiche comuni. Ciò non esime dalla necessità di identificare e curare un eventuale disturbo psichiatrico che si profili come la causa più probabile di una cefalea. A quest'argomento la ICDH-3 dedica un capitolo a sé stante, ove si prevede che la cefalea possa far parte sia di un più articolato disturbo da somatizzazione, sia di un disturbo psicotico.

NEVRALGIE

Comprendono varie forme, di cui le principali sono la nevralgia trigeminale, la nevralgia glossofaringea, le

Tabella 20. Diagnosi differenziale del dolore orodentale.

Sorgente	Topoalgesia	Carattere	Aggravato da	Grado	Altri segni	RX-grafia	
Dentale						Panoramica	Periapicale
Dentinale	Scarsa	Evocato ma limitato allo stimolo	Caldo, freddo dolce, acido	Lieve-Medio	Carie iniziali, otturazioni difettose, dentina esposta	Carie interprossimali otturazioni difettose	–
Pulpare	Molto scarsa	Esplosivo, intermittente, pulsante	Caldo, freddo masticazione percussione sondaggio	Elevato	Carie profonde, otturazioni estensive	Carie ed otturazioni profonde	Talora alterazioni periapicali
Periodontale							
Periapicale	Buona	Continuo (ore)	Masticazione percussione palpazione periapicale	Medio	Edema rossastro periapicale, dente mobile	Carie ed otturazioni profonde	Talora alterazioni periapicali
Laterale	Buona	Continuo (ore)	Masticazione percussione palpazione periodontale	Medio-Elevato	Edema periodontale, tasche con pus, dente mobile	Talora riassorbimento alveolare	Utile con sonda entro la tasca
Gengivale	Buona	Gravativo	Cibi solidi contatto percussione	Medio-Elevato	Flogosi gengivale acuta	–	–
Mucosa							
	Buona	Urente, pungente	Cibi acidi, scabri e caldi, palpazione	Lieve-Medio	Erosioni, ulcere, arrossamento	–	–

(Modificato da Wall e Melzack, 1994)

Tabella 21. Diagnosi differenziale del dolore orofacciale.

Dolore	**Orale**			**Salivatorio**	**ATM**	**Vascolare (CH)**	**Nevralgico**	**Atipico**
	Dentale	Periodontale	Mucoso					
Sede	Bocca, orecchio, mascelle, guancia	Dente leso	Mucosa orale	Parotidea submascellare sublinguale	Tempie, orecchio, mascelle, denti	Occhio, orbita, fronte e tempie	Territorio di distribuzione di branca	Profondo, diffuso, talora oltre la linea mediana
Topo-algesia	Scarsa (entro la linea mediana)	Buona	Buona	Buona	Scarsa, unilaterale	Buona	Discreta o buona	Scarsa
Durata	Secondi - giorni	Ore-giorni	Ore-giorni	Ore-giorni	Settimane-anni	Minuti-ore	Secondi	Settimane-anni
Carattere	Intermittente, parossistico	Costante fastidioso	Urente, acuto	Lacerante, dilaniante	Sordo, continuo	Urente, lancinante, profondo	Folgorante parossistico	Sordo, continuo
Induzione	Cibi caldi o freddi	Masticazione	Cibi acidi o scabri	Masticazione	Masticazione, deglutizione	Alcolici	Stimoli tattili, termici	Stess, ansia depressione
Segni associati	Carie, dentina esposta	Ascessi periodontali	Erosioni, ulcere	Adenomegalia delle salivari	Limitata apertura orale, click	Lacrimazione, congiuntiva rossa, rinorrea	Tic douloureux facciale	Nessuno
Terapia	Endodontica, restauro dentale	Endodontica, estrazione dentale	Mirata, ove possibile	Rimozione del blocco, antibiotici	Fisioterapia, ansiolitici, antidepressivi	Ergot, triptani, litio, valproato	AED, chirurgia microvascolare	Antidepressivi

AED= *antiepileptic drugs;* ATM = articolazione temporo-mandibolare; CH= *cluster headache* (cefalea a grappolo)

nevralgie del nervo intermediario e del nervo laringeo superiore e la nevralgia occipitale.

Nevralgia trigeminale

È un disturbo doloroso unilaterale incluso nel gruppo dei disturbi "rari", che si manifesta nella maggioranza dei casi dopo i 50 anni d'età con brevi crisi di dolore parossistico folgorante o lancinante distribuito nel territorio d'innervazione di una o più branche del n. trigemino.

Epidemiologia – L'incidenza media del disturbo è pari a 4,3:100.000 (F= 5,9, M=3,4:100.000, Obermann e Katsarava, 2009) ed aumenta a partire dai 50 anni (fino a raggiungere il 45,2:100.000 nel maschio oltre gli 80 anni), con un rapporto F:M corretto per età compreso tra 1,2-1,7. La prevalenza media è 0,7:1000 (Olesen e Jensen, 2006). Nella stragrande maggioranza dei casi il disturbo è sporadico, essendo stati segnalati solo rarissimi casi familiari.

Eziologia – La ICHD-3 distingue la *nevralgia trigeminale classica*, che si manifesta principalmente tra i 50 ed i 70 anni e comprende forme idiopatiche ad eziologia non accertata e forme da compressione neurovascolare in fossa cranica posteriore, dalla *nevralgia trigeminale sintomatica*, secondaria a sclerosi multipla, tumori o altre cause, che può insorgere a qualsiasi età.

Nevralgia del V classica. Fino a non molti anni fa era abitualmente considerata "essenziale" o idiopatica, non essendovi la possibilità di identificare la causa del dolore. Dopo l'avvento della RM ed angio-RM, tuttavia, è stato possibile documentare in un crescente numero di casi la presenza di una compressione della radice del V nel suo punto d'ingresso pontino - nota come *root entry zone* (REZ) o zona di Obersteiner-Redlich - da parte di un'ansa arteriosa o venosa aberrante (*teoria del conflitto neurovascolare*). Anche se oggi questa è considerata la causa più comune di nevralgia trigeminale, va ricordato che segni di stretta contiguità suggestivi per una compressione neurovascolare sono documentabili nel 6-32% dei soggetti asintomatici di controllo.

Nevralgia trigeminale sintomatica. Non causata da compressione neurovascolare, è secondaria ad altre cause, fra cui le più frequenti sono la sclerosi multipla (MS), le lesioni espansive a livello dell'angolo pontocerebellare o in corrispondenza del ganglio di Gasser e l'herpes zoster oftalmico, tipicamente coinvolgente la 1° branca (V1). In particolare, nella MS la nevralgia trigeminale sintomatica ha una prevalenza *lifetime* 10,5 volte più alta, e viene diagnosticata nell'1,5% dei soggetti affetti contro lo 0.07% della popolazione generale (Olesen e Jensen, 2006).

Cause più rare sono piccole lesioni ischemiche o angiomi del tronco encefalico, l'infiltrazione neoplastica o amiloide del nervo ed eccezionalmente la neuropatia ereditaria di Charcot-Marie-Tooth. Rimane una certa percentuale di persone in cui anche le più sofisticate tecniche di neuroimmagine non rivelano alcuna anomalia strutturale del V e delle vie trigeminali centrali.

Fisiopatogenesi – Sebbene ancora oggetto di discussione, due possibili meccanismi si prestano a spiegare la genesi del dolore nevralgico, entrambi applicabili non solo alle altre nevralgie craniali, ma anche allo spasmo emifacciale, che ne rappresenta l'equivalente motorio.

Generazione di scariche ectopiche. La sede abituale in cui compressioni nervose anche di modesta entità possono causare esclusivamente una sintomatologia nevralgica è il tratto immediatamente extrapontino della REZ, ove gli assoni più interni continuano a conservare per circa 6 mm la loro mielinizzazione oligodendrocitaria, caratteristica che probabilmente ne spiega l'aumentata sensibilità alle sollecitazioni meccaniche rispetto al restante contingente assonale ormai dotato di caratteristiche periferiche.

Questa zona, oltre ad essere la più suscettibile a compressioni/trazioni esercitate nella forma classica da vasi anomali (spesso l'ansa discendente di un'a. cerebellare antero-superiore dolico-ectasica), e nelle forme sintomatiche da lesioni compressive di altra natura (placca di sclerosi multipla, lesioni ischemiche, neoplasie dell'angolo pontocerebellare, s. di Chiari), è anche la più propensa a generare scariche ectopiche di potenziali d'azione ad elevata frequenza nei tratti assonali deformati, specie in presenza di una demielinizzazione segmentale modesta e clinicamente asintomatica.

Ciò può spiegare perché una rimozione precoce della causa compressiva permetta un rapido o immediato recupero non compatibile con l'ipotesi di un danno strutturale del nervo (Leandri, 2003), e perché nelle forme perduranti da molti anni, ove istologicamente è stato osservata la presenza di un danno demielinizzante ed assonale, la decompressione tardiva comporti probabilità di successo più scarse ed una minore durata dei risultati.

Rimane tuttavia da chiedersi perché:

1. la normale scarica degli assoni trigeminali Aβ a bassa soglia produca fisiologicamente percezioni tattili, mentre una loro scarica ad alta frequenza (evocata da stimolazione selettiva o generata ectopicamente in un punto leso del loro decorso) causi fitte dolorose, contraddicendo il noto dogma della specificità delle afferenze sensitive;
2. il dolore nevralgico sia fulmineo e per definizione scatenato da lievi stimoli tattili superficiali non algogeni, applicati su zone "trigger" apparentemente normali e non sede di dolore neuropatico cronico urente (allodinia dinamica).

Poiché il dolore nevralgico folgorante è solo una varietà di dolore neuropatico ben distinta da quella del dolore urente e persistente trasportato dagli assoni nocicettivi C, si deve concludere che le scariche ectopiche ad alta frequenza generate dai segmenti assonali periferici Aβ e Aδ demielinizzati sono percepite come segnali nocicettivi estremamente dolorosi. Tale conclusione "eretica" è supportata:

1. dall'espressione di canali del Na+ non inattivanti nei segmenti assonali Aβ demielinizzati, tale da comportare depolarizzazioni prolungate e fenomeni di riverbero e moltiplicazione di frequenza dei segnali in transito;
2. dall'espressione nei somi ganglionari degli assoni Aβ lesi di SP ed altri neuropeptidi algogeni (SP, CGRP, NK1) capaci di determinare dolore e sensibilizzazione centrale (Devor, 2009).
3. dalla convergenza Aβ-δ sui neuroni spinali *"wide dynamic range"* spino(V)-talamici (lamina V, Craig, 2003).

Trasmissione efaptica. È una trasmissione asinaptica per "effetto di campo" (*"cross-talk"* o diafonia) fra segmenti assonali con isolamento elettrico deficitario, come si presuppone avvenga negli assoni Aβ-Aδ trigeminali nei punti più suscettibili del loro decorso centripeto, specie la REZ (Love e Coakham, 2001). La scarica parossistica ectopica ad alta frequenza generata in un tratto assonale leso può quindi evocarne altre simili per via efaptica in assoni adiacenti altrettanto lesi, amplificando in tal modo l'entità del bombardamento centrale.

Il danno non è necessariamente strutturale, data l'immediata scomparsa della nevralgia del V delle *"trigger zones"* dopo decompressione radicolare (Leandri, 2003).

Aspetti clinico-semeiotici – La nevralgia trigeminale classica insorge isolatamente in un contesto clinico privo di alterazioni neurologiche craniali[1] o sistemiche, e si manifesta unilateralmente con crisi dolorose parossistiche di breve durata (da pochi secondi a 2') che nel 70% dei casi interessano il territorio d'innervazione sensitiva di una singola branca del V, in ordine di frequenza mascellare (V2, 35%), mandibolare (V3, 30%) ed oftalmica (4%), senza mai sconfinare.

Nel restante 30% dei casi sono coinvolte due branche: V2+V3 (20%), V2+V1 (10%), e solo eccezionalmente V1+V2+V3. Il dolore è più spesso localizzato al lato destro del viso (D:S = 1,5:1). Le caratteristiche delle crisi dolorose, del dolore e della sua distribuzione, sinteticamente illustrate nella Tab. 22, meritano alcuni commenti.

Tabella 22. Criteri diagnostici della nevralgia trigeminale classica (ICHD-3).

A.	Attacchi di dolore parossistico della durata da una frazione di secondo a 2 minuti con interessamento di una o più branche del nervo trigemino che soddisfino i criteri B e C
B.	Il dolore presenta almeno una delle seguenti caratteristiche: - intenso, acuto, superficiale o trafittivo - precipitato dalla stimolazione di aree trigger o da fattori scatenanti
C.	Gli attacchi sono stereotipati nel singolo soggetto
D.	Assenza di deficit neurologici clinicamente evidenti
E.	Non attribuita ad altra condizione o patologia

Dolore trigeminale nevralgico. È un violento dolore parossistico folgorante o lancinante (a stilettata) solitamente unilaterale, che insorge spontaneo o in seguito a leggere stimolazioni superficiali nel territorio di una branca trigeminale (in ordine di frequenza V2-V3-V1) e si associa ad una tipica una smorfia dolorosa dell'emifaccia *(tic douloureux)* associata ad atteggiamenti di protezione del volto.

L'attacco dura da pochi attimi a pochi minuti (2'-5') e spesso è riferito come un un susseguirsi di raffiche di brevissime fitte dolorose che si ripetono per 30-60 minuti e lasciano dietro a sé una breve dolenzia residua transitoria. Le crisi si manifestano più facilmente alla mattina, dopo il risveglio, possono ripresentarsi più volte nel corso della giornata, specie durante i pasti, mentre sono rare durante il sonno.

L'evoluzione della nevralgia trigeminale è imprevedibile: dopo periodi di settimane o mesi possono verificarsi remissioni spontanee anche di lunga durata (50% circa dei casi), ma con il passare degli anni le crisi possono ricomparire e anche peggiorare e essere seguite da remissioni spontanee sempre più brevi.

Aree trigger. Corrispondono a ristrette aree cutanee del volto o della mucosa orale innervate dal V, la cui stimolazione tattile o termica, anche lieve, scatena un attacco nevralgico nel territorio colpito dal dolore.

Caratteristica distintiva e pressoché esclusiva della nevralgia trigeminale classica e delle altre rare nevralgie craniali, le aree trigger possono essere singole o multiple, localizzate più spesso nel territorio cutaneo di V2, preferenzialmente in corrispondenza del solco nasogenieno, dell'ala del naso, della guancia e del labbro superiore, o all'interno del cavo orale (specie mucosa vestibolare), ove peraltro la nevralgia non interssa mai le arcate dentali.

[1] In realtà è stato obiettato che un'apparente *normoestesia* non esclude la presenza di un danno demielinizzante o assonale talmente modesto da passare soggettivamente inosservato e sfuggire non solo all'esame clinico, ma anche all'esplorazione estesiometrica quantitativa della sensibilità trigeminale.

Gli stimoli più efficaci sono lo sfioramento tattile superficiale (assoni Aβ) ed il freddo anche modesto (assoni Aδ), mentre gli stimoli dolorifici puntori (Aδ) e termici (C) sono inefficaci.

Le correnti d'aria fredda, il lavarsi il volto o i denti, il radersi e il semplice sorridere, parlare, bere e masticare sono comuni modalità di scatenamento, rendendo problematica la gestione delle proprie cure personali, l'alimentazione e l'articolazione della parola. In alcuni casi le crisi nevralgiche possono essere scatenate anche dalla stimolazione di aree cutanee non trigeminali, e perfino da stimolazioni visive, uditive o gustative.

Refrattarietà post-accessuale. Le crisi nevralgiche classiche, a differenza di quelle sintomatiche, sono tipicamente seguite da un periodo di ineccitabilità post-accessuale delle aree trigger che perdura da pochi minuti ad ore, permettendo al soggetto di alimentarsi e svolgere le normali attività.

Tale fenomeno non ha finora avuto esauriente spiegazione, ma clinicamente può rappresentare un criterio aggiuntivo ai fini di una diagnosi differenziale fra nevralgia classica e nevralgia sintomatica del V.

Diagnosi – La diagnosi di nevralgia trigeminale classica rimane puramente basata sui criteri clinici esposti nella Tab. 22, che non escludono peraltro la possibilità di un ulteriore studio per neuroimmagini, nella forma classica per accertare l'eventuale presenza di compressioni neurovascolari suscettibili di microintervento decompressivo, e nelle forme di sospetta natura sintomatica per ricercare la sede ed il tipo di lesione. La necessità di una diagnosi differenziale non riguarda solo le forme trigeminali sintomatiche, ma anche la nevralgia glossofaringea, il dolore neuropatico in territorio trigeminale ed il dolore facciale idiopatico persistente.

Nevralgia trigeminale sintomatica. Si distingue dalla forma classica per i seguenti elementi:

1. presenza di una positività dell'EN o comunque di un deficit sensitivo nello stesso territorio sede della nevralgia;
2. mancanza di una refrattarietà post-accessuale, maggior durata, eventuale bilateralità, sede in V1 e tendenza ad un progressivo peggioramento;
3. riscontro paraclinico di lesioni che coinvolgono il V.

A questo proposito, ogni tratto trigeminale extra ed intracranico merita esplorazione, e non solo in fossa cranica posteriore ove è più frequente l'occorrenza di lesioni compressive o invasive della radice principale, ma anche a livello del ganglio di Gasser/sella turcica e delle branche periferiche nei loro vari punti di decorso fino all'orbita o alle arcate dentarie.

Nevralgia del nervo glossofaringeo. Si differenzia da quella trigeminale soltanto per una distribuzione differente anche se strettamente contigua (base della lingua, loggia e pilastri tonsillari, con irradiazione profonda all'orecchio).

Dolore trigeminale neuropatico. Si contraddisdistingue da quello nevralgico perché non è accessuale e parossistico,ma continuativo, urente con esacerbazioni trafittive, senza aree trigger e si associa a ipoestesia cutaneo-mucosa o corneale e ad iperalgesia con allodinia, assenti nella nevralgia trigeminale classica.

Nel caso paradigmatico della nevralgia trigeminale post-erpetica, il dolore si localizza esclusivamente nel territorio V1. Qualora rappresenti l'unico sintomo iniziale, solo eccezionalmente resta isolato *(herpes sine herpete)*, essendo di regola seguito da eruzione vescicolare entro un massimo di 7 giorni.

Nella fase tardiva cicatriziale-il dolore può assumere aspetti simil-nevralgici trafittivi che si sommano a quelli tipicamente neuropatici continuativi di tipo urente, ma questo aspetto e la distribuzione in V1 rendono superflua la diagnosi differenziale nei confronti della nevralgia trigeminale classica, accomunata all'herpes zoster oftalmico unicamente dall'insorgenza in età avanzata (oltre i 70 anni).

Dolore facciale idiopatico persistente. È spesso indefinito, profondo, continuativo, privo di aree trgger, con sede più frequente nel territorio di V2 (come nella maggior parte delle nevralgie trigeminali), con preferenza in regione sottozigomatico-mascellare.

In V3 il dolore può interessare aree limitate in corrispondenza della mandibola, o a cavallo fra V2-V3, assumendo un carattere profondo continuativo, non parossistico e maldefinito, senza aree trigger e deficit sensitivo associati.

Tali elementi, che di per sé escludono l'eventualità di una nevralgia trigeminale classica o sintomatica e fanno indulgere a possibili e spesso anche motivate psicointerpretazioni, dovrebbero sempre meritare un'adeguata ricerca di eventuali cause strutturali, come ad es. la presenza di sinusiti croniche, patologie dentarie, osteoporosi post-menopausa anche in persone giovani (menopausa chirurgica), osteonecrosi mandibolari da bifosfonati, etc..

Va sempre rispettato il principio generale che ogni dolore "strano" (o apparentemente inspiegabile al momento) può sempre avere cause fisiche sfuggenti, ma non per questo da negare aprioristicamente.

Nel consegue che ogni tipo dolore facciale atipico va sempre considerato considerato con estrema attenzione, anche in mancanza di criteri suggestivi per una nevralgia o una neuropatia del V, ed esplorato sia sul piano bioumorale, sia attraverso neuroimmagini strutturali.

Diagnosi strumentale – La difficoltà a stabilire la reale importanza ed utilità delle indagini disponibili per la diagnostica paraclinica delle varie forme di nevralgia

trigeminale è stata affrontata dall'*American Academy of Neurology* (AAN) e dall'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS), dalla cui collaborazione sono nate recenti linee guida sul tema (Cruccu et al., 2008).

Studio elettrofisiologico della via trigeminale. Può essere utile nel distinguere le forme di nevralgia trigeminale classica dalle forme sintomatiche, considerando che i potenziali evocati trigeminali offrono una sensibilità dell'84% ed una specificità del 64%, ed i riflessi trigeminali una sensibilità dell'94% ed una specificità del 87% (Leandri e Favale, 1991; cfr. Cruccu et. 2008); l'effettuazione di queste indagini, peraltro, è possibile solo presso Centri di Neurofisiologia clinica altamente qualificati.

Neuroimmagini. Nella nevralgia senza alterazioni neurologiche, la TC e l'RM encefalica standard dimostrano lesioni strutturali in una modesta percentuale di casi (fino al 15%) e sono considerate necessarie soprattutto nei giovani, ove maggiore è la probabilità di una sclerosi multipla o di altre patologie più rare.

La ricerca di compressioni neurovascolari mediante RM con angio RM, al contrario di quanto generalmente si crede, può fornire risultati ingannevoli (falsamente positivi o negativi), e pur costituendo l'indagine preliminare d'elezione per la microchirurgia decompressiva, la sua capacità di prevedere il successo dell'intervento risulta indefinita.

Terapia farmacologica sintomatica – Costituisce il trattamento di prima scelta nella nevralgia trigeminale classica, poiché permette di ottenere rapide e soddisfacenti risposte nell'80% circa dei casi, anche se nel tempo il peggioramento spontaneo del disturbo può ridurne l'efficacia. In accordo con le più recenti linee guida internazionali (Cruccu et. al, 2008) la monoterapia rappresenta rappresenta un criterio di prima scelta.

Monoterapia*.* Fra i numerosi farmaci finora proposti in monoterapia per la nevralgia trigeminale classica, i principali sono alcuni antiepilettici (AED) che rallentano la cinetica dei canali del Na^+ V-dipendenti tetrodotossina-sensibili e allungano il periodo di refrattarietà assoluta degli assoni.

Gli AED di prima scelta sono la *carbamazepina* (CBZ), efficace nel 60-80 % dei casi a dosi comprese fra 400 e 1200 mg p.o./die, da raggiungere prudentemente con gradualità soprattutto nei soggetti più anziani (sonnolenza, alterazioni dell'equilibrio e della coordinazione), ed il suo metabolita *oxcarbazepina* (OXC, 600–1800 mg p.o./die), dotato di migliore tollerabilità ma con maggior rischio di iponatriemia.

Poiché la remissione spontanea definitiva della nevralgia trigeminale classica è rara ed il disturbo evolve con periodi di remissione competa o parziale seguiti da nuovi peggioramenti, è consigliabile aggiustare il dosaggio dell'AED prescelto in funzione della frequenza degli attacchi, possibilmente senza mai sospenderlo completamente, per evitare che alla ripresa della terapia risulti meno efficace (come può accadere in caso di epilessia). Farmaci di seconda scelta (probabilmente efficaci) sono la *lamotrigina* (LTG, 100-400 mg p.o./die in tre somministrazioni giornaliere), il *baclofen* (BCF, da 10 a 60-80 mg p.o./die in tre somministrazioni) e la *pimozide*, mentre per molti altri (clonazepam, gabapentin, fenitoina, tizanidina, valproato di sodio e topiramato) non esistono sufficienti prove di efficacia.

Politerapia. L'utilità di associare un secondo o terzo AED o di altri farmaci al primo non è dimostrata.

Solo una scarsa responsività alla monoterapia può giustificare questo tentativo, ricordando il maggior rischio di interazioni farmacologiche e di effetti avversi (specie nell'anziano) ed il fatto che mancano prove certe sull'efficacia dei prodotti ritenuti attivi sul dolore neuropatico (gabepentin, prebagalin, amitriptilina e duloxetina). Lo stesso vale per l'uso di fenitoina i.v. (fosfenitoina) nelle riacutizzazioni del disturbo.

Trattamento neurochirurgico – La storia dei tentativi terapeutici invasivi o neurochirurgici della nevralgia trigeminale refrattaria ai farmaci o diventata tale nel tempo (circa 30% dei casi) è lunga.

In passato ha compreso una varietà di tecniche lesionali mirate a sopprimere le afferenze dal territorio trigeminale interessato, sia in sede periferica, sia in sede gasseriana o postgasseriana.

Alcune di queste tecniche sono tuttora praticate o tecnologicamente rinnovate, anche se l'intervento di microchirurgia neurovascolare decompressiva è l'unico realmente eziologico e considerato il trattamento non lesionale d'elezione nelle compressioni della radice del trigemino da parte di un'abnorme ansa venosa o arteriosa.

Interventi neurolesionali. Comprendono interventi percutanei di neurolisi chimica periferica con alcool o fenolo dei nervi sovraorbitario, infraorbitario o mentale ad efficacia molto limitata nel tempo ed ormai abbandonati assieme all'intervento di neurotomia retrogasseriana, ed interventi di neurolisi gasseriana 1) chimica (con glicerolo), 2) compressiva (con palloncino) o 3) diatermica (nella migliore versione guidata da monitoraggio elettrofisiologico) tuttora in uso, a cui si recentemente si è aggiunta la recente radiochirurgia stereotassica del ganglio di Gasser o della radice retrogasseriana del V mediante *gamma-knife,* i cui effetti non si manifestano immediatamente, ma solo dopo alcune settimane.

A parte la diatermocoagulazione elettrofisiologicamente monitorata (peraltro effettuabile solo in pochi Centri adeguatamente attrezzati), le altre tecniche lesionali sono interventi relativamente alla cieca che pos-

sono danneggiare anche contingenti assonali trigeminali ininfluenti ai fini del successo terapeutico (specie quelli destinati alla cornea). Rispetto all'intervento di microdecompressione neurovascolare comportano un rischio periprocedurale inferiore, di fronte ad un rischio di danno più o meno rilevante della componente sensitiva corneale o cutanea (esiti in cheratite neurosensitiva, anestesia dolorosa) ed una durata d'effetto solitamente minore.

Microdecompressione vascolare. È considerato l'intervento di elezione nella nevralgia trigeminale classica in cui RM e angio RM dimostrano un'evidente compressione neurovascolare. I risultati risultano migliori se l'intervento è effettuato da operatori esperti.

Si utilizza un approccio retromastoideo a cielo aperto per frapporre fra radice principale del V e vaso anomalo una spugna morbida in PTFE (teflon) e rimediare ad eventuali altre lesioni o conflitti neurovascolari sfuggiti alle indagini RM preliminari. Possibili complicanze sono la liquorrea e le infezioni post-operatorie, peraltro molto rare.

La remissione dei sintomi è spesso immediata, duratura o addirittura permanente. Un'eventuale recidiva causata dallo spostamento accidentale del distanziatore in Teflon può essere eliminata da un reintervento correttivo.

I risultati sono eccellenti nell'86% dei casi, con minimo rischio di complicanze operatorie (fistole liquorali, ematomi cerebellari, ictus e morte) anche in età avanzata, previa selezione dei candidati (Sekula et. al., 2011). Rimane tuttavia da stabilire quali siano i migliori candidati a tale procedura, se questa possa essere estesa anche ad un certo numero di soggetti responsivi alla terapia medica, e in quale momento del decorso sia meglio attuarla.

Fattori predittivi per la ricomparsa del dolore dopo un tempo variabile dall'intervento sarebbero il sesso femminile, una storia clinica di durata superiore a 8 anni e la natura venosa della compressione vascolare.

Nelle nevralgie trigeminali da compressione della radice retrogasseriana da parte di tumori a lento accrescimento, la terapia d'elezione è rappresentata dalla loro rimozione, mentre in quelle causate da una lesione demielinizzante, l'allontanamento della radice del V da un'ansa vascolare è stata tentata con un certo successo, ma il numero di soggetti finora trattati è ancora troppo limitato per trarre conclusioni a riguardo.

Nevralgia glossofaringea

La prevalenza è molto inferiore a quella della nevralgia trigeminale, con un rapporto di circa 1:100, ma purtroppo esistono casi in cui le due patologie sono associate.

Il dolore è violento, trafittivo-lancinante profondo, perdura da pochi secondi a 2-5 minuti e si localizza nei territori sensitivi dei nervi IX glossofaringeo e X vago, (base della lingua, regione faringo-tonsillare angolo mandibolare), irradiandosi profondamente fino alla regione auricolare ed al collo.

La nevralgia glossofaringea condivide con la nevralgia trigeminale classica le stesse modalità di scatenamento da zone trigger, in questo caso faringee, attivate dalla deglutizione (specie di cibi freddi come i gelati), dall'articolazione della parola e dai colpi di tosse.

Se il dolore è di modesta entità può semplicemente dare la sensazione di un corpo estraneo in faringe, ma se è intenso può innescare un riflesso vaso-vagale di entità tale da provocare bradiaritmia e persino sincope di origine riflessa. Si possono riscontrare periodi di remissione spontanea. Come per la nevralgia trigeminale esistono due forme, primaria e secondaria.

Le cause più frequenti sono le le lesioni compressive della REZ del IX-X nel tronco encefalico determinate da anse vascolari, aneurismi carotidei, tumori dell'angolo pontocerebellare, carcinomi peritonsillari, rari neurinomi del XI e sclerosi multipla.

Menzione a parte meritano: 1) la "sindrome dell'apofisi stiloide" causata da un'apofisi di abnorme lunghezza che comprime il tratto extracranico del IX, e 2) le cicatrici chirurgiche faringee in loggia tonsillare, che possono talvolta esitare in neuromi da amputazione sottomucosi.

La diagnosi paraclinica e la terapia seguono gli stessi principi adottati nella nevralgia trigeminale, incluso l'intervento di microdecompressione quando ve ne sia la necessità.

Nevralgie del nervo intermediario e del nervo laringeo superiore

Sono molto rare e consistono in crisi di dolore parossistico nei rispettivi territori d'innervazione.

Nevralgia del nervo intermediario – Si presenta come dolore trafittivo localizzato all'interno del canale uditivo esterno, con area trigger localizzata sulla sua parete posteriore, talvolta associato a disturbi della lacrimazione, della salivazione e del gusto.

Nevralgia del nervo laringeo superiore – La compressione di questo ramo periferico del IX nervo causa una sintomatologia dolorosa simile a quella da compressione del IX-X (parete laterale del faringe e del laringe, regione sottomandibolare e sottoauricolare), ed è scatenata dalla deglutizione, dall'eloquio o da movimenti laterali del capo.

Nevralgia occipitale

È una nevralgia piuttosto rara che si manifesta nel territorio d' innervazione del nervo grande occipitale di Arnold (paramediano) o piccolo occipitale (laterale) con raffiche di fitte dolorose folgoranti o trafittive irradiate unilateralmente dalla regione cervicale posteriore alla nuca fino a raggiungere il vertice e la regione auricolare. Il dolore è spesso scatenato da sfioramento dei punti d'emergenza o movimenti del capo.

La causa più frequente è l'intrappolamento del nervo in un tessuto fibroso cicatriziale post-traumatico.

Altre cause sono la compressione osteofitosica del nervo da spondiloartrosi C2-C3 o neoplasie o il diabete mellito.

La terapia si basa sui farmaci usati nella nevralgia trigeminale, solitamente efficaci, ed eventualmente su interventi di neurolisi o microdecompressivi.

Cefalee in gravidanza

Le modificazioni ormonali connesse alla gravidanza solitamente incidono sulla frequenza e l'intensità degli attacchi emicranici, riducendoli nell'emicrania senza aura anche nel successivo periodo dell'allattamento, e peggiorandoli in quella con aura o addirittura favorirne l'esordio.

Il trattamento sintomatico dell'attacco prevede l'uso del *sumatriptan*, risultato privo di effetti avversi sia sulla gravidanza che sul feto, e sul *paracetamolo*, altrettanto privo di effetti anche se assunto nel primo trimestre, mentre fra i FANS dovrebbe essere usato solo l'*ibuprofen* a dosi non > 600 mg p.o./die e solo fino alla 30° settimana, per il rischio che l'inibizione della sintesi prostaglandinica connessa alla sua assunzione causi chiusura prematura del dotto arterioso, prolungamento della gravidanza e parto ritardato.

La prevenzione con beta-bloccanti, pur essendo utile e priva di controindicazioni specifiche, può non essere attuabile per comparsa di bradicardia ed ipotensione, specie a metà gravidanza; nell'emicrania con aura trova anche indicazione l'*aspirina* a basse dosi (75 mg p.o./die) (Torelli et al., 2010b).

Cefalee nella terza età

È opportuno innanzi tutto distinguere le *cefalee dell'anziano*, che esordiscono nell'età avanzata (come la cefalea ipnica, la cefalea da arterite gigantocellulare, le forme secondarie a patologia cerebrovascolare e la nevralgia trigeminale), dalle *cefalee nell'anziano*, che insorgono nel giovane e possono persistere anche nella terza età (come l'emicrania, la TTH e la cefalea a grappolo), che appaiono meritevoli di un breve accenno.

La prevalenza complessiva della cefalea tende a declinare con l'aumentare dell'età, ma ciò non significa che le cefalee dell'anziano rappresentino un problema di scarsa importanza, non solo perché in questa fascia d'età le forme secondarie costituiscono il 30% dei casi mentre in età giovanile-adulta sono piuttosto rare, ma anche perché il maggior ricorso agli antiemicranici in età avanzata comporta un maggior rischio di interazioni farmacologiche, di effetti avversi e di controindicazioni (ergot-derivati, triptani, antistaminici-calcioantagonisti, etc.). La Tab. 23 illustra le principali cefalee primarie e secondarie che si osservano in età avanzata.

Come già è stato detto in precedenza, ogni "prima cefalea", così come ogni "nuovo tipo" di cefalea di una certa importanza, dopo i 50 anni costituisce - ancor più che nel giovane - un importante segno di allarme che merita piena attenzione per un rapido approfondimento paraclinico (TC ed RM encefalica, esami bioumorali, esame liquorale). Lo stesso principio vale per le altre forme di cefalea secondaria elencate, che non meritano in questa sede altri commenti, a differenza di alcune specifiche problematiche riguardanti le cefalee primarie dell'anziano meritevoli di menzione.

Tabella 23. Principali cause di cefalea in età avanzata.

Cefalee primarie
Emicrania
Cefalea di tipo tensivo
Cefalea a grappolo
Cefalea ipnica *
Cefalee secondarie
Infiammatorie/Infettive/Strutturali
- Arterite gigantocellulare *
- Patologia vascolare intracranica *
Ictus ischemico ed emorragico
Emorragia subaracnoidea
Ematoma subdurale
Sindrome da iperperfusione post-endarterectomia
- Ipertensione arteriosa non controllata *
- Lesioni espansive (neoplasie, idrocefalo)
- Meningiti ed encefaliti
- Spondiloartrosi cervicale
- Glaucoma
- Disfunzione oro-mandibolare
Tossiche e dismetaboliche
- Da farmaci (inclusa la loro brusca sospensione)
- Ipossia o ipercapnia (patologia respiratoria cronica, apnee del sonno)
- Anemia, policitemia
- Disionie plasmatiche (ipocalcemia, iponatriemia)
- Insufficienza renale cronica
Nevralgie
Nevralgia trigeminale *
* A tipico esordio tardivo

Emicrania – In un terzo circa dei soggetti emicranici, le crisi persistono anche dopo i 50 anni, con prevalenza compresa fra 2.9 (42) - 10.5% e maggior frequenza femminile. Le crisi emicraniche nell'anziano, indipendentemente dalla preesistente forma di emicrania (con o senza aura), presentano come peculiarità: 1) la frequente o anche completa sostituzione con episodi di aura isolata (non accompagnata o seguita da cefalea) e 2) la minor frequenza ed importanza dei fenomeni associati (fono e fotofobia, nausea e vomito), aspetti che data l'età possono sollevare problemi di diagnosi differenziale nei confronti degli attacchi ischemici transitori (TIA) o delle crisi epilettiche parziali. Nella Tab. 24 sono illustrate le principali caratteristiche distintive di questi tre differenti disturbi.

Circa l'emicrania, alcuni farmaci molto efficaci nelle persone più giovani possono rivelarsi controindicati nell'anziano affetto da disturbi cardiocircolatori o d'altro tipo (ergot-derivati, sumatriptan, amitriptilina), mentre alcuni farmaci cardiovascolari largamente impiegati in questa fascia d'età possono sia accentuare una forma emicranica preesistente (nitroderivati), sia attenuarla (verapamil, β-bloccanti).

Cefalea di tipo tensivo (TTH) – È la forma di cefalea più frequente nell'anziano (18-52%) e nel 10% dei casi insorge dopo i 50 anni presentandosi spesso in forma episodica. Essendo assai meno caratteristica dell'emicrania, può porre problemi di diagnosi differenziale sia nei confronti di una cefalea cervicogenica, sia di una cefalea secondaria alle altre cause più frequenti in età avanzata (v. Tab. 24).

Cefalea a grappolo (CH) – A differenza delle due forme precedenti è assai meno frequente (4% circa), si presenta con un quadro clinico inconfondibile ed è quasi sempre una forma esordita in età giovanile o adulta (Edmeads e Wang, 2006). Il suo trattamento può essere ostacolato da altre patologie concomitanti (soprattutto cerebrovascolari) che limitano o controindicano il ricorso ai farmaci antiemicranici più efficaci, quali ergot-derivati, triptani, litio, valproato di sodio (Dodick e Capobianco, 2008).

Cefalea ipnica – Tipica dell'età avanzata ed a genesi quasi sempre primaria, la sua comparsa esclusivamente notturna richiede l'esclusione di altre eziologie, quali ad es. l'ipertensione arteriosa, l'ipertensione intracranica e le apnee ostruttive in sonno (OSA).

CEFALEE IN PRONTO SOCCORSO

Sia in Italia che all'estero circa l'1-2% di tutti gli accessi di emergenza al DEA riguardano soggetti che presentano come sintomo principale una cefalea non traumatica. Come si è visto, esistono moltissimi tipi di cefalea, differenti non solo per intensità e qualità del dolore, ma anche per la presenza o meno di patologie strutturali sottostanti.

I motivi che spingono una persona al pronto soccorso per un mal di testa sono molti, a partire da disturbi non gravi (ad es. una mancata risposta agli abituali farmaci sintomatici, una loro difficile reperibilità, o una cefalea correlata a particolari stati emotivi), fino a gravi emergenze, quali ad es. un'emorragia subaracnoidea (ESA) in fase iperacuta.

Anche se gli studi epidemiologici indicano che molto spesso si tratta di cefalee primarie o secondarie a patologie non particolarmente gravi (ad es. di competenza oculistica, odontostomatologica o ORL), esiste pur sempre la possibilità che la cefalea rappresenti l'unico campanello d'allarme di patologie gravi che richiedono immediata identificazione e terapia.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi specificamente rivolti ad identificare sia gli elementi clinici predittivi di una cefalea sintomatica "urgente", sia i principali quadri clinici, o scenari, che spingono un soggetto al pronto soccorso.

Un'indagine osservazionale prospettica durata un anno su 558 soggetti d'età >15 anni consecutivamente osservati presso un DEA inglese per una cefalea non traumatica (Locker et al., 2006) ha rivelato che la probabilità di una patologia sottostante grave è maggiore

Tabella 24. Criteri di diagnosi differenziale fra aura emicranica, TIA e crisi epilettica focale nell'anziano.

	Aura	TIA	Crisi epilettica focale
Fenomenologia	Scotomi scintillanti emianoptici Emiipoestesia Afasia	Amaurosis fugax monoculare Emiipoestesia Afasia	Visiva (elementare o complessa) Emiipoestesia Afasia
Esordio	Graduale	Brusco	Brusco
Evoluzione sintomi	Visivi→sensitivi→afasici	Simultanei	Infrequente
Durata media	15'-30'	Spesso < 15'	1-3'
Sintomatologia	Stereotipata	Variabile	Stereotipata
Ricorrenza a raffiche	Molto frequente	Infrequente	Infrequente
Cefalea lieve post-crisi	50%	Infrequente	Infrequente

nei soggetti >50 anni, nei soggetti con un'insorgenza repentina della cefalea e nei portatori di qualche alterazione neurologica obbiettiva.

Nel 13,4% dei casi la cefalea risultava dipendere da lesioni strutturali del SNC, in particolare ESA (3.4%), infarto cerebrale (2,9%), attacco ischemico transitorio (TIA, 2,0%) ed emorragia cerebrale (1,3%).

In Italia, un gruppo di lavoro multidisciplinare ha individuato quattro principali scenari che complessivamente descrivono la pressoché totalità dei casi non traumatici osservati in DEA, indicando per ognuna di essi l'iter diagnostico più opportuno da seguire (Cortelli et al, 2004).

Primo scenario – Riguarda i soggetti adulti che si recano in PS con cefalea d'intensità notevole, insorta come un "fulmine a ciel sereno", e/o accompagnata da segni neurologici focali o non focali (disturbo di coscienza), e/o con vomito o sincope all'esordio.

Poiché in questi casi il sospetto principale è quello di un'ESA, è richiesta una TC encefalica con scansioni sottili (3 mm), che nelle rotture aneurismatiche risulta positiva nel 95% dei casi entro le prime 24 ore.

Se la TC è negativa (5% dei casi nelle prime 24 ore, 50% dopo una settimana dal sanguinamento), dubbia o tecnicamente inadeguata (sezioni di 10 mm inadatte a visualizzare piccole raccolte ematiche), è richiesta una RM, ed eventualmente anche una rachicentesi.

Se anche la ricerca di pigmenti ematici nel liquor risulta negativa, si devono considerare diagnosi alternative, quali un'intossicazione da CO, un'apoplessia ipofisaria, una trombosi dei seni venosi, una dissecazione carotidea, un'ipotensione intracranica spontanea o un processo espansivo in fossa cranica posteriore.

Secondo scenario – È rappresentato dai soggetti adulti che si presentano in DEA con grave cefalea associata a febbre e/o rigidità nucale. Questi elementi spingono a considerare, ai fini della diagnosi differenziale, l'eventualità di una meningite, di un'encefalite, di un'infezione sistemica o di una connettivite, da esplorare mediante TC dell'encefalo ed esame liquorale completo. Nei soggetti immunocompromessi vanno sospettate anche una meningite cronica o carcinomatosa, un ascesso cerebrale, una toxoplasmosi o altre infezioni opportunistiche, oltre all'occorrenza di metastasi.

Terzo scenario – Comprende i soggetti adulti che si presentano in DEA con cefalea esordita recentemente (giorni o settimane) ma senza alcun successivo miglioramento o addirittura in fase di progressivo peggioramento. Nei soggetti d'età >50 anni s'impone una diagnosi differenziale verso un'arterite temporale gigantocellulare (in cui la VES è >30 nel 99% dei casi per aumentare poi rapidamente) ed una lesione espansiva intracranica (TC, RM). In caso di negatività è richiesto un controllo neurologico ravvicinato (entro una settimana) per valutare l'opportunità di eventuali controlli paraclinici bioumorali e per neuroimmagini.

Quarto scenario – Riguarda i soggetti adulti con storia di pregressa cefalea, nella maggioranza dei casi primaria e di tipo emicranico, colpiti da un attacco più grave e prolungato rispetto ai precedenti e refrattario ai farmaci sintomatici solitamente utilizzati.

Questi casi richiedono la valutazione dei parametri vitali, l'esame neurologico e l'effettuazione dei principali esami ematochimici. Se se tali accertamenti risultano negativi, si effettua unicamente un trattamento sintomatico.

Il ricorso routinario ad esami neuroradiologici non è in tali casi necessario, ma il soggetto dovrà essere seguito in ambiente specialistico idoneo (Day Hospital neurologico o un Centro Cefalee), considerando che:

- gli esami diagnostici disponibili al DEA possono non essere sufficienti ad escludere altre cause di cefalea secondaria, oltre a quelle pericolose per la vita;
- potrebbe non essere possibile in DEA fare diagnosi del tipo di cefalea primaria secondo i criteri della classificazione ICHD-3, passaggio indispensabile per scegliere un adeguato trattamento preventivo.

La suddivisione in 4 possibili scenari riesce ad inquadrare almeno l'85% dei soggetti che afferiscono ai DEA per una cefalea non traumatica. Un recente studio condotto in 8 PS della regione Emilia Romagna ha infatti dimostrato che il 47% dei casi di cefalea non traumatica appartiene allo scenario 4; il 18% allo scenario 3, il 16% allo scenario 1 ed il 4% allo scenario 2. Solo nel rimanente 15% dei casi non è stato possibile un inserimento in alcuno degli scenari previsti (Grimaldi et al, 2009).

Questa suddivisione permette ricadute positive nella pratica clinica. Applicando in sede di DEA le relative raccomandazioni diagnostiche, nel 23% dei casi complessivamente attribuiti ai primi 3 scenari è stata riscontrata una patologia lesionale strutturale (in ordine di frequenza, emorragia subaracnoidea, meningite, neoplasie, ictus ischemico, arterite), mentre nel rimanente 77%, così come in tutti i casi inizialmente attribuiti allo scenario 4, l'osservazione clinica protrattasi per 3 mesi non ha messo in evidenza alcuna patologia strutturale del SNC a cui attribuire la sintomatologia cefalalgica.

Referenze bibliografiche

Alecrim-Andrade, J., Maciel-Junior, J. A., Carne, X., et al. (2008). Acupuncture in migraine prevention: a randomized sham controlled study with 6-months posttreatment follow-up. Clin J Pain, 24(2), 98-105.

Al-Twaijri, W. A., & Shevell, M. I. (2002). Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. Pediatr Neurol, 26(5), 365-368.

Ayata, C., Jin, H., Kudo, C., et al. (2006). Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol, 59(4), 652-661.

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. Ann Neurol, 4(5), 451-462.

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci, 7, 309-338.

Bendtsen, L., & Jensen, R. (2006). Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. Curr Opin Neurol, 19(3), 305-309.

Bendtsen, L., Evers, S., Linde, M., et al. (2010). EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 17(11), 1318-1325.

Bickerstaff, E. R. (1961). Basilar artery migraine. Lancet, 277(7167), 15-17.

Biran, I., & Steiner, I. (2002). Coital headaches induced by amiodarone. Neurology, 58(3), 501-502.

Blumenfeld, A., Silberstein, S. D., Dodick, D. W., et al. (2010). Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache, 50(9), 1406-1418.

Boettger, M. K., Schwier, C., & Bar, K. J. (2010). Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: implications for central pain processing. Pain, 152(1), 123-130.

Bousser, M. G. (2000a). International Headache Society (IHS) Task Force on oral contraceptives (OCs) and hormone replacement therapy (HRT) used in migraine sufferers. Cephalalgia, 20(3), 147; discussion 145-146.

Bousser, M. G., Conard, J., Kittner, S., et al. (2000b). Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. Cephalalgia, 20(3), 155-156.

Bowyer, S. M., Aurora, K. S., Moran, J. E., et al. (2001). Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. Ann Neurol, 50(5), 582-587.

Brennan, K. C., & Charles, A. (2010). An update on the blood vessel in migraine. Curr Opin Neurol, 23(3), 266-274.

Butera, G., Biondi-Zoccai, G. G., Carminati, M., et al. (2010). Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? Catheter Cardiovasc Interv, 75(4), 494-504.

Charbit, A. R., Akerman, S., & Goadsby, P. J. (2010). Dopamine: what's new in migraine? Curr Opin Neurol, 23(3), 275-281.

Charles, A., & Brennan, K. C. (2011). The neurobiology of migraine. In G. Nappi & M. A. Moskowitz (Eds.), Headache (3rd ed., Eds: A. M. J., F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol, Vol. 97, pp. xxiii, 825 pp, p. 899-108). Amsterdam: Elsevier.

Cortelli, P., Cevoli, S., Nonino, F., et al. (2004). Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. Headache, 44(6), 587-595.

Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., et al. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol, 15(10), 1013-1028.

Dahlem, M. A., & Muller, S. C. (2003). Migraine aura dynamics after reverse retinotopic mapping of weak excitation waves in the primary visual cortex. Biol Cybern, 88(6), 419-424.

Dahlem, M. A., & Hadjikhani, N. (2009). Migraine aura: retracting particle-like waves in weakly susceptible cortex. PLoS One, 4(4), e5007.

Dahlof, C. (2002). Integrating the triptans into clinical practice. Curr Opin Neurol, 15(3), 317-322.

Dalkara, T., Nozari, A., & Moskowitz, M. A. (2010). Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. Lancet Neurol, 9(3), 309-317.

D'Andrea, G., Granella, F., Ghiotto, N., et al. (2001). Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology, 57(9), 1723-1725.

Dejaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., et al. (2018). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis, Epub ahead of print Jan 22.

Denuelle, M., Boulloche, N., Payoux, P., et al. (2010). A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. Neurology, 76(3), 213-218.

Devor, M. (2009). Ectopic discharge in Abeta afferents as a source of neuropathic pain. Exp Brain Res, 196(1), 115-128.

Diener, H. C., Bussone, G., Van Oene, J. C., et al. (2007). Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia, 27(7), 814-823.

Dodick, D. W., & Capobianco, D. J. (2008). Headaches. In J. I. Sirven & B. L. Malamut (Eds.), Clinical neurology of the older adult (Eds: pp. xix, 642 pp, Chpt.614., p. 197-212). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Ebner, T. J., & Chen, G. (2003). Spreading acidification and depression in the cerebellar cortex. Neuroscientist, 9(1), 37-45.

Edmeads, J. C., & Wang, S.-Y. (2006). Headache in the elderly. In J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, K. M. A. Welch, P. J. Goadsby & N. M. Ramadan (Eds.), The headaches (3rd ed., Eds: pp. xxvii, 1169 pp, 1105-1110). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Erspamer, V. (1940). Pharmakologische Studien fiber Enteramin. I. Mitteilung: Uber die Wirkung von Acetonextrakten der Kanin- chenmagenschleimhaut auf den Blutdruck und anf isolierte fiberlebende Organe. Arch Exp Path Pharmak, 196, 343-365.

Geraud, G., Denuelle, M., Fabre, N., et al. (2005). Positron emission tomographic studies of migraine. Rev Neurol (Paris), 161(6-7), 666-670.

Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med, 346(4), 257-270.

Goadsby, P. J. (2008). Migraine – A Disorder Involving Trigeminal Brainstem Mechanisms. In C. Bushnell & A. I. Basbaum (Eds.), Pain (1st ed., Eds: A. I. Basbaum, A. Kaneko, G. M. Shepherd & G. Westheimer, The senses: a comprehensive reference, Vol. 5, Chapt. 5.33, pp. 461-468). Amsterdam; Boston: Elsevier - Academic Press.

Graham, J. R., & Wolff, H. G. (1938). Mechanism of migraine headache and action of ergotamine. Arch Neurol Psychiat, 39, 737-763.

Grimaldi, D., Nonino, F., Cevoli, S., et al. (2009). Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. J Neurol, 256(1), 51-57.

Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A, 98(8), 4687-4692.

Horton, B. T., MacLean, A. R., & Craig, W. M. (1939). A new syndrome of vascular headache: Result of treatment with hystamine: Preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin, 14, 257-260.

Hostens, I., & Ramon, H. (2005). Assessment of muscle fatigue in low level monotonous task performance during car driving. J Electromyogr Kinesiol, 15(3), 266-274.

Iadecola, C. (2002). From CSD to headache: a long and winding road. Nat Med, 8(2), 110-112.

Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). Exp Brain Res, 205(1), 1-12.

ICDH-I. (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 8 Suppl 7, 1-96.

ICDH-II. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia, 24 Suppl 1, 9-160.

ICHD-3. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 33(9), 629-808.

Irimia, P., Barbosa, C., & Martinez-Vila, E. (2005). Paroxysmal hemicrania after carotid aneurysm embolization. Cephalalgia, 25(11), 1096-1098.

Iwata, K., Miyachi, S., Imanishi, M., et al. (2010). Ascending multisynaptic pathways from the trigeminal ganglion to the anterior cingulate cortex. Exp Neurol, 227(1), 69-78.

Kang, C. K., Oh, S. T., Chung, R. K., et al. (2010). Effect of stellate ganglion block on the cerebrovascular system: magnetic resonance angiography study. Anesthesiology, 113(4), 936-944.

Koehler, P. J., & Tfelt-Hansen, P. C. (2008). History of methysergide in migraine. Cephalalgia, 28(11), 1126-1135.

Kunkle, E. C., Pfeiffer, J. B., Jr., Wilhoit, W. M., et al. (1952). Recurrent brief headache in cluster pattern. Trans Am Neurol Assoc, 56(77th Meeting), 240-243.

Kunkle, E. C. (1982). Clues in the tempos of cluster headache. Headache, 22(4), 158-161.

Lafrenière, R. G., Cader, M. Z., Poulin, J. F., et al. (2010). A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. Nat Med, 16(10), 1157-1160.

Lance, J. W., & Curran, D. A. (1964). Treatment of Chronic Tension Headache. Lancet, 1(7345), 1236-1239.

Launer, L. J., Terwindt, G. M., & Ferrari, M. D. (1999). The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology, 53(3), 537-542.

Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. Pain, 6(3), 283-304.

Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. Pain, 6(3), 305-327.

Le Bars, D., & Willer, J. C. (2007). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). In C. Bushnell & A. I. Basbaum (Eds.), Pain (1st ed., Eds: D. V. Smith, S. J. Firestein & G. K. Beauchamp, The Senses: A Comprehensive Reference, Vol. 5, pp. 763-773). Amsterdam; Boston: Elsevier Science & Technology Books.

Leandri, M., & Favale, E. (1991). Diagnostic relevance of trigeminal evoked potentials following infraorbital nerve stimulation. J Neurosurg, 75(2), 244-250.

Leandri, M. (2003). Therapy of trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. Expert Rev Neurother, 3(5), 661-671.

Leão, A. A. P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol, 7, 359-390.

Leone, M., Franzini, A., D'Andrea, G., et al. (2005). Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. Ann Neurol, 57(6), 924-927.

Leone, M. (2006). Deep brain stimulation in headache. Lancet Neurol, 5(10), 873-877.

Lew, H. L., Lin, P. H., Fuh, J. L., et al. (2006). Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a focused review. Am J Phys Med Rehabil, 85(7), 619-627.

Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., et al. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. Cochrane Database Syst Rev, 28(6), CD001218.

Liu-Chen, L. Y., Mayberg, M. R., & Moskowitz, M. A. (1983). Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. Brain Res, 268(1), 162-166.

Locker, T. E., Thompson, C., Rylance, J., et al. (2006). The utility of clinical features in patients presenting with nontraumatic headache: an investigation of adult patients attending an emergency department. Headache, 46(6), 954-961.

Love, S., & Coakham, H. B. (2001). Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. Brain, 124(Pt 12), 2347-2360.

Lovell, B. V., & Marmura, M. J. (2010). New therapeutic developments in chronic migraine. Curr Opin Neurol, 23(3), 254-258.

Manzoni, G. C., & Torelli, P. (2010a). Proposal for a new classification of chronic headache. Neurol Sci, 31 Suppl 1(2010), S9-13.

Manzoni, G. C., & Stovner, L. J. (2010b). Epidemiology of headache. In G. Nappi & M. A. Moskowitz (Eds.), Headache (3rd ed., Eds: A. M. J., F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol, Vol. 97, pp. 3-22). Amsterdam: Elsevier.

Matharu, M. S., Levy, M. J., Meeran, K., et al. (2004). Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. Ann Neurol, 56(4), 488-494.

Mathew, N. T. (2006). The prophylactic treatment of chronic daily headache. Headache, 46(10), 1552-1564.

Mauskop, A. (2011). Botulinum neurotoxin in the treatment of headache disorders. In G. Nappi & M. A. Moskowitz (Eds.), Headache (3rd ed., Eds: A. M. J., F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol, Vol. 97, pp. xxiii, 825 pp, p.217-232). Amsterdam: Elsevier.

Mense, S. (2009). Algesic agents exciting muscle nociceptors. Exp Brain Res, 196(1), 89-100.

Montagna, P. (2008). The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model. J Headache Pain, 9(2), 57-69.

Moskowitz, M. A., Reinhard, J. F., Jr., Romero, J., et al. (1979). Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? Lancet, 2(8148), 883-885.

Moskowitz, M. A. (2007). Pathophysiology of headache–past and present. Headache, 47 Suppl 1, S58-63.

Moskowitz, M. A. (2008). Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitization. Headache, 48(5), 688-690.

Napoli, R., Guardasole, V., Zarra, E., et al. (2009). Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. Neurology, 72(24), 2111-2114.

Nozari, A., Dilekoz, E., Sukhotinsky, I., et al. (2010). Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. Ann Neurol, 67(2), 221-229.

O'Driscoll, B. R., Howard, L., Earis, J., et al. (2017). BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax, 72(Suppl 1), ii1-ii90.

Obermann, M., & Katsarava, Z. (2009). Update on trigeminal neuralgia. Expert Rev Neurother, 9(3), 323-329.

O'Connor, T. P., & van der Kooy, D. (1986). Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. J Neurosci, 6(8), 2200-2207.

Oguzhanoglu, A., Sahiner, T., Kurt, T., et al. (1999). Use of amitriptyline and fluoxetine in prophylaxis of migraine and tension-type headaches. Cephalalgia, 19(5), 531-532.

Olesen, J., Larsen, B., & Lauritzen, M. (1981). Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol, 9(4), 344-352.

Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., et al. (2009). Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. Lancet Neurol, 8(7), 679-690.

Pageler, L., Katsarava, Z., Diener, H. C., et al. (2008). Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia, 28(2), 152-156.

Pietrobon, D., & Striessnig, J. (2003). Neurobiology of migraine. Nat Rev Neurosci, 4(5), 386-398.

Pietrobon, D., & Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. Annu Rev Physiol, 75, 365-391.

Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science, 284(5422), 1979-1981.

Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. J Biol Chem, 176(3), 1243-1251.

Rovenský, J., Leeb, B., tvrtinová, V., et al. (2017). Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (3rd ed.). Wien: Springer, viii, 222 pp.

Rozen, T. D. (2011). Cluster headache with aura. Curr Pain Headache Rep, 15(2), 98-100.

Russell, M. B. (2007). Genetics in primary headaches. J Headache Pain, 8(3), 190-195.

Salvarani, C., Cantini, F., & Hunder, G. G. (2008). Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet, 372(9634), 234-245.

Scarrone, S., Podesta, M., Cupello, A., et al. (2007). Abnormalities of Na/K ATPase in migraine with aura. Cephalalgia, 27(2), 128-132.

Schiapparelli, P., Allais, G., Castagnoli Gabellari, I., et al. (2010). Non-pharmacological approach to migraine prophylaxis: part II. Neurol Sci, 31 Suppl 1, S137-139.

Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., et al. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. Neurology, 65(9), 1483-1486.

Schoenen, J. (2006). Neurophysiological features of the migrainous brain. Neurol Sci, 27 Suppl 2, S77-81.

Schulman, E. A., Lipton, R., Peterlin, B. L., et al. (2010). Commentary from the Refractory Headache Special Interest Section on defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. Headache, 50(10), 1637-1639.

Schytz, H. W., Schoonman, G. G., & Ashina, M. (2010). What have we learnt from triggering migraine? Curr Opin Neurol, 23(3), 259-265.

Sekula, R. F., Jr., Frederickson, A. M., Jannetta, P. J., et al. (2011). Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia: a prospective study and systematic review with meta-analysis. J Neurosurg, 114(1), 172-179.

Shin, H. K., Dunn, A. K., Jones, P. B., et al. (2006). Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. J Cereb Blood Flow Metab, 26(8), 1018-1030.

Silberstein, S. D. (2005). Preventive treatment of headaches. Curr Opin Neurol, 18(3), 289-292.

Silberstein, S. D., Olesen, J., Bousser, M. G., et al. (2005). The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. Cephalalgia, 25(6), 460-465.

Smith, P. J., Ferro, C. J., McQueen, D. S., et al. (1999). Impaired cholinergic dilator response of resistance arteries isolated from patients with Raynaud's disease. Br J Clin Pharmacol, 47(5), 507-513.

Smyth, A. E., Hughes, A. E., Bruce, I. N., et al. (1999). A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. Rheumatology (Oxford), 38(11), 1094-1098.

Sprenger, T., Valet, M., Platzer, S., et al. (2005). SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. Pain, 113(3), 422-426.

Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., et al. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia, 27(3), 193-210.

Tepper, S. J., & Stillman, M. J. (2008). Clinical and preclinical rationale for CGRP-receptor antagonists in the treatment of migraine. Headache, 48(8), 1259-1268.

Terhaar, J., Boettger, M. K., Schwier, C., et al. (2010). Increased sensitivity to heat pain after sad mood induction in female patients with major depression. Eur J Pain, 14(5), 559-563.

Tfelt-Hansen, P., & Saxena, P. R. (2006). Antiserotonin drugs in migraine prophylaxis. In J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, K. M. A. Welch, P. J. Goadsby & N. M. Ramadan (Eds.), The headaches (3rd ed., Eds: pp. Chpt. 55, p. 529-537). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Toda, N., & Okamura, T. (2003). The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. Pharmacol Rev, 55(2), 271-324.

Torelli, P., Beghi, E., & Manzoni, G. C. (2005). Cluster headache prevalence in the Italian general population. Neurology, 64(3), 469-474.

Torelli, P., Abrignani, G., Berzieri, L., et al. (2010a). Population-based pace study: lifetime and past-year prevalence of headache in adults. Neurol Sci, 31 Suppl 1, S145-147.

Torelli, P., Allais, G., & Manzoni, G. C. (2010b). Clinical review of headache in pregnancy. Neurol Sci, 31 Suppl 1, S55-58.

Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., et al. (1999). The cortical representation of pain. Pain, 79(2-3), 105-111.

Villanueva, L. (2009). Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. Pain, 143(3), 161-162.

Weiller, C., May, A., Limmroth, V., et al. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med, 1(7), 658-660.

Wheeler, S. D., & Carrazana, E. J. (1999). Topiramate-treated cluster headache. Neurology, 53(1), 234-236.

Yetkin, E., Ozisik, H., Ozcan, C., et al. (2007). Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. Headache, 47(1), 104-110.

Younger, J. W., Shen, Y. F., Goddard, G., et al. (2010). Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. Pain, 149(2), 222-228.

Testi di riferimento

Bushnell, C., & Basbaum, A. I. (Eds.). (2008). Pain (1st ed. Vol. 5). In D. V. Smith, S. J. Firestein & G. K. Beauchamp (Eds.), The Senses: A Comprehensive Reference. Amsterdam; Boston: Elsevier - Academic Press, 6 Vol., 1016 pp.

Dasgupta, B., & Dejaco, C. (Eds.). (2016). Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (3rd ed.).Oxford: Oxford University Press xiv, 154 pp.

McMahon, S. B., Tracey, I., Koltzenburg, M., et al. (2013). Wall and Melzack's textbook of pain (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, xxix, 1153 p.

Mitsikostas, D. D., & Paemeleire, K. (Eds.). (2016). Pharmacological Management of Headaches. In P. Martelletti & R. Jensen (Eds.), Headache. Heidelberg, New York: Springer, x, 250 pp.

Nappi, G., & Manzoni, G. C. (2005). Manuale delle cefalee. Milano: Masson, XII, 323 pp.

Nappi, G., & Moskowitz, M. A. (Eds.). (2011). Headache (3rd ed. Vol. 97). In A. M. J., F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handb Clin Neurol. Amsterdam: Elsevier, xxiii, 825 pp.

Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Welch, K. M. A., et al. (2006). The headaches (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, xxvii, 1169 p.

Silberstein, S. D., Lipton, R. B., & Dalessio, D. J. (2001). Wolff's headache and other head pain (7th ed.). New York: Oxford University Press, xx, 625 p.

Sirven, J. I., & Malamut, B. L. (Eds.). (2008). Clinical neurology of the older adult. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, xix, 642 pp.

Smith, D. V., Firestein, S. J., & Beauchamp, G. K. (Eds.). (2007). The Senses: A Comprehensive Reference (1st ed.). In. Amsterdam; Boston: Elsevier Science & Technology Books, 6 Vol., xxii, 3995 pp.

Wall, P. D., Melzack, R., & Bonica, J. J. (1994). Textbook of pain (3rd ed.). Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, xvi, 1524 p.

Wolff, H. G. (1963). Headache and other head pain (2d ed.). New York: Oxford University Press, 773 p.

Capitolo 39

Sincopi

A. Primavera, M. Brignole

Sincope (Gr. *syncopé*= brusca pausa, da *synkóptein*= 'spezzare, interrompere') definisce una transitoria perdita di coscienza (TLOC, *Transient Loss of Consciousness*) causata da ipopoperfusione cerebrale, caratterizzata da insorgenza rapida, breve durata e recupero spontaneo completo (Brignole et al., 2018).

Lo stato di transitoriaperdita di coscienza (TLOC, *Transient Loss of Consciousness*) può essere reale o apparente, ed è caratterizzato da: 1) perdita della responsività, 2) perdita del tono e/o del controllo motorio, 3) amnesia per il periodo di in-coscienza e 4) breve durata.

Presincope sostituisce Il termine descrittivo "lipotimia" (Gr. *lipothymía* = deliquio, da *léipein* 'mancare' e *thymós* 'animo') per definire sensazioni di imminente perdita dei sensi con pallore, sudorazione fredda e visione grigia o annebbiata (*greyout*, *whiteout*), che può evolvere in sincope o regredire.

Tali definizioni permettono di distinguere la breve e reale perdita di coscienza sincopale, riferibile al rapido deficit energetico cerebrale causato da un'ipoperfusione globale del SNC, sia da TLOC reali o apparenti di altra natura (traumatica, epilettica, narcolettica, metabolica e psicogena, v. 1° Vol., Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza), sia dalla presincope, che può costituirne il prodromo.

Classificazione delle sincopi

Le sincopi possono essere classificate in tre forme:

- riflesse o neuromediate, per inappropriato controllo nervoso cardiocircolatorio;
- da ipotensione ortostatica, per insufficiente regolazione del tono vascolare;
- cardiache su base aritmica, strutturale o di altro tipo (Tab. 1).

Le principali cause di TLOC non determinate da trauma cranico (commozione cerebrale) o da alterazioni qualitative del sangue (ipoglicemia, emorragie, etc.) sono elencate nella Tab. 1.

Tabella 1. Cause non traumatiche e non metaboliche di TLOC con perdita di tono e/o controllo motorio.

Reali	Apparenti
Sincopi • Riflesse • Ipotensione ortostatica • Cardiogene	• PPS (*Psychogenic Pseudo Syncope*)
Epilessia generalizzata • Crisi toniche • Crisi cloniche • Crisi tonico-cloniche • Crisi atoniche	• PNES (*Psychogenic Non-Epileptic Seizures*)
Cause rare • Furto della succlavia • TIA vertebro basilare • Emorragia subaracnoidea • Spasmi affettivi infantili	• Crisi narcolettiche • Crisi cataplettiche • Attacco di panico • S. da iperventilazione
(adattata da Brignole et al., 2018 e Tab. 2-3, pag. 733)	

Epidemiologia

Le sincopi costituiscono Il 60% circa delle TLOC e motivano l'1% circa degli accessi ai DEA e l'1-6% dei ricoveri ospedalieri (Day et al., 1982, Martin et al., 1997, Crane, 2002; Costantino et al., 2016).

L'incidenza e la prevalenza delle sincopi e l'associata mortalità variano notevolmente in rapporto all'età, sesso e fattore causale.

La prevalenza di un primo episodio sincopale presenta un primo picco verso i 1-2 anni di vita, un secondo più importante fra 15-20 anni (nettamente superiore a quello per epilessia) con rapporto M:F = 1:1,5, un terzo picco fra i 35-40 anni (0,7‰i) e una crescita progressiva dai 50-60 anni (6,635-40 aa: 0.7‰) fino agli 80 anni (11,1‰), ove maggiori sono le sequele traumatiche, con necessità di ricovero (20%) e ricorrenza entro

i primi tre anni nel 35% dei casi (Soteriades et al., 2002; Colman et al., 2004; cfr. Moya, 2009).

Sincopi ed episodi presincopali sono riportati rispettivamente nel 5 e nel 28% delle gravidanze (Gibson et al., 2001).

Una maggiore incidenza è associata con emicrania, scarsa assunzione di sali minerali e ansia elevata.

I soggetti con attacchi di panico e depressione presen-tano più frequentemente sincopi neuromediate su base emotiva (Linzer et al., 1990).

La mortalità ad 1 anno è significativamente più alta nella sincope cardiaca (18-33%) rispetto alle sincopi riflesse o indeterminate (non contemplate nella classificazione), mentre a 5 anni aumenta al 50,5%, ri-spetto al 30% delle sincopi non cardiache ed al 24.1% delle sincopi indeterminate.

Inoltre, la sincope cardiogena comporta un'incidenza di morte improvvisa pari al 33,1%, ri-spetto al 4,9% delle sincopi non cardiogene e all'8,5% di quelle indeterminate. Nella patologia cardiaca, il più importante fattore prognostico negativo è legato alla malattia di base, indipendentemente lla presenza o meno di episodi sincopali.

La diagnosi eziopatogenetica delle sincopi è possibile nel 50-83% dei casi, in rapporto alla popolazione esaminata ed in parte alle indagini praticate. Dalle evidenze finora raccolte, si può concludere che:

- la sincope riflessa è la forma più frequente in ogni contesto clinico;
- la sincope cardiaca è la seconda causa più frequente, specie nei soggetti anziani e nelle osservazioni in ambiente cardiologico;
- la sincope da ipotensione ortostatica è rara nei soggetti di età < 40 anni, mentre è più frequente nei soggetti molto anziani;
- la diagnosi iniziale errata di sincope è più frequente nelle strutture d'emergenza, ma l'elevata incidenza di casi inspiegati in tutti i contesti clinici giustifica ampiamente il ricorso a nuove strategie di valuta-

Tabella 2. Classificazione patogenetica delle sincopi.

Sincopi riflesse o neuromediate *Vasovagale* • mediata da stress emotivo, paura, dolore, emofobia, prelievo venoso, manovre strumentali • mediata da stress ortostatico *Situazionale* • da tosse, starnuto • da stimolazione gastrointestinale (deglutizione, defecazione, dolore viscerale) • minzionale (post-minzionale) • post-esercizio • post-prandiale • altre: manovre di Valsalva (forti risate, uso di strumenti a fiato sollevamento pesi, etc.) *Senocarotidea* *Forme atipiche* • senza fattori scatenanti apparenti, presentazione atipica **Sincopi da ipotensione ortostatica** *Insufficienza autonomica primaria* • insufficienza autonomica pura, atrofia multisistemica • m. di Parkinson associato a insufficienza autonomica • demenza a corpi di Lewy **Insufficienza autonomica secondaria** • diabete • amiloidosi • uremia • lesioni del midollo spinale **Da sostanze o farmaci** • alcol, antipertensivi, calcio-antagonisti, nitrati, diuretici, antidepressivi triciclici, fenotiazine, anticolinesterasici, etc. **Ipovolemia** • emorragia, diarrea, vomito, etc.	**Sincopi cardiache (cardiovascolari)** *Aritmia come causa principale* • Bradicardia - disfunzione sinusale (inclusa la sindrome bradicardia-tachicardia) - disturbi della conduzione atrioventricolare - malfunzionamento di *pacemaker* • Tachicardia - sopraventricolare - ventricolare idiopatica o secondaria (a cardiopatia strutturale o a patologia dei canali ionici) • Bradicardia o tachiaritmia indotte da farmaci *Patologie strutturali* • Cardiache - cardiopatia valvolare - infarto miocardico acuto/ischemia - cardiomiopatia ipertrofica - masse cardiache (mixoma atriale, tumore, etc.) - malattia del pericardio o tamponamento pericardico - anomalie coronariche congenite - disfunzione di protesi valvolari e *pacemaker* • Altre cause - embolia polmonare - dissezione aortica acuta - ipertensione polmonare

zione e diagnostii, considerando l'elusività di non poche aritmie e patologie cardiache e l'attuale possibilità di un loro trattamento risolutivo.

Fisiopatogenesi

La sincope dipende da un deficit energetico diffuso del SNC causato da una transitoria riduzione globale del flusso ematico cerebrale al di sotto della soglia critica per il metabilismo di funzione (rCBF < 30 ml/100 g/min).

L'ischemia cerebrale generalizzata riconosce differenti cause patogenetiche e può essere influenzata da più fattori concomitanti.

Nel soggetto sano in ortostatismo, asistolie > 4-7 sec o valori di PA sistolica < 70 mmHg determinano una riduzione globale del rCBF incompatibile con il mantenimento delle funzioni cerebrali e della coscienza.

Tuttavia, anche cali pressori assai meno rilevanti possono diventare critici, specie nei soggetti anziani, in presenza di anemia, ipoglicemia, ridotta saturazione ossiemoglobinica o di stenosi delle grosse arterie sovraortiche (come nella sindrome dell'arco aortico) o del circolo di Willis.

La posizione clinostatica consente, per evidenti ragioni gravitazionali, di sopportare senza conseguenze anche bradicardie marcate (attorno a 30 bpm), asistolie di 8-12 sec. e cali pressori al di sotto di 50 mmHg.

Le sincopi, generalmente, sono più frequenti in ortostatismo. Pertanto, ogni episodio di perdita di coscienza che si verifichi in posizione sdraiata deve far sospettare una causa cardiogena ad alto rischio o neurologica (*in primis* epilessia).

Una diffusa ed eccessiva vasodilatazione periferica gioca un ruolo non meno cruciale nel determinare importanti cali della PA sistolica, e va considerata come una delle principali cause di perdita di coscienza nelle sincopi riflesse.

La classificazione delle sincopi si basa sul criterio unificatore "quantitativo" (ipoperfusione cerebrale globale) e quindi esclude le modificazioni "qualitative" del sangue circolante di natura dismetabolica che possono determinare perdita di coscienza, riportate solo per confronto ed a scopo di completezza nella Tab. 3.

Sincopi riflesse (neuromediate, vasovagali)

Interessano prevalentemente soggetti giovani e sono precedute da prodromi presincopali, rapportabili ad una risposta adrenergica periferica di compenso.

Il termine di sincope "vasovagale"è stato introdotto da Lewis (1932) per indicare sincopi che dipendono da un'abnorme attivazione vagale colinergica seguita da cardioinibizione (bradicardia) e vasodepressione (perdita del tono vascolare periferico e vasodilatazione). Tuttavia, i due fenomeni possono decorrere appaiati ma anche disgiunti, poiché la somministrazione di anticolinergici muscarinici (atropina) riesce a bloccare solo la bradicardia, mentre l'ipotensione arteriosa da vasodilatazione periferica persiste, essendo i vasi periferici pressoché privi di innervazione parasimpatica colinergica.

Barcroft et al. (1944, 1946) descrivevano, studiando la gittata cardiaca e il flusso del sangue a livello muscolare, durante i prelievi venosi, le modificazioni fisiologiche ritenute tipiche delle sincopi riflesse: iniziale graduale riduzione della gittata cardiaca e dei valori pressori, nonostante un incremento delle resistenze periferiche e della frequenza cardiaca fino a un punto critico, raggiunto il quale la pressione arteriosa non è più valutabile per vasodilatazione e marcata bradicardia e si verifica perdita di coscienza.

I muscoli, più che gli organi interni, risultano la sede dove si ha la maggiore vasodilatazione, con silenzio elettrico degli assoni simpatici vasocostrittori in precedenza tonicamente attivi (Wallin, 1981).

Tabella 3. Principali caratteristiche delle sincopi e delle perdite di coscienza di natura dismetabolica.

	Sincopi	Perdite di coscienza a genesi dismetabolica
Fisiopatogenesi	*Modificazione quantitativa del sangue circolante* Perfusione cerebrale globale nettamente ridotta	*Modificazioni qualitative del sangue circolante* Perfusione cerebrale globale conservata
Cause	- Ipovolemia acuta - Cardioinibizione e/o vasodepressione riflesse - Vasoregolazione clino-ortostatica deficitaria - Ipertensione intracranica grave - Aritmie cardiache, cardiopatie	- Ipoglicemia - Ipossiemia - Iperventilazione (ipocapnia, alcalosi)
Sintomatologia	- Sintomi prodromici: spesso presenti - Esordio: repentino - Alterazioni della coscienza: perdita completa - Durata: breve (20 sec in media) - Recupero: rapido e completo	- Sintomi prodromici: incostanti - Esordio: graduale - Alterazioni della coscienza: progressive - Durata: prolungata - Recupero: variabile

Risultati analoghi ottenuti con il *tilt-test* nei soggetti predisposti ad episodi sincopali hanno dimostrato che le sincopi provocate dalla stazione eretta, dalle emorragie, dall'anossia e da fattori psicogeni (ansia e paura) sono accomunate dallo stesso meccanismo riflesso, in accordo ad altre evidenze ecocardiografiche deponenti per una marcata riduzione del volume ventricolare telesistolico e telediastolico nei soggetti sincopali.

Nell'insieme, tali rilievi si accordano al fatto che modeste riduzioni del volume ematico centrale causano un modesto aumento della frequenza cardiaca (< 100 bpm), mentre riduzioni del 30% , qualunque ne sia la causa, riducono la frequenza cardiaca e la PA attraverso un riflesso simile a quello di Bezold–Jarish (definito di Barcroft/Edholm, cfr. Noakes, 2003), in concomitanza di un calo dell'attività simpatica periferica, fenomeni solitamente compensati da un aumento dell'adrenalina surrenalica circolante.

Al contrario, riduzioni > 30%, comportano tachicardia (> 120 bpm), indice di transizione verso una fase di shock irreversibile (Secher e Van Lieshout, 2010).

La frequenza cardiaca e il tono vascolare periferico (da cui in gran parte dipendono portata cardiaca e pressione sistemica) sono controllati da attività riflesse complesse. I centri riflessi sono situati nella formazione reticolare bulbo-pontina in contiguità con i nuclei motori dei nervi cranici IX-X.

Le afferenze vagali cardiache (barorecettori dell'arco aortico, dell'a. polmonare e del cuore) ed a partenza dai barocettori de seno carotideo (IX) tramite il n. del tratto solitario raggiungono le strutture limbiche, che a loro volta regolano le funzioni autonomiche attraverso vie efferenti vagali al nodo del seno (con funzione cardioinibitoria) e vie multisinaptiche reticolo-spinali che innervano i neuroni simpatici pregangliari della colonna intermedio-laterale del midollo, responsabili del tono vascolare periferico.

Le sincopi riflesse dipendono dalla stimolazione dei nuclei cardioinibitori e vasodepressori troncoencefalici: l'aumento del tono parasimpatico determina bradicardia, mentre la vasodilatazione è causata da un'attivazione delle vie reticolo-spinali che inibiscono i neuroni simpatici pregangliari della colonna intermedio-laterale T1-T12-(L2).

Sebbene l'attivazione dei meccanorecettori cardiaci, attivati dalle violente contrazioni del ventricolo sinistro non completamente pieno per un ridotto ritorno venoso, sia stato in passato ritenuto lo stimolo inibitore più importante sui centri vaso- e cardioregolatori troncoencefalici, la complessità della fisiopatologia di tali disturbi è dimostrata dal fatto che episodi vasovagali sono stati riportati in soggetti già sottoposti a trapianto cardiaco e nelle crisi epilettiche frontali, e che la stimolazione del giro del cingolo e del sistema limbico possono determinare analoghe modificazioni cardiocircolatorie.

È stato perciò ipotizzato che alla base delle sincopi riflesse vi siano diversi *trigger* centrali e periferici.

Studi sulla risposta emodinamica e neuroendocrina all'ipovolemia acuta hanno dimostrato l'esistenza di un contributo delle strutture centrali nella genesi della sincope riflessa, mediata dagli oppioidi endogeni e dalla serotonina. Altre evidenze ecoDoppler-TC (transcranico) hanno evidenziato, durante gli episodi sincopali indotti con il *tilt-test*, una vasocostrizione paradossa a livello cerebrale, invece della prevista vasodilatazione: tale fenomeno è stato tuttavia messo in rapporto con l'ipocapnia indotta dall'iperventilazione che usualmente presentano i soggetti con sincopi vasovagali, piuttosto che con alterazioni dell'autoregolazione della circolazione cerebrale.

Sincopi cardiache

Le aritmie cardiache, le cardiopatie e le malattie cardio-polmonari rappresentano in ordine di frequenza la seconda causa più frequente di sincopi, ma da un punto di vista prognostico, sono la prima e più importante in assoluto.

Turbe del ritmo cardiaco – Comprendono la disfunzione del nodo del seno (compresa la sindrome bradi-tachicardica), il blocco atrioventricolare (sindrome di Morgagni-Adams-Stokes), la tachicardia parossistica sopraventricolare e ventricolare, il flutter e la fibrillazione atriale. Nei giovani una tachicardia con torsione di punta può complicare una sindrome del QT lungo, che può avere origine genetica o farmacologica.

Le improvvise brevi perdite di coscienza che si verificano in posizione sdraiata pongono problemi di diagnosi differenziale fra *sincopi da aritmia cardiaca* (che in questo caso dev'essere sospettata per prima) e *crisi epilettiche*, poiché quasi sempre la registrazione ECG/EEG possono essere effettuate solo dopo la risoluzione dell'episodio: il riscontro di un'aritmia post-accessuale può talvolta risultare diagnostico, anche se nella maggior parte dei casi non spiega con sicurezza la natura cardiogena della perdita di coscienza, così come il riscontro di alterazioni EEG post-critiche aspecifiche non costituisce prova sicura di pregressa crisi epilettica (Tab. 4).

Nelle aritmie potenzialmente sincopali, come la fibrillazione atriale parossistica e la tachicardia parossistica sopraventricolare, il meccanismo della sincope può essere riflesso. Anche nei portatori di *pacemaker* gli episodi sincopali, solitamente messi in rapporto con malfunzioni dello stimolatore, hanno frequentemente una genesi riflessa e nel 30% circa dei casi la causa rimane non identificabile.

Tabella 4. Criteri diagnostici o suggestivi per sincope cardiogena.

Criteri diagnostici	Criteri suggestivi
• Presenza all'ECG di: - Bradicardia con FC < 30 bm - Pause sinusali > 3 sec - BAV II° Motibtz II o BAV di III ° - Tachicardia con FC > 180 bpm e/o ipotensione arteriosa - Tachicardia ventricolare sostenuta e/o torsione di punta - Onde delta (sindrome di WPW)	• Palpitazioni presincopali • Presenza all'ECG di: - Bradicardia con FC < 30 bpm - Blocco seno-atriale isolato - BAV I° o II°, tipo Mobitz I - Ritardo della conduzione ventricolare - Durata QRS > 0.12 sec - BBD con sopraslivellamento ST in V1-V3 - Intervallo QT allungato
BAV= blocco atro-ventricolare; BBD= blocco di branca destra; FC= frequenza cardiaca; QRS: complesso ventricolare rapido; WPW= sindrome di Woff-Parkinson-White	

Cardiopatie e malattie cardio-polmonari – Le turbe valvolari endocardiache costituiscono un ostacolo al deflusso sistolico e al riempimento ventricolare e possono essere responsabili di episodi sincopali (stenosi aortica, stenosi polmonare, embolia polmonare, tetralogia di Fallot, insufficienza ventricolare sinistra acuta, generalmente da insufficienza coronarica acuta, voluminose vegetazioni polipoidi valvolari, trombi endocavitari e mixoma atriale).

Anche il tamponamento pericardico può facilitare la comparsa di episodi sincopali.

Nei giovani, episodi sincopali possono essere causati da una cardiomiopatia ipertrofica o da una dissezione aortica secondaria a sindrome di Marfan.

I vizi valvolari, le malformazioni e le coronaropatie raramente sono causa di sincopi spontanee, ma richiedono l'intervento facilitante di uno sforzo fisico sufficientemente intenso da aumentare le richieste periferiche e sottrarre sangue al circolo encefalico (*sincopi da sforzo*)- Nel trombi o nelle vegetazioni polipoidi mobili ostruenti gli osti valvolari, l'elemento scatenante più frequente sono i cambiamenti di posizione che possono favorire il loro spostamento e determinare effetti "a valvola".

Sincopi da ipotensione ortostatica

Le modificazioni della pressione arteriosa sono rilevati dai barorecettori del seno carotideo e dell'arco aortico, mentre i barorecettori venosi polmonari e del cuore destro rilevano cambiamenti della volemia. Una modesta e fugace ipotensione sistemica nel passaggio dal clino- all'ortostatismo è fisiologica: la normale risposta all'assunzione della stazione eretta consiste in una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 10 mmHg, unitamente ad un lieve incremento della pressione diastolica e della frequenza cardiaca (10-20 bpm).

Se l'aggiustamento cardio-vascolare posturale è difettoso, il passaggio dal clino- all'ortostatismo non è più compensato dai fisiologici fenomeni di adattamento emodinamico (vasocostrizione, tachicardia e liberazione di catecolamine e steroidi) e ciò si traduce nell'insorgenza di un'improvvisa ipotensione arteriosa con ipoperfusione cerebrale acuta e perdita di coscienza. L'ipotensione ortostatica può essere di natura neurogena o non neurogena

Ipotensione ortostatica neurogena – (v. 2° Vol., Cap. 46 Malattie del Sistema Nervoso Autonomo o Disautonomie). Si manifesta come forma "asimpaticotonica" a polso fisso e può dipendere da degenerazione primaria dei sistemi catecolaminergici centrali o periferici, o da una loro compromissione in alcune patologie neurologiche.

Ipotensione ortostatica non neurogena – Si manifesta come forma "simpaticotonica" a polso variabile, in cui il compenso autonomico riflesso è insufficiente a mantenere la PA entro i normali valori ortostatici. Le principali cause sono rappresentate dalla riduzione del volume intravascolare (disidratazione, emorragie interne), dalle alterazioni della funzionalità cardiaca e da un'abnorme vasodilatazione periferica (allettamento prolungato, farmaci, alcol, calore).

Negli anziani, l'ipotensione ortostatica è spesso di natura multifattoriale disautonomica, ipovolemica e farmacologica (antiipertensivi, barbiturici, antidepressivi triciclici, neurolettici, antistaminici, betabloccanti, L-DOPA, etc.); infine, si può manifestare nell' insufficienza renale cronica, nella patologia neoplastica e nell'AIDS.

SINTOMATOLOGIA

La modalità di comparsa, eventuali fattori scatenanti e la sintomatologia dell'episodio sincopale possono orientare sulla natura del disturbo (Tab. 5).

Nelle sincopi riflesse la perdita di coscienza può essere preceduta da una sintomatologia prodromica,

Tabella 5. Aspetti clinici suggestivi o orientativi sulle diverse possibili cause di sincope.

Modalità di comparsa	Possibile eziologia
Insorgenza dopo:	
- Improvviso rumore, eventi inaspettati, paure	- Vasovagale
- Stazione eretta prolungata in ambienti affollati e caldi	- Vasovagale o disautonomica
- Sforzo	- Vasovagale o disautonomica
- Pasto (in media dopo 30'-60')	- Disautonomica
- Assunzione della stazione eretta	- Ortostatica
- Sensazione di cardiopalmo	- Cardiogena (tachiaritmia)
- Nevralgia del IX o V	- Riflessa
Insorgenza in rapporto con:	
- Sforzo fisico	- Cardiaca
- Condizione di riposo	- Cardiaca
- Inizio o cambiamento dei trattamenti farmacologici	- Da farmaci
- Rotazione del capo e compressione del seno carotideo	- Riflessa (sindrome del seno carotideo)
- Minzione, colpi di tosse, deglutizione o defecazione	- Riflessa (situazionale)
Insorgenza in associazione con:	
- Sudorazione fredda, annebbiamento visivo, acufeni, nausea e vomito	- Vasovagale
Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa	- Sindrome del QT lungo
- Sindrome di Brugada - Displasia ventricolare destra - Cardiomiopatia ipertrofica	

caratterizzata da astenia, sensazione di mancamento e di vuoto epigastrico o di nausea, ronzii auricolari, vertigini, annebbiamento visivo, restringimento del campo visivo, sensazione di mancanza di controllo dei movimenti oculari, sudorazione, scialorrea.

Alcuni sintomi esprimono un tentativo di compenso al venir meno dei riflessi autonomici e mancano nelle sincopi da ipotensione ortostatica asimpaticotonica. Si possono osservare episodi abortivi (per es., se il soggetto si sdraia tempestivamente), in cui la sintomatologia autonomica può restare isolata: in tal caso si parla di "pre-sincope".

In molti casi però il quadro si completa con la perdita di coscienza e del tono muscolare, che può causare caduta a terra: il respiro è superficiale, la cute pallida, i muscoli ipotonici, il polso raro, i globi oculari sono deviati in alto e all'esterno. Il recupero della coscienza avviene, in genere, dopo alcuni secondi (6-8 sec., in media ~20 sec). Residua spesso astenia più o meno marcata, vago senso di nausea e se la perdita di coscienza è stata completa, il soggetto non ricorda ciò che è avvenuto durante l'episodio e nei momenti precedenti (amnesia retrograda, ~ 40% dei casi).

Nel 30% circa dei casi, dopo alcuni secondi (2-10) dall'inizio della perdita di coscienza compare uno spasmo tonico generalizzato in opistotono (più raramente in emprostotono), spesso seguito da 2-3 scosse cloniche generalizzate; può esservi anche perdita di urine e, in questi casi, la durata della crisi si protrae per 10-12 secondi. La definizione usata in passato di "sincope convulsiva" è deprecata per evitare confusioni con una crisi epilettica generalizzata tonico-clonica, ed è da sostituire con quella di "sincope con movimenti involontari o mioclonie " (Brignole et al., 2001).

Secondo alcune osservazioni (Lempert et al., 1994; Lempert e von Brevern, 1996), durante la sincope si osservano sempre movimenti involontari a tipo mioclonie focali o multifocali, aritmiche. Talora si associano rotazione del capo e degli occhi verso l'alto o verso un lato e più raramente vocalizzazione, allucinazioni visive elementari e allucinazioni uditive, rendendo difficile la diagnosi differenziale nei confronti degli episodi epilettici.

Del tutto eccezionalmente, infine, la sintomatologia è dissociata: cadute senza completa perdita di coscienza, perdite di coscienza vere e complete senza caduta.

I fenomeni pre-sincopali non sono accompagnati da alcuna modificazione dell'attività elettrica cerebrale, mentre l'episodio sincopale è accompagnato da un *pattern* EEG che evolve specularmente tre fasi (v. 1° Vol., Fig. 2): 1) iniziale comparsa di sequenze di onde lente (3-5 c/s) di voltaggio progressivamente crescente, diffuse a tutto l'ambito encefalico, con prevalenza nelle regioni frontali; 2) segue un breve periodo di marcata depressione dell'attività EEG (transitorio silenzio elettrico) durante il quale si può manifestare uno spasmo tonico seguito da clonie muscolari prive di correlati EEG parossistici; 3) ripresa di un'attività EEG lenta di ampiezza decrescente fino alla normalizzazione EEG ed recupero della coscienza dopo qualche secondo. Questa sequenza patognomonica esprime la differente suscettibilità delle strutture cerebrali all'ipossia.

Secondo Gastaut (1958, 1974) la perdita di coscienza e l'attività EEG lenta esprimono l'inattivazione funzionale della corteccia e del talamo. Un'ipossia più prolungata o marcata determina una sofferenza funzionale delle strutture ipotalamo-mesencefaliche con liberazione dei centri tonigeni reticolari ponto-bulbari, più resistenti all'anossia. Tali fenomeni sarebbero responsabili della temporanea e marcata depressione dell'attività elettrica e delle mioclonie massive, che non rappresenterebbero altro che ritmici rilasciamenti dell'ipertonia estensoria da decerebrazione funzionale.

In ogni caso, questi fenomeni, fra l'altro incostanti, non intaccano l'unità patogenetica delle sincopi, rappresentata dall'ipossia cerebrale, sottolineandole la fondamentale differenza nei confronti delle crisi epilettiche, caratterizzate da tipiche alterazioni EEG critiche parossistiche. Ovviamente, nulla vieta che sincopi e crisi epilettiche possano coesistere, complicando non poco le rispettive diagnosi: infatti, alcune crisi epilettiche possono causare turbe del ritmo cardiaco e viceversa, certi episodi sincopali possono essere complicati da crisi epilettiche, specie negli anziani (Britton e Benarroch 2006).

FORME CLINICHE

A scopo pratico i principali tipi di sincope possono essere distinti in forme primitive (in assenza di patologie associate) e forme secondarie ad altre patologie.

SINCOPI PRIMITIVE (IN ASSENZA DI PATOLOGIE ASSOCIATE)

Si presentano in soggetti apparentemente sani, rappresentando quasi sempre l'unico disturbo: si tratta per lo più di sincopi riflesse, nelle quali possono essere presenti la componente cardioinibitoria, vasodepressiva o entrambe. Il 60% circa delle sincopi riflesse spontanee documentate con l'ECG ha una componente cardioinibitoria grave, caratterizzata da bradicardia < 40 bpm o asistolia prolungata.

Sindrome da ipersensibilità del seno carotideo

Tale quadro clinico può essere considerato paradigmatico delle sincopi vaso-vagali riflesse. La sintomatologia si compendia nella comparsa di tipici accessi sincopali e talora di cadute a terra senza perdita di coscienza, conseguenti alla stimolazione meccanica della zona reflessogena del seno carotideo.

La sollecitazione può essere anche lievissima, come quella prodotta da un colletto della camicia troppo stretto o dal passaggio del rasoio nel radersi il collo, ma in realtà sembrano più frequenti le crisi determinate da movimenti forzati di rotazione o estensione del capo che stimolano il seno carotideo attraverso lo stiramento dei tessuti circostanti.

Mentre tali episodi sono rari (~1% di tutte le sincopi), un'ipersensibilità del seno carotideo è dimostrabile nel 26- 60% delle sincopi di natura non determinata, con frequenza crescente in rapporto all'età. In alcuni casi di ipersensibilità del seno carotideo è anche presente ipotensione ortostatica non riferibile a disfunzioni autonomiche.

La sindrome compare in genere dopo i 50 anni ed a volte non è possibile identificare un fattore scatenante. In tali casi l'unico aspetto suggestivo è la ricorrenza di cadute o di episodi sincopali di natura non determinata. Ancora dibattuti sono i meccanismi responsabili dell'ipereccitabilità sinusale, se dipendenti da un'abnorme responsività dei centri riflessi troncoencefalici, oppure da un'ipersensitività dei pressocettori sinusali causata da placche ateromatose carotidee.

Gli episodi sincopali possono essere riprodotti e documentati in laboratorio sotto controllo poligrafico (ECG, PA) effettuando una cauta compressione digitale della zona reflessogena al collo. La risposta viene ritenuta positiva solo in caso di riproduzione della sintomatologia sincopale associata a bradicardia e/o ipotensione. Qualora si induca una significativa cardioinibizione, il test viene ripetuto dopo somministrazione di atropina solfato al fine di valutare l'entità dell'eventuale componente vasodepressiva. L'inibizione vagale sembra essere la causa degli episodi sincopali negli atleti con aumentato tono parasimpatico e bradicardia a riposo.

Sincope minzionale

Si manifesta all'inizio o subito dopo lo svuotamento della vescica: rappresenta una delle cosidette forme "situazionali", generalmente causate da stimolazione viscerale autonomica (deglutizione, accesso di tosse, defecazione). È più frequente nei maschi anziani, si verifica generalmente durante le minzioni notturne (in postura eretta) e può essere ricorrente. Sono coinvolti differenti meccanismi: una componente posturale, con ipotensione ortostatica legata all'assunzione della stazione eretta; un calo dell'attività simpatica in rapporto allo svuotamento della vescica e un'attivazione parasimpatica durante la contrazione della muscolatura vescicale. Un'anamnesi positiva per sincope minzionale aumenta il rischio di episodi sincopali durante la cistoscopia e l'esplrazione rettale.

Sincope tussiva

Descritta già nel 1876 da Charcot, è stata definita in passato come "epilessia laringea", "convulsione della tosse", "tosse obnubilante" e "ictus laringeo". Sebbene si verifichi generalmente in soggetti anziani affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, in soggetti

asmatici e nei forti fumatori, può manifestarsi anche in soggetti sani, ad esempio cantanti e suonatori di strumenti a fiato

Le crisi sono scatenate da accessi ripetuti di tosse. L'accesso tussivo, analogamente alla manovra di Valsalva, determina l'aumento della pressione intratoracica, la riduzione del ritorno venoso e quindi della gittata cardiaca con ipoperfusione cerebrale, dimostrabile mediante ecoDoppler transcranico. I bruschi parossismi espiratori inoltre sono associati a significativi rialzi pressori, con stimolazione dei barorecettori dei grandi vasi e secondaria vasodilatazione.

Sotto controllo poligrafico è possibile riprodurre la manifestazione accessuale mediante manovra di Valsalva. Analogo significato hanno le sincopi da defecazione, durante accessi di riso o nel sollevamento di pesi.

Sincope da nevralgia del glossofaringeo (IX)

Si manifesta con attacchi sporadici o ricorrenti di intenso dolore accessuale trafittivo alla gola o alla radice della lingua che si estende internamente all'orecchio, tale da causare talvolta bradicardia marcata con perdita di coscienza. La possibile presenza di una transitoria depressione del tono simpatico può giustificare la ricorrenza di episodi sincopali nei portatori di *pacemaker*.

Nella maggior parte dei casi si tratti di una nevralgia causata da conflitto neurovascolare, ma occorre sempre escludere mediante RM la presenza di altre cause compressive (neoplasie dell'angolo ponto-cerebellare, sclerosi multipla, tumori laringei o nasofaringei e della base cranica). Del tutto infrequente è l'occorrenza di episodi sincopali nella nevralgia trigeminale, mentre in quella glossofaringea può manifestarsi anche una bradiaritmia tale da causare sincope.

Sincope da deglutizione

Nella maggior parte dei casi è causata da dolore deglutitorio, ad es. per ingestione di alimenti surgelati, ma può verificarsi anche in sua assenza. Solitamente coesistono turbe della conduzione atrio-ventricolare.

Sincope "da stiramento"

Spesso familiare, si manifesta prevalentemente in giovani maschi con episodi sincopali preceduti da annebbiamento visivo e disequilibrio indotti da iperestensione del capo.

Evidenze cardiache e ecoDoppler-TC depongono per una fisiopatogenesi riferibile a ipermobilità del rachide cervicale giovanile assai maggiore di quella in età avanzata e agli effetti cardiopressori di una manovra di Valsalva combinati con una simultanea compressione delle arterie vertebrali.

Sincope post-traumatica

Si tratta di crisi vaso-vagali tipiche, ortostatiche o emozionali, che insorgono nel 6% circa dei traumatizzati cranici entro i primi sei mesi dal trauma, in assenza di segni obbiettivi di lesione cerebrale. Sono più frequenti subito dopo il trauma, o nelle ore e nei giorni immediatamente successivi; differiscono dall'epilessia post-traumatica per il quadro clinico, per l'insorgenza più precoce, per la normalità dell'EEG intercritico e per la positività dei riflessi vaso-vagali. Esiste in questi casi anche la possibilità che non si tratti di vere sincopi, ma di manifestazioni psicogene, data la pressoché costante valenza medico-legale/assicurativa esistente in ambito infortunistico.

Negli sport di contatto violento (pugilato, *football* americano) il trauma cranico può causare una breve perdita di coscienza talora associata ad alcune scosse cloniche agli arti (v. 2° Vol., Cap. 33 Traumi Cranici), la cui patogenesi è verosimilmente mista (commotiva e riflessa). In questi casi il soggetto dev'essere escluso da ogni attività sportiva per un periodo di tempo adeguato (almeno una settimana.

Sincopi post-prandiali e da immersione

Sono spesso confuse, poiché le sincopi post-prandiali possono essere facilitate dal contatto del corpo con acqua fredda, non necessariamente immergendosi in mare o in piscina, ma anche effettuando una semplice doccia, mentre le improvvise perdite di coscienza che avvengono durante una vera immersione riguardano esclusivamente l'apnea subacquea e comportano un altissimo rischio di annegamento, e quindi vanno assolutamente conosciute.

Sincopi post-prandiali – Sono essere facilitate da pasti abbondanti e dall'esposizione al caldo seguita da un brusco raffreddamento del corpo. Dipendono da un'ipotensione post-prandiale con bradicardia riflessa che può portare fino ad un breve arresto cardiaco. L'assunzione di cibi, specie se ricchi di carboidrati, facilita la comparsa di ipotensione post-prandiale con nadir tra 30'-60' dall'inizio del pasto, riferibile all'effetto ipotensivo dell'insulina, al sequestro ematico splancnico ed alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche, fenomeni più evidenti negli anziani, nei soggetti che assumono alcune classi di farmaci o in presenza di disfunzioni autonomiche.

Sincopi da immersione (blackout) – Le perdite di coscienza da immersione in apnea sono indipendenti dal pasto e dipendono da un'anossia cerebrale acuta ipossiemica anziché da un'ipoperfusione cerebrale globale come avviene nelle sincopi. Data la loro frequenza e importanza, i due tipi in cui si distinguono sono brevemente descritti di seguito.

***Blackout* da immersione in acqua bassa.** (*shallow water blackout*) Si manifestano in riva al mare o in pi-

scina in soggetti sportivi solitamente ben allenati abituati ad iperventilare profondamente per vari minuti prima di tuffarsi e nuotare orizzontalmente sott'acqua in apnea a poca profondità (*horizontal diving*). Sono causate da un'ipocapnia iniziale che ritarda l'intervento dei chemocettori seno-carotidei (essenzialmente responsivi al tasso ematico di CO_2) impedendo di avvertire l'occorrenza un'incipiente ipossia in tempo utile per riemergere e respirare. Raggiunta la soglia critica, si manifesta repentina perdita di coscienza senza preavviso, impedendo al soggetto di accorgersene in tempo, riemergere per respirare o chiedere aiuto. L'annegamento avviene senza ingresso d'acqua nei polmoni.

***Blackout* da immersione in profondità.** *(> 10 metri, deep water blackout).* Colpiscono sportivi ben allenati ad apnee estreme ed abituati all'iperventilazione preliminare prima di un'immersione profonda (*free-diving*), e si manifestano tipicamente nella fase di risalita ed in prossimità della superficie (circa 3 metri). In questo caso, l'effetto dell'ipocapnia è aggravato da due fattori negativi legati alla profondità raggiunta ed al corrispondente aumento di pressione (a 10 m = 1 atm). Il primo interviene a profondità > 10 m, ed è legato alla compressione toracica ed all'aumento della pressione parziale di O_2 alveolare ed ematica che ne conseguono, producendo un senso di benessere ingannevole che non permette al soggetto di accorgersi del calo delle sue scorte polmonari di O_2, correlate al tempo trascorso ed all'attività muscolare svolta in apnea. Il secondo interviene durante la riemersione e la decompressione, solitamente rapide, in cui l'espansione toracica e polmonare causa brusca riduzione della pressione parziale dell'O_2 alveolare e ridotto ritorno venoso al cuore con riduzione della gittata: fattori che assieme determinano una rapida ipossiemia con ipossia cerebrale probabilmente aggravata da ipoperfusione, fino alla repentina perdita di coscienza (*blackout*) negli ultimi metri dalla superficie. Anche in questo caso, non esistono segni premonitori che diano il tempo al soggetto di accorgersi dell'esaurimento delle scorte polmonari di O_2 e lo spingano a riemergere in tempo; l'annegamento avviene senza ingresso d'acqua negli alveoli.

Ne consegue l'avvertimento di non effettuare mai immersioni profonde da soli, ma soltanto in compagnia di altri, e di non iperventilare mai prima di immergersi.

Sincopi secondarie

Comprendono le sincopi che si manifestano in seguito a: 1) disturbi del ritmo cardiaco; 2) cardiopatie; 3) affezioni respiratorie (embolie polmonari); 4) malattie acute o croniche del SNC o SNP; 5) emopatie (anemie ipocromiche o ipercromiche, primarie o secondarie); 6) endocrinopatie (m. di Addison, panipopituitarismo). Nel 5% dei casi non si tratta di vere e proprie sincopi (da ipoperfusione cerebrale), ma di alterazioni o perdite di coscienza su base dismetabolica (ad es. crisi ipoglicemiche). Ne sono riportate solo alcune, rimandando per le altre ai Trattati di Medicina Interna e Cardiologia.

Sincopi cardiache

Possono dipendere da turbe del ritmo cardiaco, da una tachicardia parossistica sopra-ventricolare e ventricolare, da disfunzioni del nodo del seno, da una sindrome del Q-T lungo e da un *pacemaker* malfunzionante.

Disturbi della conduzione atrio-ventricolare – Il blocco A-V completo a frequenza ventricolare bassa (< 30/min) che può comparire soprattutto in età avanzata in forma stabile e definitiva (salvo interventi terapeutici) o in modo transitorio all'instaurarsi di una fibrillazione atriale o al passaggio da questa ad un ritmo sinusale si manifesta con la comparsa di una classica sindrome di Morgagni-Adams-Stokes, caratterizzata da sincopi recidivanti precedute da pallore e seguite da rossore e con elevato rischio di morte (fino al 50% nei casi non trattati).

Tachicardia parossstica sopraventricolare e ventricolare – In questi casi la comparsa di episodi sincopali dipende dalla frequenza cardiaca, dalla volemia, dalla postura mantenuta all'inizio dell'aritmia, da concomitanti patologie cardiache ed dall'integrità dei riflessi vascolari compensatori.

Disfunzioni del nodo del seno (inclusa la sick sinus syndrome) – Si manifestano con bradi- tachiaritmie persistenti o transitorie che si associano a sincopi, capogiri e cardiopalmo. Nella maggior parte dei casi la sincope si associa a bradiaritmia.

Sindrome del QT lungo – Più rara delle precedenti forme, è caratterizzata da episodi sincopali conseguenti a tachicardie ventricolari polimorfe secondarie a disfunzioni della ripolarizzazione ventricolare che prolungano in modo abnorme l'intervallo QT. Può essere anche secondaria a turbe elettrolitiche, ischemia miocardica e farmaci.

La forma su base genetica, o *sindrome di Brugada*, causata da un'alterazione del canale del Na^+, comporta un consistente rischio di episodi di fibrillazione ventricolare "idiopatica", con ECG caratterizzato da un blocco di branca destra ed un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali.

La sindrome riguarda prevalentemente la popolazione maschile, può manifestarsi a riposo e durante il sonno, e rappresenta pertanto un importante fattore di rischio di morte improvvisa.

Nei soggetti anziani le sincopi cardiogene si associano spesso a patologie cardiache e polmonari. Fra queste ultime, da ricordare sono l'infarto miocardico, il tamponamento pericardico e l'embolia polmonare, che nel 13% circa dei casi esordisce con una sincope. Le cause sono spesso riferibili ad una componente emodinamica associata ad una componente riflessa. Nei vizi valvolari e nelle malformazioni, l'episodio sincopale compare solitamente in seguito ad uno sforzo fisico.

Sincopi da ipotensione ortostatica

La principale caratteristica di queste forme, a parte il fattore eziologico, è l'alterata regolazione cardiovascolare con conseguente ipotensione nel passaggio dal clino- all'ortostatismo.

Arbitrariamente per ipotensione ortostatica si intende un calo della PA sistolica > 20 mmHg e della PA diastolica > 10 mmHg entro 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta. Tuttavia, cadute pressorie anche minori possono diventare sintomatiche, specie nell'anziano, causando quale conseguenza cadute a terra con rischio elevato di gravi danni alla persona (traumi cranici e fratture, specie di femore). Generalmente la perdita di coscienza si verifica dopo l'assunzione della stazione eretta, specie al mattino, o non appena il soggetto inizia a deambulare: l'episodio può essere preceduto da annebbiamento visivo e capogiri, ma non da prodromi quali pallore, sudorazione fredda, nausea e bradicardia, tipici delle sincopi riflesse vasovagali. Fattori facilitanti sono gli ambienti caldi e la prolungata immobilità in stazione eretta per ore (parata militare).

Le cause della sincope da ipotensione ortostatica includono, oltre alle disautonomie primarie e secondarie, anche l'allettamento prolungato, o l'ipovolemia in soggetti trattati con diuretici, antiipertensivi o sedativi, specie neurolettici. In questi casi, l'inizio dell'episodio solitamente è caratterizzato da una tachicardia compensatoria. In assenza dei prodromi si pone il problema della diagnosi differenziale nei confronti di un *"drop-attack"*. L'ipotensione posturale può diventare causa di una ridotta autonomia nella vita quotidiana.

DIAGNOSI

Riconoscere e documentare la natura sincopale di un episodio di perdita di coscienza è molto spesso un problema delicato e complesso. La diagnosi si pone su più livelli (Tab. 6).

In primo luogo si tratta di differenziare l'episodio sincopale da altri non sincopali di breve durata con alterazioni o meno dello stato di coscienza, di cui il 20% è di natura neurologica (Tab.7).

Nel sospetto di epilessia è tassativa l'effettuazione di EEG (standard, prolungato, di sonno), la cui utilità diagnostica nelle sincopi è invece assai scarsa. Lo studio

Tabella 7. Brevi episodi accessuali erroneamente diagnosticati come sincope.

Episodi con perdita parziale o completa della coscienza
- Crisi epilettiche generalizzate e focali complesse
- Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipossiemia, iperventilazione con ipocapnia)
- Intossicazioni
- Spasmi affettivi infantili (crisi anossiche, *breath holding spells*) semplici, cianotici, pallidi
Episodi senza alterazioni della coscienza
- Crisi epilettiche focali
- Crisi vertiginose
- Cataplessia
- Cadute a terra accidentali e *Drop-attack*
- TIA carotidei e vertebro-basilari
- Emicrania vertebro-basilare
- Pseudosincope (disturbo di conversione)

Tabella 6. Valutazione clinica delle perdita di coscienza di sospetta natura sincopale.

Valutazione iniziale	**Storia, esame clinico, esami bioumorali, ECG**
Approfondimenti nel sospetto diagnostico di:	
• Sincope riflessa	massaggio del seno carotideo e *tilt-test*
• Sincope cardiaca	ecocardiogramma, test da sforzo, ECG dinamico Episodi ricorrenti: studio elettrofisiologico endocavitario, registrazione ECG a lungo termine mediante ILR
• Sincope da embolia polmonare	esami emocoagulativi, emogasanalisi, TC-RM, scintigrafia polmonare.
• Sincope da ipotensione ortostatica	test autonomici (*tilt-test*, test all'ATP i.v.) monitoraggio Holter della PA, valutazione neurologica
Esami utili nei casi di incerta classificazione:	Alterazioni ECG: valutazione cardiologica ed altre indagini. Episodi ricorrenti con valutazione cardiologica negativa: massaggio senocarotideo e *tilt-test*, eventuale consulenza psichiatrica e neurologica
ILR= *implantable loop recorder.*	

per neuroimmagini TC-RM è subordinato alla presenza di segni neurologici focali o quando non è stato possibile escludere una genesi epilettica o cerebrovascolare ischemica dell'episodio.

Rilievi anamnestici

Le informazioni più importanti riguardano: 1) l'età; 2) la storia di episodi ricorrenti analoghi; 3) la concomitanza con traumi (specie cranici); 4) le caratteristiche dell'episodio (prodromi, manifestazioni e durata), il contesto in cui si è verificato e gli eventuali fattori precipitanti; 5) coesistenti patologie (cardiopatie, ipertensione arteriosa, diabete, malattie del sistema nervoso), e 6) l'uso di farmaci.

Vanno in primo luogo considerati i farmaci di più largo impiego: antiipertensivi, coronarodilatatori (nitroderivati, calcio-antagonisti), betabloccanti, antidepressivi triciclici, neurolettici, anticolinesterasici centrali per la terapia delle demenze (Gill et al, 2009).

Circa il ricordo dell'accaduto, l'amnesia lacunare relativa al breve periodo di perdita di coscienza si associa nel 40% dei casi a un'amnesia retrograda relativa al periodo immediatamente precedente. La confusione post-sncopale è inusuale e solitamente breve, fatta eccezione per i soggetti più anziani.

Le circostanze in cui la sincope si è verificata sono spesso illuminanti: ad esempio, le sincopi riflesse possono essere indotte dalla minzione, dalla defecazione, da eventi stressanti, mentre quelle cardiache causate da vizi valvolari o malformazioni del cuore si manifestano usualmente sotto sforzo.

Per contro, l'ipotesi sincopale cade di fronte alle manifestazioni tipiche di una crisi epilettica tonico-clonica generalizzata (caduta a terra, opistotono, scosse continue ai quattro arti ed al tronco per 20-30 secondi, morsicatura della lingua, perdita di urine, respiro stertoroso, Tab. 8).

La sintomatologia presincopale autonomica è invece meno specifica, poiché oltre a mancare nelle sincopi cardiache, può anche osservarsi nelle crisi epilettiche focali complesse a prevalente componente disautonomica., e lo stesso vale per la caduta a terra, che oltre ad accompagnare quasi invariabilmente la sincope, può dipendere da altre numerose cause (v. 1° Vol., Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza).

Al contrario, alcuni sintomi che possono precedere la sincope, quali scotomi o annebbiamento del visus, vertigini e disartria, o certi fattori scatenanti, quali un intenso sforzo effettuato con un arto superiore, depongono fortemente per un'insufficienza vertebro-basilare acuta da furto della succlavia.

La diagnosi, confortata dal riscontro di una differenza fra i valori pressori dei due arti superiori, specie nell'abduzione e retroestensione di uno di essi (test di Adson), può essere confermata mediante flussimetria ecoDoppler ed esame angioTC/RM.

Tabella 8. Diagnosi differenziale degli episodi accessuali di perdita di coscienza.

Tipi di crisi	Sincopali	Epilettiche	Pseudocrisi
In rapporto con la postura	+++	—	—
In rapporto con stress emotivi	++	+	+++
Sintomi premonitori	++	+	+
Aspetto cutaneo	pallore	cianosi	indifferente
Manifestazioni motorie	+	+++	+++
Morsicatura della lingua	— (+)	++	—
Turbe sfinteriche	+	++	—
Traumatismi secondari	+	++	—
Confusione post-accessuale	+	++	—
Segni neurologici focali	— (+)	+	—
Segni cardiovascolari	+++	+	—
Anomalie EEG intercritiche	—	++	—
Alterazioni bioumorali	—	++	—

Diagnostica bioumorale e strumentale

Gli esami bioumorali (profilo biochimico, emocromo, ionogramma, urine) sono solitamente effettuati di routine presso i Dipartimenti di Emergenza, ma andrebbero praticati solo quando suggeriti dai dati anamnestici e dall'esame obiettivo, poiché nel 18-34% dei casi sono inutili o lasciano dubbi all'interpretazione diagnostica.

ECG standard – Oltre all'anamnesi ed all'esame obiettivo, l'ECG risulta d'importanza fondamentale per classificare il tipo di episodio sincopale ed anche a scopo prognostico. L'ECG è raccomandato in quasi tutti i casi, nonostante il suo limitato valore nella diagnosi eziologica, poiché può dimostrare la presenza di una cardiopatia pregressa o in atto, o di turbe del ritmo cardiaco, e suggerire ulteriori indagini elettrofisiologiche ed un appropriato trattamento. Il sospetto di sincope riflessa può essere avvalorato mediante il massaggio del seno carotideo ed il *tilt-test*.

Massaggio del seno carotideo – Serve per dimostrare l'ipersensibilità meccanica dei barocettori senocarotidei (IX nervo). Non dev'essere praticato in presenza di soffi carotidei e nei soggetti colpiti da ictus recente, e richiede monitoraggio della PA e dell'ECG.

Il valore diagnostico della manovra è legato alla riproducibilità della sintomatologia sincopale (specificità del 95% e sensibilità del 50%): un'asistolia di 3 o più secondi ed un calo pressorio di 50 mmHg indicano un'ipersensibilità senocarotidea.

In caso di marcata cardioinibizione (bradicardia), il test può essere ripetuto dopo somministrazione di atropina (0,02 mg/kg) per evidenziare un'eventuale componente vasodepressiva.

Nell'anziano, una bradicardia anche marcata in assenza di sintomi associati è piuttosto frequente e riveste scarsa rilevanza clinica. Sono riportate del tutto eccezionalmente complicanze neurologiche, usualmente transitorie (Munro et al., 1994).

Tilt Test – Consente di svelare la natura riflessa vasovagale della sincope, anche in assenza di criteri clinici suggestivi, dimostrando l'occorrenza di ipotensione arteriosa, bradicardia o entrambe le condizioni.

Il protocollo italiano prevede un ortostatismo passivo in inclinazione a 60° per 20 secondi, seguito dalla somministrazione di nitroglicerina (400 µg *spray* per via sublinguale) e da un ulteriore periodo di osservazione in ortostatismo per 15 minuti (sensibilità del 60%; specificità dell'86%), con ottima tollerabilità.

Il test va sospeso qualora si ripresenti la sintomatologia sincopale descritta in anamnesi.

Riduzioni dei valori pressori > 20 mmHg durante il passaggio dal clino- all'ortostatismo orientano verso una diagnosi di sincope da ipotensione ortostatica. Le alterazioni autonomiche sono confermate dall'assenza di modificazioni della frequenza cardiaca, nonostante la presenza di ipotensione. Il modo più semplice per valutare clinicamente il tono simpatico è monitorare la frequenza cardiaca dopo una manovra di Valsalva protratta per circa 30 secondi. La normale risposta consiste in un rallentamento della frequenza cardiaca e in un aumento dei valori pressori da 10 a 30 mmHg.

I soggetti con episodi di perdita di coscienza ricorrenti di sospetta natura funzionale (pseudocrisi) al *tilt-test* possono presentare ripetuti episodi di apparente perdita di coscienza non correlate a modificazioni ECG, EEG e dei valori pressori.

Registrazione Holter della pressione – È utile per diagnosticare disturbi ipotensivi causati da farmaci ed è di particolare importanza nei soggetti anziani con episodi sincopali post-prandiali. Nei soggetti con ipotensione ortostatica l'EN può accertare o escludere segni d'interessamento del SNC o SNP.

ECG da sforzo ed ecocardiografia – Sono consigliabili nelle sincopi ricorrenti di sospetta natura cardiogena con negatività dell'esame obiettivo e dell'ECG, perché possono dimostrare la presenza di aritmie sotto sforzo e la presenza di vizi valvolari importanti (prolasso mitralico).

ECG dinamico secondo Holter – È indicato negli episodi di perdita di coscienza ricorrenti di natura non determinata preceduti da cardiopalmo, ma la sua limitata durata di registrazione non permette di escludere l'occorrenza sporadica di aritmie anche gravi distanziate di settimane o mesi l'una dall'altra.

In questi casi si prevedono ulteriori indagini cardiologiche, fra cui lo studio elettrofisiologico endocavitario, l'effettuazione di test all'ATP (Brignole et al., 1997) e la registrazione ECG a lungo termine (fino a 3 anni) mediante monitor cardiaco impiantabile e programmabile dall'esterno (ILR, *Implantable Loop Recorder*).

EEG – In passato ampiamente usato per la diagnosi differenziale fra episodi di TLOC sincopali ed epilettici, corpose casistiche ne hanno dimostrato la sostanziale inutilità rispetto alle indagini cardiologiche, a parte rari casi atipici e molto dubbi in cui uno studio EEG a lungo termine può trovare indicazione (Dantas et al., 2012).

In conclusione:

- nella maggior parte dei casi con isolati episodi sincopali, in assenza di malattie cardiache, la diagnosi più probabile è quella di una sincope riflessa a prognosi favorevole. Le indagini e gli eventuali trattamenti possono essere praticati in regime ambulatoriale,
- in presenza di una patologia cardiaca o di sincopi di natura non determinata, il ricovero può essere considerato in base ai risultati delle indagini strumentali e della terapia.

Qualora la causa sia già evidente in fase di prima osservazione, la decisione del ricovero dipende dal tipo di situazione che si profila (patologia cardiaca strutturale, importanti turbe del ritmo cardiaco, anamnesi familiare di morti improvvise, grave ipotensione ortostatica).

Come già ricordato, nel 20-30% dei casi la sincope rimane di natura non determinata, ma se si esclude l'esistenza di una cardiopatia, la prognosi è favorevole.

Nelle sincopi isolate, quindi, non appare ragionevole ricorrere a procedure diagnostiche invasive, mentre è utile un controllo prolungato da cui spesso può emergere il fattore causale.

Strategia diagnostica basata sulla valutazione iniziale

Si basa su un'anamnesi accurata un'anamnesi accurata, sull'esame obiettivo, inclusa la misurazione della PA in clino- ed ortostatismo e sull'ECG standard. (Brignole et al., 2001). Nella valutazione iniziale ci si devono porre tre domande cruciali:

1. la perdita di coscienza è o non è dovuta a una sincope? Differenziare la sincope vera dalle altre condizioni non sincopali associate a perdita di coscienza reale o apparente è generalmente il primo quesito diagnostico a cui rispondere e determina la successiva strategia;
2. vi sono nell'anamnesi importanti aspetti clinici che suggeriscono la diagnosi? Una accurata anamnesi è fondamentale e da sola spesso è in grado di formulare o far sospettare la diagnosi;
3. vi è presenza o assenza di cardiopatia? L'assenza di cardiopatia sospetta o certa esclude in genere una causa cardiaca di sincope. Al contrario, la presenza di cardiopatia alla valutazione iniziale è un forte

predittore di causa cardiaca della sincope e virtualmente include tutte le sincopi cardiache, ma la sua specificità è bassa, poiché circa la metà dei cardiopatici presenta sincopi non cardiache.

La valutazione iniziale può portare a una diagnosi certa o sospetta o a nessuna diagnosi (sincope inspiegata).

Diagnosi certa

Si basa su sintomi, segni o dati ECG inequivocabili. In tali circostanze può non essere necessario proseguire l'iter diagnostico ed il trattamento, se previsto, può essere pianificato.

I risultati della valutazione iniziale permettono la diagnosi dell'eziologia sincopale nei casi sotto riportati.

Sincope vasovagale classica – È diagnosticata se eventi precipitanti come paura, intenso dolore, forte emozione, strumentazione o prolungato ortostatismo sono associati con i tipici sintomi prodromici.

Sincope situazionale – È diagnosticata se si verifica durante o immediatamente dopo la minzione, la defecazione, la tosse o la deglutizione.

Sincope da ipotensione ortostatica – È diagnosticata quando esistono prove documentate di ipotensione ortostatica, definita come decremento della pressione arteriosa sistolica (PA) ≥ 20 mmHg o un decremento della stessa < 90 mmHg in concomitanza di sincope o presincope;

Sincope cardiaca da ischemia miocardia – È diagnosticata quando sono presenti sintomi associati alle alterazioni ECG di ischemia acuta con o senza infarto miocardico, indipendentemente dal suo meccanismo;

Sincope cardiaca aritmica – È diagnosticata mediante ECG nei seguenti casi:

- bradicardia sinusale < 40 bpm o blocchi senoatriali ripetitivi o pause sinusali > 3 sec.
- blocco atrioventricolare di 2° grado Mobitz II o di 3° grado.
- blocco di branca destra e sinistra alternante.
- tachicardia parossistica sopraventricolare veloce o tachicardia ventricolare.
- malfunzionamento del pacemaker con asistolie.

Diagnosi sospetta

Più frequentemente, la valutazione iniziale porta soltanto ad un sospetto diagnostico. Il problema più importante in questi casi è l'accertamento di una cardiopatia strutturale o di anomalie ECG, associate a un più elevato rischio di aritmie ed a mortalità ad 1 anno più elevata.

In questi soggetti è raccomandata la valutazione cardiaca comprensiva di ecocardiogramma, test da sforzo, studio elettrofisiologico e monitoraggio ECG prolungato, anche attraverso l'impianto di *loop recorder*.

Nei soggetti con sincopi gravi o ricorrenti senza evidenze di aritmie o cardiopatie sospette o certe è consigliabile valutare la possibilità di una patogenesi neuromediata (massaggio senocarotideo, *tilt-test*, monitoraggio ECG prolungato, incluso l'impianto di *loop recorder*). La maggioranza delle sincopi isolate o rare è probabilmente di natura neuromediata e non necessita di eseguire test specifici.

Se la diagnosi è confermata mediante uno specifico test il trattamento può essere iniziato. D'altro canto, se la diagnosi non è confermata, i soggetti sono considerati affetti da sincope inspiegata e riesaminati come segue.

Diagnosi inspiegata (sincope di natura non determinata)

Dopo la valutazione iniziale la causa della sincope può rimanere sfuggente. La strategia di valutazione varia in base alla severità e alla frequenza degli episodi (vedi sopra). Nella maggioranza degli episodi sincopali inspiegati singoli o rari, la diagnosi più probabile è quella di sincope neuromediata (come sopra), e non sono richiesti test specifici.

Se a valutazione conclusa non emerge alcuna causa di sincope, il soggetto va riesaminato, poiché dettagli anamnestici precedentemente sfuggiti, minimi ulteriori rilievi o nuove informazioni possono drasticamente cambiare l'intera prospettiva e orientare più accuratamente l'iter diagnostico da intraprendere.

Qualora emergano indizi inesplorati di una possibile malattia cardiaca, neurologica o d'altro tipo, è consigliabile procedere ad un'ulteriore valutazione ricorrendo alla consulenza specialistica, inclusa quella psichiatrica, raccomandata soprattutto nei soggetti con frequenti sincopi ricorrenti ed altri disordini somatici sfuggenti clinicamente inspiegabili, in cui si sospetta un disturbo di conversione (funzionale).

In questo caso, trattandosi di soggetti suggestionabili, può dimostrarsi decisiva la registrazione video-EEG/ECG degli episodi.

TERAPIA

Il trattamento delle sincopi varia in rapporto al fattore causale e deve essere considerato nel caso di episodi ricorrenti, nei soggetti a rischio di complicanze traumatiche e soprattutto nei soggetti cardiopatici e nell'ipotensione ortostatica.

Nelle sincopi riflesse neuromediate il trattamento non è indicato nei soggetti con episodi isolati e sporadici, a meno che non si siano verificate gravi compli-

canze traumatiche o nel caso di attività lavorative ad alto rischio (ad es. guida di veicoli commerciali).

I soggetti che si rivolgono al medico dopo aver sperimentato un episodio di sincope riflessa richiedono principalmente rassicurazione ed educazione sulla natura dell'episodio.

In generale, la terapia iniziale di tutte le forme di sincope riflessa comprende l'insegnamento di misure comportamentali atte a evitare le circostanze scatenanti (ad es., gli ambienti caldi e affollati, l'ipovolemia, l'effetto della tosse, l'uso di colletti stretti, la minzione in posizione eretta, etc.), a riconoscere i sintomi prodromici ed a compiere manovre in grado di bloccarne l'evoluzione in sincope (ad es., assunzione della posizione di Trendelenburg). Inoltre, se possibile, le strategie terapeutiche dovrebbero essere indirizzate direttamente verso i fattori scatenanti (ad es., trattare la causa della tosse in caso di sincope tussiva).

Nella sincope riflessa vasovagale ricorrente, le recidive sincopali possono essere ridotte di frequenza ricorrendo al mantenimento di una postura ortostatica eretta obbligata per periodi di tempo progressivamente crescenti (cosiddetto *tilt training*). Tale strategia risulta però limitata da una bassa *compliance* a continuare il programma di *training* nel lungo periodo.

Nelle sincopi precedute da segni premonitori che il soggetto può imparare a riconoscere si sono dimostrate utili le manovre isometriche di incrociamento attivo delle gambe ("*leg crossing*") o delle braccia ("*hand grip*" e "*arm tensing*"), capaci di determinare un significativo incremento della PA ed evitare o ritardare l'imminente la perdita di coscienza (Krediet, 2007).

Molti farmaci sono stati usati nel trattamento della sincope vasovagale (beta-bloccanti, disopiramide, scopolamina, clonidina, teofillina, fludrocortisone, efedrina, etilefrina, midodrina, clonidina, antidepressivi SSRI, ecc.), ma negli studi prospettici controllati contro placebo nessuno di essi ha dimostrato un beneficio clinico costante, ed a tutt'oggi non vi sono dati controllati sull'utilità di qualunque altra terapia farmacologica.

Il posizionamento di *pacemaker* rimane un trattamento di incerto significato e deve essere riservato ai casi con episodi sincopali ricorrenti, generalmente di tipo cardioinibitorio. Il *pacing* cardiaco per la sincope vasovagale è stato valutato in numerosi *trial* multicentrici randomizzati e controllati con risultati contrastanti ed inconclusivi. L'elettrostimolazione cardiaca risulta invece efficace nella sindrome senocarotidea ed è riconosciuta come la terapia di scelta nei casi di documentata bradicardia.

Nelle sincopi da ipotensione ortostatica il trattamento comprende tutta una serie di provvedimenti preventivi volti a ridurre il rischio di eventuali di cali pressori ortostatici, aumentare la tolleranza ortostatica e migliorare la qualità della vita (Krediet, 2007; Lahrmann et al., 206, 2011):

1. informazioni sui fattori che influenzano i valori pressori, come ad es. gli sforzi e la temperatura ambientale, le modificazioni diurne della PA ed il possibile effetto del cibo e dei farmaci vasoattivi, per mimizzare l'occorrenza di episodi di ipotensione ortostatica;
2. l'alimentazione, da arricchire con sali (NaCl, KCl) e con ingestione periodica di 50-100 ml di acqua per un totale di 3-4 l/dìe), utile a determinare un rapido anche se transitorio aumento della volemia;
3. esercizi quotidiani di attivazione della muscolatura della metà inferiore del corpo, con accovacciamenti per 1', seguiti da rialzo in posiizone eretta (*squatting/rising*) (Krediet, 2007);
4. uso di calze elastiche, sollevamento della testata del letto durante la notte;
5. terapia farmacologica. L'uso di steroidi mineraloattivi, in particolare del fludrocortisone, può risultare utile. Buoni risultati sono riportati anche con farmaci che aumentano le resistenze periferiche (midodrina, efedrina); la desmopressina può risultare utile in caso di poliuria notturna, l'octreotide (analogo della somatostatina) nell'ipotensione postprandiale e l'eritropoietina nei soggetti anemici.

Da quanto sopra, emerge l'opportunità di ricorrere a Centri specializzati nella diagnostica e nel trattamento dei disturbi autonomici.

La terapia delle sincopi cardiache su base aritmica mira alla prevenzione di ulteriori episodi, al miglioramento della qualità della vita ed alla riduzione del rischio di mortalità. Nei soggetti con sincopi causate da cardiopatie o malattie cardiopolmonari il trattamento è diretto al miglioramento della patologia di base ed alla prevenzione delle sue complicanze, ricordando che spesso una componente emodinamica si sovrappone agli effetti neuromediati.

Sincope e guida di automezzi

La sincope molto raramente è causa di incidenti automobilistici, e non esistono perciò particolari limitazioni alla guida di autoveicoli a uso personale, soprattutto se si tratta di episodi isolati o rari, di natura clinicamente benigna e non associati ad aritmie cardiache o ad una cardiopatia. Dopo una sincope, tuttavia, prima di riprendere la guida è necessario chiarirne la causa, ed una volta appurata, effettuare possibilmente una trattamento efficace per prevenirne le recidive. L'autorizzazione alla guida di autoveicoli

a uso pubblico, invece, dev'essere valutata dal medico con molta attenzione.

Riferimenti Bibliografici

Barcroft, H., Edholm, G., McMichael, J., et al. (1944). Posthaemorrhagic fainting: study by cardiac output and forearm flow. Lancet, 1(6424), 489-490.

Barcroft, H., & Edholm, O. G. (1946). Sympathetic control of blood-vessels of human skeletal muscle. Lancet, 2(6424), 513-516.

Brignole, M., Gaggioli, G., Menozzi, C., et al. (1997). Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. Circulation, 96(11), 3921-3927.

Brignole, M., Alboni, P., Benditt, D., et al. (2001). Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J, 22(15), 1256-1306.

Brignole, M., Alboni, P., Benditt, D. G., et al. (2004). Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. Europace, 6(6), 467-537.

Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J, (in press), 1–69.

Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., et al. (2018). Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J, (in press).

Britton, J. W., & Benarroch, E. (2006). Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. Clin Auton Res, 16(1), 18-28.

Colman, N., Nahm, K., Ganzeboom, K. S., et al. (2004). Epidemiology of reflex syncope. Clin Auton Res, 14 Suppl 1, 9-17.

Costantino, G., Sun, B. C., Barbic, F., et al. (2016). Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. Eur Heart J, 37(19), 1493-1498.

Crane, S. D. (2002). Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. Emerg Med J, 19(1), 23-27.

Dantas, F. G., Cavalcanti, A. P., Rodrigues Maciel, B. D., et al. (2012). The role of EEG in patients with syncope. J Clin Neurophysiol, 29(1), 55-57.

Day, S. C., Cook, E. F., Funkenstein, H., et al. (1982). Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med, 73(1), 15-23.

Gastaut, H. (1958). Syncope and seizure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10(4), 571-572.

Gastaut, H. (1974). Syncopes: generalized anoxic cerebral seizures. In: P. J. Vinken & G. W. Bruyn (Eds), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 15, pp. 815-835. Amsterdam: Elsevier.

Gibson, P. S., Powrie, R., & Peipert, J. (2001). Prevalence of syncope and recurrent presyncope during pregnancy. Obstret. Gynecol, 97 (suppl.), 41-42.

Gill, S. S., Anderson, G. M., Fischer, H. D., et al. (2009). Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med, 169(9), 867-873.

Gimbel, J. R. (2003). Novel use of an "insertable" loop recorder. Heart, 89(6), e18.

Gould, P. A., Klein, G. J., Yee, R., et al. (2008). Syncope. In G. B. Young & E. F. M. Wijdicks (Eds.), Disorders of consciousness (Eds: M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 90, pp. 247-263). Amsterdam: Elsevier B.V.

Krediet, T. C. P. (2007). Physical manoeuvres to prevent vasovagal syncope and initial orthostatic hypotension: Amsterdam University Press, 1-109.

Lahrmann, H., Cortelli, P., Hilz, M., et al. (2006). EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol, 13(9), 930-936.

Lahrmann, H., Cortelli, P., Hilz, M., et al. (2011). Orthostatic hypotension. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management (2nd ed., Eds: pp. 469-475). Oxford: Wiley-Blackwell, Vol. 1 (33).

Lempert, T., Bauer, M., & Schmidt, D. (1994). Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol, 36(2), 233-237.

Lempert, T., & von Brevern, M. (1996). The eye movements of syncope. Neurology, 46(4), 1086-1088.

Lewis, T. (1932). Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. Br Med J, 1, 873-876.

Linzer, M., Felder, A., Hackel, A., et al. (1990). Psychiatric syncope: a new look at an old disease. Psychosomatics, 31(2), 181-188.

Martin, T. P., Hanusa, B. H., & Kapoor, W. N. (1997). Risk stratification of patients with syncope. Ann Emerg Med, 29(4), 459-466.

Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J, 30(21), 2631-2671.

Munro, N. C., McIntosh, S., Lawson, J., et al. (1994). Incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. J Am Geriatr Soc, 42(12), 1248-1251.

Secher, N. H., & Van Lieshout, J. J. (2010). Heart rate during haemorrhage: time for reappraisal. J Physiol, 588(Pt 1), 19.

Soteriades, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., et al. (2002). Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med, 347(12), 878-885.

Sutton, R., Deharo, J. C., Brignole, M., et al. (2018). Emerging concepts in diagnosis and treatment of syncope by pacing. Trends Cardiovasc Med, (in press).

Wallin, B. G. (1981). New aspects of sympathetic function in man. In E. Stalberg & R. R. Young (Eds.), Clinical Neurophysiology (Eds: pp. 145-167). London: Butterworths International Medical Review.

Testi di riferimento

Alboni, P., & Furlan, R. (Eds.). (2015). Vasovagal Syncope. Heidelberg, New York: Springer, xi, 326 p.

Brignole, M., & Benditt, D. G. (2011). Syncope. An Evidence-Based Approach. London: Springer, xvii, 344 p.

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). In. London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.

Grubb, B. P., & Olshansky, B. (2005). Syncope: mechanisms and management (2nd ed.). Oxford: Blackwell Publishing, xiii, 1-368.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

Capitolo 40

Epilessia

A. Seitun, C. Albano, A. Primavera

Il termine epilessia (dal *gr.*: ἐπιλαμβάνειν, essere colti di sorpresa, sopraffatti) fu introdotto da Ippocrate nel ~ 400 a.C. per definire la ricorrenza di improvvise crisi di perdita di coscienza con caduta a terra e convulsioni di natura inspiegabile, condizione già nota in Mesopotamia (III-II millennio a.C., codice di Hammurabi), India ed Egitto come "possessione" dell'individuo da parte di demoni (Babilonesi, Egizi), divinità (Greci) o spiriti maligni (Latini).

Nonostante l'attribuzione Ippocratica dell'epilessia a flegmi in eccesso prodotti dal cervello anziché a cause sovrannaturali (*De Morbo Sacro*) e la successiva distinzione di Galeno (~100 d.C.) in forme idiopatiche e sintomatiche, le superstizioni riguardanti l'epilessia si arricchirono nel tempo di ulteriori pregiudizi connessi alla sua sfuggente natura, quali l'imprevedibilità, l'incurabilità, la "contagiosità" e la "pericolosità sociale", costituenti uno stigma emarginante non meno grave dello stesso disturbo, non solo per il silenzioso ostracismo attuato dall'ambiente circostante (*enacted stigma*), ma anche per la percezione individuale della propria diversità rispetto agli altri (*felt stigma*).

Tale stigma, ancora presente in vaste regioni del pianeta, conserva tracce anche in quelle economicamente più sviluppate, ove permane ancora una certa abitudine ad alludere all'epilessia usando altri termini (sindrome comiziale, comizialità, mal caduco, incantamenti, piccolo e grande male, etc.), che svelano una diffusa difficoltà, anche in ambiente medico, a considerare il disturbo alla pari di altri ed a discuterne in maniera semplice e chiara per sfatare ogni tipo di leggenda (cfr. EUROCARE, 2003), evitando l'uso sbrigativo del nome aggettivato "epilettico" a favore di "persona con epilessia", affezione non dissimile da altre e spesso meno grave. A questo proposito, per favorire una maggiore accettazione sociale del disturbo, sono anche stati proposti termini alternativi (Sud Corea, 2013 "*cerebro-electrical disorder"* al posto del termine *ganjil*, che in Asia ha un implicito significato di follia; in Arabia Saudita "*electrocerebral disturbance*" al posto di *Saraa*, convulsioni).

Dopo l'identificazione nella seconda metà dell'800 della genesi cerebrale dell'epilessia e la precisa descrizione delle crisi originate dall'area motoria da parte di John Huglings Jackson, lo studio sperimentale e clinico dei vari tipi di manifestazioni irritative corticali ebbe straordinario sviluppo nell'era elettrofisiologica, portando alla diagnostica EEG-clinica delle crisi epilettiche ed allo sviluppo di modelli sperimentali per la ricerca di farmaci ad azione antiepilettica.

La speciale complessità delle innumerevoli problematiche connesse all'epilessia motivò la costituzione nel 1909 dell'ILAE (*International League Against Epilepsy*), organizzazione internazionale formata da esperti epilettologi di oltre 100 Nazioni dotata di una *Task Force* terminologica e di "Epilepsia" quale Rivista ufficiale, affiancata dall'IBE (*International Bureau for Epilepsy*), punto di riferimento scientifico globale per uniformare glossario, definizioni e classificazioni nosologiche grazie ad apposite Commissioni impegnate in uno scopo unificatore senza pari in ambito medico.

Infatti, la natura sfuggente e polimorfa dell'epilessia come affezione caratterizzante quadri clinici anche molto differenti fra loro per età d'esordio (dalla nascita fino all'età più avanzata), gravità, responsività alla terapia, prognosi ed implicazioni psicologiche e sociali, vide un fiorire di definizioni sia delle crisi epilettiche, sia dell'epilessia come disturbo in sé, variamente basate - secondo il punto di vista di Jackson (1874), uno dei principali fondatori dell'ILAE - su concetti tassonomici "da botanico" o su concetti pragmatici "da giardiniere", fra loro poco compatibili e fonte di confusione nosologica, a detrimento di un comune linguaggio adatto sia a scopo di ricerca che pratico applicativo.

Questa premessa (v. www.ilae.org) è necessaria per spiegare perché nel tempo si siano succedute innumerevoli e spesso discordanti versioni delle definizioni di "epilessia", "crisi epilettica" e "sindromi epilettiche",

in rapporto all'avanzamento delle conoscenze ed alle crescenti evidenze cliniche disponibili su ciò che ancor oggi costituisce il motto dell'ILAE: "*Epilepsy is still a puzzle*".

Non a caso, incidentalmente, esistono tuttora discrepanze fra le classificazioni ILAE e quella dei sistemi nosografico-statistici WHO adottati dai Ministeri della Salute (ICD-9: #333.2 e 345.0-345.9; ICD-10: #G40-47 Epilessia, #G41-Stato di Male Epilettico e R56-Convulsioni, non classificate altrove), concordanti solo nell'81% circa dei casi ed ancor meno per i vari sottogruppi ILAE (Christensen e Sidenius, 2012; Jette et al., 2015).

Il susseguirsi di proposte parziali di revisione e di conseguenti modifiche dei vari inquadramenti ILAE, seguite da immancabili critiche e proposte alternative, non ha finora agevolato l'approdo ad un unico lessico in tema di diagnosi e cura dell'epilessia. Anche per questo motivo, le Linee Guida NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, UK, 2012) premettono quale primo punto chiave che ogni individuo (bambino, giovane, adulto o anziano) che abbia presentato una crisi recente di sospetta natura epilettica debba essere "valutato da uno specialista epilettologo" aggiornato per assicurare una corretta diagnosi precoce e l'eventuale inizio di una terapia appropriata.

In questa sede ci si atterrà alle ultime proposte e revisioni ILAE, in linea con le scelte di importanti trattati di Neuroscienze (Kandel et al., 2013) e di Medicina Generale (Longo et al., 2012).

L'epilessia non va considerata soltanto alla stregua di un disturbo neurologico a sé stante, ma anche come un crocevia o una potenziale via finale comune di ogni patologia congenita o acquisita del SNC. Date le complesse problematiche che spesso comporta, nel 1965 l'epilessia è stata riconosciuta dal Ministero della Sanità come "malattia sociale", portando all'istituzione di Centri Regionali di Diagnosi e Cura, specializzati e vidimati per assistere globalmente le persone che ne sono affette.

Nonostante l'epilettologia abbia assunto dimensioni talmente vaste da richiedere una preparazione ultraspecialistica, nessun medico può ritenersi esentato dal conoscerne le basi ed i principali aspetti pratici, necessari per orientarsi in fase di prima osservazione sulla natura epilettica o non epilettica di episodi accessuali o crisi soggettive o comportamentali di breve durata pregressi o attuali, e sull'iter diagnostico e terapeutico da proporre in ogni circostanza.

Definizioni ILAE di epilessia

L'aspetto più sconcertante e tipico delle crisi epilettiche è implicito nei sinonimi anglosassoni di "attacco" (eng.: *fit*, am.: *seizure*, dal lat. *sacire* = "impadronirsi di"), inteso come espropriazione delle proprie funzioni cerebrali e/o della coscienza e coercizione a fenomeni parossistici comportamentali o vissuti soggettivi abnormi virtualmente d'ogni tipo, ma solitamente abbastanza stereotipati.

Per comprendere appieno il significato della definizione di epilessia riportata nella Tab. 1 appaiono indispensabili alcune precisazioni sui concetti di crisi epilettiche "non provocate" e "sintomatiche acute", e di epilessia "idiopatica" e "sintomatica", concetti tradizionali eliminati nell'ultimo approccio alla classificazione nosografica delle epilessie.

Tabella 1. Definizioni proposte dalla Task Force ILAE 2005-2010 in tema di crisi epilettiche e di epilessia.

Definizioni concettuali

Crisi epilettica

Transitoria occorrenza di segni e/o sintomi causati da un'abnorme, eccessiva o sincrona attività neuronale cerebrale.

Epilessia

L'epilessia è un disturbo cerebrale caratterizzato da una perdurante predisposizione a generare crisi epilettiche e dall'insieme delle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali legate a questa condizione. La definizione di epilessia richiede l'occorrenza di almeno un attacco epilettico.

Definizioni operative

Epilessia: disturbo cerebrale definito da una qualunque delle seguenti condizioni:

Almeno due crisi epilettiche non provocate (o riflesse) fra loro distanziate più di 24 h

Una crisi epilettica non provocata (o riflessa) ed una probabilità di ulteriori crisi, simile al rischio generale di ricorrenza di crisi (≥ 60%) dopo due crisi non provocate, presente nei successivi 10 anni.

Diagnosi di una sindrome epilettica.

_____

L'epilessia è considerata **risolta** per i soggetti che hanno presentato una sindrome di epilessia età-dipendente ed hanno superato i limiti d'età per quella specifica sindrome, o per quelli che sono rimasti liberi da crisi per gli ultimi 10 anni, di cui gli ultimi 5 senza farmaci antiepilettici.

(adattata da Fisher et al., 2005; Berg et al., 2010; Fisher et al., 2014)

Crisi non provocate e sintomatiche acute

Le crisi non provocate, tradizionalmente definite idiopatiche o primarie, sono prive di un evidente rapporto causa-effetto con stimoli epilettogeni o eventi scatenanti. La loro ricorrenza indica una perdurante predisposizione epilettogena del SNC, di natura geneticamente determinata o acquisita.

Le crisi sintomatiche acute (in precedenza "provocate"), dipendono da cause identificabil temporalmente correlate. La corteccia cerebrale, come è noto, sotto l'azione di stimoli irritativi sufficientemente intensi produce scariche parossistiche abnormi e crisi epilettiche autolimitanti.

Le crisi sintomatiche acute sono così definite perché è identificabile un rapporto causa-effetto con eventi o situazioni scatenanti (shock elettrici, sostanze tossiche esogene o endogene, traumi, anossia-ischemia, etc.), o perché si manifestano in stretta concomitanza temporale con alterazioni disioniche o dismetaboliche notoriamente correlate ad un alto rischio di crisi epilettiche, quali ad es.: glicemia < 36 mg/dL (<2mM), natriemia < 115 mg/dL (<5mM), calcemia < 5 mg/dL (<1,2 mM), magnesiemia < 0,8 mg/dL (<0.3 mM), azotemia ureica > 100 mg/dL (>35,7 mM), creatininemia > 10 mg/dL (>0,884 mM) (Beghi et al., 2010; per discussione critica v. Shorvon e Guerrini, 2011).

Le crisi sintomatiche acute sono destinate a non ripetersi spontaneamente se lo stimolo causale è cessato e non ha causato modificazioni strutturali epilettogene permanenti. Costituiscono almeno il 50% di tutte le crisi epilettiche: chiunque può averne una o anche più, senza per questo essere o diventare affetto da epilessia.

Esistono infine le crisi epilettiche "riflesse", scatenate in soggetti particolarmente predisposti da specifici stimoli sensoriali visivi o uditivi di per sé non epilettogeni per la stragrande maggioranza della popolazione. In base ai nuovi criteri ILAE, in contrasto con i precedenti, non sono le crisi riflesse di per sé, ma la predisposizione a svilupparle a configurare una diagnosi di epilessia, anche se evitando le occasioni che ne determinano l'insorgenza sono destinate a non ripetersi.

Questo concetto sarà meglio chiarito nella successiva parte diagnostica, con esempi pratici riguardanti la probabilità che una crisi epilettica sia seguita da altre in base alla presenza o meno di specifici fattori di rischio.

L'importanza attualmente attribuita alla "propensione per le crisi epilettiche" deriva essenzialmente dalla necessità di prevenire lo sviluppo dell'epilessia come "disturbo" (*disorder*) e "malattia" (*disease*), cioè condizione neurologica perdurante spesso complessa, e ridurre l'aumentato rischio di mortalità che questa comporta, attuando diagnosi accurate e terapie ragionate; non minore importanza rivestono le problematiche individuali e sociali connesse all'epilessia e le situazioni in cui il disturbo epilettico costituisce una delle manifestazioni di sindromi cliniche anche gravi.

Le principali conseguenze pratiche delle nuove definizioni di epilessia sono duplici: 1) *più restrittive* rispetto alle precedenti, poiché basta una prima crisi non provocata associata ad un elevato rischio di ricorrenza di altre per configurare un'epilessia ed eventualmente giustificare l'inizio di un trattamento antiepilettico o l'attuazione di misure preventive (specie nel caso delle crisi riflesse); 2) *meno restrittive*, poiché nella definizione operativa è per la prima volta ufficialmente ammessa la possibilità di una "risoluzione" dell'epilessia, tradizionalmente considerata un'affezione cronica destinata a perdurare a vita.

Nosografia delle epilessie

È un tema da sempre problematico, soggetto a diatribe ed a sostanziali periodiche revisioni sui criteri da usare in futuro per giungere ad una classificazione definitiva delle epilessie. Le ultime proposte ILAE riguardano infatti la "Revisione della terminologia e dei concetti per l'organizzazione delle crisi e delle epilessie" sulla base delle discussioni, critiche e suggerimenti raccolti da una vasta platea internazionale di esperti epilettologi.

L'attuale inquadramento dell'epilessia, oltre alla sua nuova definizione pecedentemente riportata, ha apportato vari cambiamenti terminologici e semplificazioni pur continuando a basarsi sui tre assi complementari adottati in passato: fenomenologico, sindromico ed eziologico (Berg et al., 2010; Berg e Millichap, 2013; Scheffer et al., 2016). Il criterio eziologico, in particolare, ha sostituito la precedente distinzione delle epilessie in forme "idiopatiche" (costituzionali e/o probabilmente genetiche), "sintomatiche" (o acquisite) e

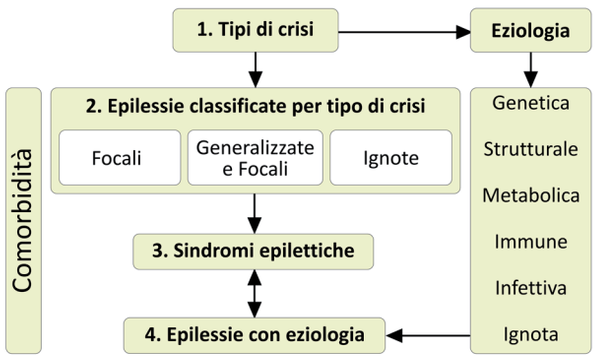


Fig. 1. Organizzazione concettuale delle crisi epilettiche e delle epilessie in funzione del criterio fenomenologico (tipologia delle crisi), sindromico ed eziologico (adattata da Scheffer et al., 2016).

"criptogenetiche" (da causa occulta, probabilmente sintomatiche), con cinque differenti gruppi eziologici più un sesto per le forme ad eziologia non conosciuta, come risulta dallo schema della Fig. 1.

Eziologia delle epilessie

Come delineato nella Fig. 1 e più in dettaglio nella Tab. 2, si distinguono:

1. le epilessie genetiche, in cui un'alterazione genetica si manifesta senza alterazioni strutturali o metaboliche del SNC e determina un'epilessia quale unico o preminente disturbo;
2. le epilessie strutturali, comprendenti forme causate da alterazioni strutturali del SNC, sia geneticamente determinate che acquisite, in cui l'epilessia fa parte di un quadro sintomatologico e clinico più vasto;
3. le epilessie metaboliche dipendenti da difetti geneticamente determinati, con esclusione delle crisi sintomatiche acute da condizioni dismetaboliche o tossico-carenziali acquisite e/o reversibili senza danno strutturale del SNC;
4. le epilessie su base autoimmune;
5. le epilessie causate da infezioni;

Tabella 2. Eziologia delle epilessie.

Genetiche • Anomalie cromosomiche • Anomalie genetiche **Strutturali** • Malformazioni dello sviluppo corticale Displasia corticale focale Sclerosi tuberosa, Lissencefalia, Eterotopia sottocorticale a banda Eterotopia della sostanza grigia Polimicrogiria Emimegalencefalia Schizencefalia Amartoma ipotalamico Malformazioni vascolari Angioma cerebrale Aneurismi artero-venosi Angiomatosi encefalo-trigeminale • Sclerosi ippocampale • Lesioni ischemiche-ipossiche Prenatali Postnatali • Lesioni traumatiche • Neoplasie DNET Ganglioglioma • Cisti poroencefaliche **Metaboliche*** • Difetto di biotinidasi e olocarbossilato sintasi • Difetto cerebrale di folati • Difetto cerebrale di creatina • Difetto del trasportatore di glucosio (GLUT1) • Encefalopatie mitocondriali Sindrome di Alpers MELAS MERFF • Malattie perossisomali • Difetto di piridoss(am)ina-5-fosfato ossidasi (crisi responsive a pridossina) • Difetto di α-aminoadipico semialdeide deidrogenasi (crisi responsive ad ac. folinico) _____ * Non includono le crisi sintomaatiche acute causate da condizioni dismetaboliche o tossico-carenziali acquisite e/o reversibili senza danno strutturale del SNC.	**AutoImmuni** • Da autoanticorpi diretti contro recettori, canali ed enzimi del SNC Anti recettori NMDA Anti recettori AMPA Anti recettori $GABA_B$ Anti canale V-dipendente del K+ Anti GAD65 Encefalopatia steroido-responsiva associata a malattie tiroidee Sindrome da malattia celiaca con epilessia e calcificazioni cerebrali **Infettive** • Meningiti e meningoencefaliti Batteriche Tubercolari • Encefaliti virali HSV, VZV, morbillo, varicella, parotite, rosolia, HIV, CMV • Parassitosi Malaria cerebrale Toxoplasmosi Toxocariasi Schistosomiasi Neuroborreliosi **Cause sconosciute** • Sindromi epilettiche correlate a infezioni febbrili (FIRES) Encefalopatia epilettica devastante dell'età scolare Encefalite acuta con crisi parziali ripetitive refrattarie (AERRPS).

(adattata da ILAE, 2016, www.ilae.org)

6. le forme da causa ignota, che comprendono le epilessie farmacoresistenti gravi correlate ad infezioni febbrili di origine sconosciuta.

Complessivamente, le anomalie genetiche e cromosomiche che determinano o comportano epilessia associata o meno ad alterazioni strutturali o metaboliche elencate dalla Commissione Genetica-LICE 2012 (www.lice.org) erano 80, di cui 10 di origine cromosomica e 70 causate da alterazione genetiche trasmesse per via autosomica dominante, recessiva o X-*linked*.

Un quadro sinottico provvisorio sulle caratteristiche delle principali sindromi epilettiche geneticamente determinate e relativo tipo di crisi è proposto nella Tab. 3.

Tabella 3. Principali epilessie ed encefalopatie epilettiche causate da alterazioni monogeniche.

Sindromi epilettiche	Tipi di crisi	Gene/Locus/Eredità	Proteina
Crisi neonatali familiari benigne (BFNS)	Convulsioni neonatali multifocali, generalizzate tonico-cloniche	*KCNQ2*, 20q13.33, AD	Canale K^+ V-dipendente Kv7.2, sottofamiglia KQT, membro 2
		KCNQ3, 8q24, AD	Canale K^+ V-dipendente Kv7.3, sottofamiglia KQT, membro 3
Crisi neonatali-infantili familiari benigne (BFNIS)	Convulsioni neonatali multifocali, generalizzate tonico-cloniche	*SCN2A*, 2q23-q24.3, AD	Canale Na+ V-dipendente neuronale Nav1.2, subunità α
Crisi neonatali-infantili familiari benigne (BFNIS), con o senza coreoatetosi/discinesia	Convulsioni neonatali multifocali, generalizzate tonico-cloniche, episodi coreoatetosici o atassici	*PRRT2*, 16p11.2, AD	*Proline-rich transmembrane protein 2*
		SCN2A, 2q23-q24.3, AD	Canale Na+ V-dipendente neuronale tipo 1, subunità α
Crisi infantili familiari benigne con emicrania emiplegica familiare (BFIS)	Convulsioni neonatali multifocali, generalizzate tonico-cloniche, emicrania emiplegica	*ATP1A2*,1q21–q23, AD	Na^+/K^+ ATPasi, polipeptide α2
Epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale (ADNLFE)	Focali motorie notturne ipermotorie, ipercinetiche o toniche	*CHRNA4*, 20q13.2-q13.3, AD	nACh-R subunità α4
		CHRNB2, 1q21 , AD	nACh-R subunità β2
		CHRNA2, 8p21, AD	nACh-R subunità α2
Epilessia autosomica dominante con manifestazioni uditive (ADEAF), o del lobo temporale laterale (ADTLE)	Focali allucinatorie uditive o visive	*LGI1*, 10q23.33, AD *RELN*, 7q22.1	Epitempina Reelina
Crisi febbrili plus (GEFS+)	Focali complesse, tonico-cloniche, miocloniche, assenze,	*SCN1A,* 2q24-q33, AD	Canale Na^+ V-dipendente neuronale Nav1.1, subunità α
		SCN1B, 19q13.1, AD	Canale Na^+ V-dipendente neuronale Nav1.1, subunità β
		SCN2A, 2q23-q24.3, AD	Canale Na^+ V-dipendente neuronale Nav1.2, subunità α
		GABRG2, 5q31.1-q33.1, AD	$GABA_A$-R subunità γ2
		GABRD, 1p.36, tr. complessa	$GABA_A$-R subunità δ
Epilessia mioclonica familiare infantile (FIME)	Miocloniche, tonico-cloniche	*TBC1D24*, 16q13.3, AR	TBC/Rab-GAP (*GTPase-activating proteins*)
Epilessia mioclonica giovanile (JME, sindrome di Janz)	Miocloniche, tonico-cloniche, assenze	*GABRA1*, 5q34-q35 AD	$GABA_A$-R subunità α1
		EFHC1, 6p12.2, AD	*EF-hand domain (C-terminal)-containing protein 1*
Assenze dell'infanzia (CAE)	Assenze, tonico-cloniche	*GABRG2*, 5q31.1-q33.1, AD	GABA-R subunità γ2
		CLCN2, 3q26, AD	Canale Cl^- tipo 2
Epilessia generalizzata con fenotipi variabili (incluse le assenze precoci)	Tonico-cloniche, assenze	*SLC2A1*, 1q35, AD	GLUT1 (trasportatore di glucosio)
Epilessia generalizzata ed atassia episodica	Tonico-cloniche, assenze	*CACNB4*, 2q23.3, AD	Canale Ca^{2+} V-dipendente N, subunità β2
		CACNA1A.19p13.13, AD	Canale Ca^{2+} V-dipendente P/Q subunità α1

(segue tabella 3)

(continua tabella 3)

Encefalopatie epilettiche	Tippi di crisi	Gene/Locus/Eredità	Proteina
Encefalopatia epilettica infantile ad esordio precoce (0-1 anno)	Miocloniche, spasmi	*SLC25A22*, 11p15, AR *STXBP1*, 9q34.11, *de novo* *TBC1D24*, 16p13.3, AR *KCNQ2*, 20q13.33, *de novo*	GLU/H^+ *simporter* mitocondriale (v. sotto) (v. sopra) (v. sopra)
Sindrome di Dravet (SMEI, *Severe Mioclonic Epilepsy of Infancy*)	Febbrili, focali, miocloniche, assenze, generalizzate tonico-cloniche	*SCN1A*, 2q24.3, *de novo*	Canale Na^+ V-dipendente neuronale tipo 1, subunità α
		PCDH19, Xq22.1, X-*linked*	Protocaderina-19
Epilessia con ritardo mentale nelle femmine	Febbrili, focali, assenze, miocloniche, generalizzate tonico-cloniche	*PCDH19*, Xq22.1, X-*linked*	Protocaderina-19
Spasmi infantili con fenotipo Rett-simile	Spasmi infantili, ipsaritmia	*CDKL5*, Xp22.13, X-*linked*	*Cyclin-dependent kinase-like 5*
Sindrome di West (spasmi infantili)	Spasmi infantili, ipsaritmia	*ARX*, Xq21.3, X-*linked*	*Aristaless-related homeobox*
Sindrome di Ohtahara	Toniche, spasmi infantili	*STXBP1*, 9q34.11	*Syntaxin binding protein 1*
	(Fonte www.omim.org/. Per ulteriori informazioni: https://goo.gl/dURILx; https://goo.gl/0YfUfz)		

Epidemiologia

L'epilessia costituisce un pesante problema socio-sanitario, poiché riguarda lo 0,7-2% della popolazione e il 4% dei bambini nei Paesi sviluppati, percentuale che raddoppia nei Paesi a basso reddito o in via di sviluppo, ove in alcune aree geografiche l'80-90% delle persone con epilessia non riceve alcun trattamento.

L'incidenza dell'epilessia è correlato all'età, ed è massimo entro il 1° anno di vita, con picco entro la 1° settimana, quindi decresce progressivamente secondo una curva ad U per aumentare esponenzialmente dopo i 60 anni (Fig. 2).

In Italia, i dati più recenti tratti da un database nazionale, hanno dimostrato una prevalenza di epilessia di 7,9:100.000 (M= 8.1, F= 7,7), con i valori più alti nelle età < 25 anni e in quelle ≥ 75 anni, ed un'incidenza pari a 33,5:100.000 (F= 35,3, M=31,5), con vi valori più alti nelle femmine di età <25 anni e nei maschi di età ≥ 75 (Giussani et al., 2014).

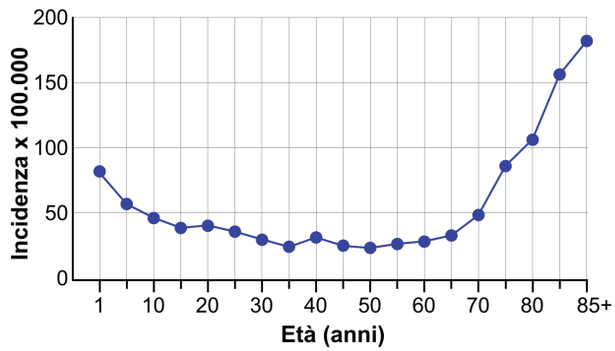


Fig. 2. Incidenza dell'epilessia per classi di età (dati tratti da Cesnik et al., 2013).

L'epilessia, dunque, può considerarsi una delle patologie neurologiche più diffuse, tanto da essere riconosciuta come malattia sociale essendovi in Italia 500 mila persone con epilessia e 30 mila nuovi casi l'anno, con incidenza più elevata nei bambini e soprattutto negli anziani. Nelle donne con epilessia, particolari problemi si profilano nell'uso di contraccettivi orali, nella programmazione della gravidanza, nel periodo gestazionale e nell'allattamento. In Italia, su 100 mila donne si riscontrano 30 nuovi casi all'anno.

Nonostante nella maggior parte dei casi la condizione epilettica non impedisca di svolgere un'attività lavorativa normale, il tasso di disoccupazione dei soggetti che ne sono portatori è maggiore rispetto alla popolazione generale, e ciò spiega perché si tenda a celare il proprio disturbo per evitare l'esclusione da attività a rischio o la perdita del proprio posto di lavoro.

Fisiopatogenesi dell'epilessia

Si tratta dell'argomento che ha improntato il nascere delle Neuroscienze ed il loro successivo sviluppo ed è diventato talmente poliedrico e di così vasta portata da escludere qualunque velleità di semplificazione o sintesi in questa sede, permettendo solo un *excursus* dei principali aspetti elettrofisiologici e neurobiologici che sottendono alla generazione delle crisi epilettiche nelle varie forme di epilessia.

Da Jackson in poi (v. Compston, 2011) è noto che le crisi epilettiche dipendono da un'abnorme scarica parossistica ipersincrona di una parte o di tutti i neuroni cerebrali, cioè di reti neurali circoscritte (crisi focali) o estese all'intero encefalo (crisi generalizzate). Tale fenomeno, tuttavia, non può essere semplicisticamente attribuito al venir meno dell'inibizione ed un prevalere dell'eccitazione, poiché esistono crisi, come le assenze, caratterizzate dal ritmico succedersi di brevissimi momenti di eccitazione a lunghe pause inibitorie.

Comprendere i meccanismi di queste due principali e differenti modalità di scarica patologica è anche indispensabile per scegliere i farmaci più idonei per la loro prevenzione.

A tal fine appaiono essenziali alcune conoscenze di base riguardanti: 1) le differenze fra scarica neuronale normale e patologica, sia in corteccia, sia nel talamo; 2) i meccanismi sincronizzanti e la diffusione dell'attività parossistica, 3) la "massa critica", cioè il numero di neuroni ipereccitabili necessari per scatenare una crisi e 4) l'impatto delle crisi sul SNC.

Modalità di scarica dei neuroni corticali

Scarica neuronale fisiologica

I neuroni corticali di proiezione (piramidali) scaricano continuamente potenziali d'azione (PA o *spike*) secondo tre principali modalità di scarica: occasionale, ritmica ed in raffiche ad alta frequenza (*burst*).

Neuroni corticali di proiezione – Durante la veglia, i neuroni piramidali più grandi del V strato tendono a scaricare fasicamente in *burst* raggiungendo frequenze di scarica molto elevate (200-300 PA o *spike*/sec), mentre quelli di medie-piccole dimensioni del III strato scaricanoe tonicamente in maniera più regolare ed a frequenze inferiori.

Nel sonno sincronizzato NREM (ad onde lente), la frequenza media di scarica decresce marcatamente in entrambe le classi, in rapporto ad una sincronizzazione fra attività corticale e talamica che in entrambe le strutture si manifesta con un *pattern* oscillante di brevi raffiche di PA ad alta frequenza (n *burst*) intervallate da lunghe pause iperpolarizzanti silenti che di fatto bloccano la trasmissione delle afferenze periferiche sensitivo-sensoriali in transito. Nel sonno desincronizzato REM, la frequenza media di scarica ritorna a valori simili a quelli della veglia con incrementi fasici durante i REM, rivelando un ripristino della trasmissione sinaptica.

Intereuroni corticali inibitori – Comprendono varie classi di interneuroni, alcuni dei quali ricchi in parvalbumina (chelante il Ca^{2+}) e capaci di scaricare in *burst* ad alta frequenza (*fast-spiking*), inseriti in circuiti di feed-back negativo verticali (neuroni "*double bouquet*") e orizzontali (neuroni "*basket*" e "*chandelier*"). Tali interneuroni, responsabili dell'inibizione ricorrente e laterale, oltre a contribuire alla selezione ed elaborazione dei messaggi in transito durante la veglia, sono attivamente e globalmente coinvolti nell'innesco e nel mantenimento del sonno allorché le cellule piramidali sono reclutate dal talamo nell'attività oscillatoria ritmica con fusi ed onde lente tipica del sonno NREM.

Data la presenza di connessioni cortico-talamiche dal VI strato corticale che scaricano preferenzialmente in *burst*, neocorteccia e talamo formano nel loro insieme un vasto sistema riverberante in grado di sincronizzarsi ed oscillare spontaneamente (bloccando in tal modo le afferenze sensitive e sensoriali ascendenti) non appena l'azione desincronizzante prodotta della formazione reticolare ascendente si riduca a sufficienza (sonno sincronizzato NREM).

Nell'epilessia generalizzata tipo assenza, ad esempio, il sistema talamo-corticale risulta particolarmente instabile, specie nella veglia quieta o nella fase di transizione verso il sonno NREM, passando bruscamente da un *pattern* di scarica desincronizzato ad un *pattern* stereotipato auto-oscillante perdurante per 5-20 sec (v. oltre). Analoghe considerazioni possono valere per le epilessie parziali o focali, la cui espressione clinica (focale o con secondaria generalizzazione) è più o meno suscettibile di essere modulata dal livello di vigilanza.

Scarica neuronale corticale nelle epilessie focali e generalizzate motorie

La registrazione extra ed intracellulare di singoli neuroni corticali in modelli sperimentali e anche in soggetti epilettici ha permesso di delineare le principali tipologie di scarica nelle fasi intercritiche (fra una crisi e l'altra) e critiche (durante una crisi).

Attività intercritica – Nel focolaio corticale epilettico cronico da applicazione topica di crema di allumina o cobalto sono osservabili tre classi di neuroni più o meno fortemente epilettici (Wyler et al., 1982, Wyler e Ward, 1986), la cui scarica parossistica è determinata da PDS (*Paroxismal Depolarizion Shift,* v. oltre).

Neuroni fortemente epilettici. Scaricano in maniera ricorrente e stereotipata spontanea o evocata da stimolazioni afferenti, caratterizzata da burst di 8-15 PA ad elevata frequenza, contraddistinta da un primo intervallo *interspike* "lungo" (LFI, *Long First Interval*).

Neuroni parzialmente epilettici. Sono simili ai precedenti, ma suscettibili di una certa modulazione in rapporto alle modificazioni funzionali dell'area interessata (prodotte da stimolazioni afferenti o dallo stato di sonno o di veglia).

Neuroni normali circostanti. Scaricano normalmente, ma in particolari circostanze sono assai più suscettibili di altri ad essere rapidamente reclutati in una

scarica parossistica ipersincrona ad alta frequenza, evidenziabile all'EEG di superficie come una o più punte rapide (< 70 msec) o onde puntute (70-200 msec) di voltaggio >50 µV, seguite da un'onda lenta di ampiezza e durata assai variabile.

I complessi punta o polipunta-onda (SWD, *Spike and Wave Discharge*) che ne derivano hanno morfologia e frequenza irregolare, sono solitamente localizzati o prevalenti in corrispondenza del focolaio, non sono di per sé specifici di un particolare tipo di epilessia e non vanno confusi con i complessi punta-onda stereotipati diffusi, bilaterali e simmetrici di alto voltaggio a 3 Hz che caratterizzano le crisi di assenza (v. oltre).

In ogni caso, il solo reperto EEG di punte o punte-onda focali è suggestivo ma di per sé insufficiente per attestare un'epilessia, diagnosticabile solo dopo l'accertatamento di una prima crisi.

PDS (*Paroxysmal Depolarizion Shift*). È l'evento depolarizzante intracellulare stereotipato che determina la scarica neuronale e l'attività epilettiforme EEG intercritica nelle crisi focali e generalizzate motorie e prelude alla depolarizzazione neuronale prolungata che le contraddistingue (Matsumoto e Ajmone Marsan, 1964; Prince, 1968; Ayala, 1983) (Fig. 3).

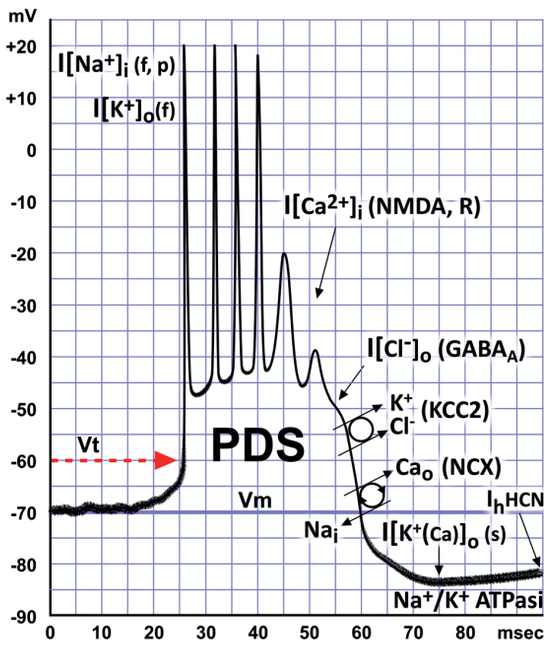


Fig. 3. Morfologia e correnti ioniche del PDS intercritico intracellulare in un neurone piramidale della corteccia motoria nel focolaio epilettogeno sperimentale da penicillina. $I[Na^+]_i$= correnti d'ingresso del Na^+ rapidamente inattivanti (f) e persistenti non inattivanti (p); $I[Ca^{2+}]_i$= correnti d'ingresso del Ca^{2+} attraverso attraverso canali recettoriali NMDA e V-dipendenti ad alta soglia R, responsabili di PA al calcio; $I[K^+]_o$= corrente di uscita rapida inattivante del K^+; $I[Cl^-]_i$= corrente d'ingresso del Cl^- iperpolarizzante, $GABA_A$ mediata; $I[K^+(Ca)]_o(s)$= corrente d'uscita del K^+ Ca^{2+}-dipendente lenta; KCC2= cotrasportatore K^+/Cl^-; NCX= scambiatore Na^+/Ca^{2+}; Ih= correnti di Na^+ e K^+ attraverso canali HCN; Na^+/K^+ ATPasi= pompa ionica elettrogenica ATP dipendente ($3Na^+\uparrow$, $2K^+\downarrow$, $1Cl^-\uparrow$); Vm= potenziale di riposo; Vt= potenziale di soglia.

Si tratta di un fenomeno tipicamente corticale, che può manifestarsi sia nella corteccia isolata, sia su sezioni vive di corteccia perfusa, sia su neuroni corticali in coltura, e va differenziato dalla ritmica successione di depolarizzazioni che causano le brevi scariche neuronale delle assenze, dipendenti dall'interazione fra neocorteccia e talamo (v. oltre)

Il PDS insorge nel complesso somatodendritico dei neuroni piramidali corticali come improvvisa e ripida depolarizzazione di notevole ampiezza e durata (20-40 mV, 10-80 msec) che genera una breve raffica di PA AMPA-Na^+ dipendenti ad alta frequenza, seguiti (dopo inattivazione dei canali rapidi del Na^+) da oscillazioni e PA rigenerativi minori causati dall'attivazione di correnti del Ca^{2+} attraverso i canali recettoriali GLU-NMDA ed R ad alta soglia. La depolarizzazione sostenuta del soma costituisce un continuo stimolo eccitatorio per il segmento iniziale dell'assone, la cui dotazione di canali rapidi del Na^+ a breve ciclo di recupero permette una scarica ininterrotta di PA assonali ad alta frequenza (v. Fig. 4) che reclutano in progressione geometrica altri neuroni di proiezione e simultaneamente attivano, attraverso collaterali ricorrenti, gli interneuroni GABAergici locali che scaricano in *burst*.

Tuttavia, la lunga durata del PDS depone per un'insufficiente capacità di ripolarizzazione da parte della corrente V-dipendente rapida inattivante del K^+ (verso l'esterno) e del Cl^- (verso l'interno) $GABA_A$-mediata per via transinaptica: quest'ultima, nella prima fase di sviluppo postnatale, può addirittura invertire direzione e diventare depolarizzante per la presenza del contrasportatore NKCC (Na^+-K^+-Cl^-) anziché della forma adulta KCC2 (*K^+/Cl^- Cotransporter*).

Il PDS termina essenzialmente per un'attivazione della corrente lenta del K^+ verso l'esterno mediata da Ca^{2+} ($IK^+[Ca^{2+}]_o$), e per l'intervento della pompa elettrogenica Na^+/K^+/ATPasi, che assieme determinano una prolungata iperpolarizzazione della membrana. La dinamica dei meccanismi iperpolarizzanti è modulata in maniera assai complessa dall'attività di NCX (Na^+/Ca^{2+} *exchanger*), che scambia il Ca^{2+} intracellulare con Na^+ extracellulare (ione poi espulso dalla Na^+/K^+/ATPasi), e dall'attivazione/disattivazione di una corrente cationica per Na^+ e K^+ in rapporto al voltaggio attraverso canali HCN attivati dall'iperpolarizzazione (*Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide–gated*, Robinson e Siegelbaum, 2003).

L'attivazione pressoché sincrona di adeguato numero di neuroni corticali di proiezione si manifesta all'EEG

come una punta positiva rapida (PDS+PA) seguita da un'onda negativa lenta di durata variabile corrispondente alla fase d'iperpolarizzazione, configurando complessi punta o punta-polipunta onda o SWD (*Spike and Wave Discharges*) (v. 1° Vol., Cap. 10, EEG).

La genesi del PDS è stata molto dibattuta, essendo stata inizialmente considerata una risposta abnorme a normali afferenze eccitatorie da parte di neuroni intrinsecamente propensi a scaricare in raffiche (ipotesi endogena, Schwartzkroin e Wyler, 1980), quindi "un potenziale sinaptico gigante" determinato da un bombardamento eccitatorio ipersincrono da parte dei neuroni principali circostanti (Johnston e Brown, 1981 e 1986).

In realtà, il PDS può originarsi spontaneamente anche in maniera "asinaptica", come dimostrato su sezioni di ippocampo perfuse con soluzioni contenenti un cocktail di bloccanti dell'esocitosi presinaptica di GLU (antagonisti dei canali del Ca^{2+} L/N/P-Q/T) ed antagonisti glutamatergici AMPA/NMDA, sotto effetto di 4-aminopiridina (bloccante i canali del K^+), basse concentrazione di Ca^{2+}, assenza di Mg^{2+}, alto K^+ (10 mM), o bicucullina (antagonista recettoriale $GABA_A$).

Innumerevoli ipotesi sono state avanzate sul possibile contributo di meccanismi *non sinaptic*i nella genesi dei PDS, fra le quali:

1. l'attivazione di correnti dendritiche persistenti di Na^+ $I_{[Nap]}$, favorita da modificazioni morfologiche dei dendriti principali con riduzione della loro costante λ di lunghezza elettrotonica, e l'attivazione di correnti del Ca^{2+} tipo R a soglia intermedio-alta;
2. la fosforilazione recettoriale Ca^{2+}-PKC-dipendente, con potenziamento dei recettori GLU-NMDA (Ben-Ari et al., 1992) ed inibizione dei recettori $GABA_A$ (Swope et al., 1992; Robello et al., 1993);
3. l'inversione della corrente d'ingresso del Cl^- $GABA_A$-mediata in corrente di uscita al di sopra del potenziale d'inversione per il Cl^- (da -70/-60 a -56/-40 mV) con trasformazione degli IPSP in potenziali depolarizzanti;
4. l'espressione di classi di recettori GLU metabotropici ad azione depolarizzante;
5. l'intervento di GLU-recettori extrasinaptici e dei trasportatori di GLU (EAAT2-3);
6. l'accumulo extracellulare di $[K^+]_{out}$;
7. la trasmissione efaptica ed elettrotonica tramite *gap junctions,* ben documentate in aree ad alta densità neuronale come l'ippocampo;
8. l'intervento di fattori neurotrofici, neuro-ormonali e gliali.

Ruolo degli astrociti. il ruolo tradizionalmente trascurato degli astrociti nell'epilettogenesi è stato molto rivalutato, poiché costituiscono il terzo elemento della "sinapsi tripartita", formata da un terminale assonico presinaptico, da una spina dendritica postsinaptica e dal guscio protettivo formato da una terminazione astrocitaria che avvolge entrambi. Le funzioni astrocitarie svolte in corrispondenza delle sinapsi ("gliotrasmissione") comprendono principalmente (Tian et al., 2005; Lado e Moshé, 2008; Clasadonte e Haydon, 2011):

1. la rimozione dagli spazi immediatamente extraneuronali dell'eccesso extracellulare di $[K^+]_{out}$ determinato dall'attività neuronale;
2. la rimozione dei neurotrasmettitori dalle sinapsi tramite trasportatori specifici per il GLU/ASP (GLT-1, EAAT2-3) e per il GABA (GAT2), che in condizioni patologiche possono invertire la direzione di trasporto e causare alterazioni funzionali o metaboliche energetiche;
3. la la ridotta espressione di glutamina sintetasi astrocitaria, responsabile della rapida conversione del GLU in glutamina, osservata nell'epilessia temporale mesiale;
4. l'esocitosi astrocitaria di GLU stimolata da aumenti intragliali di Ca^{2+}, dimostrata mediante rilascio fotolitico da composti inerti UV-sensibili;
5. la sovraespressione dell'adenosina chinasi con aumentata produzione di AMP e ridotto rilascio di adenosina extracellulare nella gliosi reattiva;
6. l'attivazione astrocitaria GLU-mediata di correnti di Ca^{2+} che diffondono via *gap-junction* nel sincizio astrocitario e determinano esocitosi vescicolare astrocitaria di GLU, sia localmente che a distanza, amplificando l'eccitazione o propagandola ad altri neuroni;
7. l'esocitosi di ATP con attivazione di purinocettori ad azione eccitatoria;
8. l'espressione di certe classi recettoriali (ad es. GLU-metabotropici) nel corso della gliosi reattiva.

Massa critica e diffusione della scarica epilettogena. La ricorrenza delle scariche intercritiche focali e dei PDS è un fenomeno asintomatico che si può protrarre per ore, giorni o anche settimane prima di sfociare in una crisi vera e propria non appena sia stato reclutato un numero sufficientemente elevato di neuroni.

Nelle crisi focali, l'aggregato neuronale minimo può ritenersi costituito da un modulo colonnare talamocorticale (diametro di circa 1 mm, 60-80 neuroni piramidali) che può reclutarne altri adiacenti attraverso i fasci intracorticali brevi ed allargarsi ad altri più lontani attraverso i fasci sottorticali associativi ad U medi o lunghi. All'EEG standard, tuttavia, il numero di neuroni iperattivi dev'essere maggiore di almeno un ordine di grandezza (1.000-2.000) per determinare la comparsa di punte o complessi punta/polipunta-onda.

La scarica EEG parossistica è annunciata da ritmi γ ultrarapidi di minima ampiezza (*fast ripples* a 80-600

Hz), scarsamente propagati allo scalpo, ma ben documentabili in EcoG o con microelettrodi intracerebrali.

Il reclutamento può rapidamente estendersi alle aree omologhe controlaterali via corpo calloso e creare *"mirror focus"* speculari, o estendersi all'intera corteccia e determinare crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate e, nel caso di focolai epilettogeni vicini alla porzione anteriore del corpo calloso, crisi ad apparente inizio generalizzato.

Su tale principio si basano sia le sezioni subpiali che mirano a disconnettere un focolaio corticale epilettogeno non asportabile poiché situato in aree espressive cruciali specie nell'emisfero dominate (motorie, sensitivo-sensoriali, fasiche, con alterazioni della coscienza e generalizzazione secondaria, etc.) dalle aree secondarie maggiormente reclutate (Holmes, 1994), sia gli interventi di callosotomia ed emisferectomia.

Il problema della massa critica riguarda anche le crisi epilettiche generalizzate tradizionalmente considerate ad inizio "bilaterale sincrono, simmetrico e diffuso" in base ad osservazioni EEG su tracciati cartacei poco precisi. In realtà, non esiste un vero sincronismo uni o biemisferico, sia nelle crisi generalizzate sintomatiche acute (causate ad es. da convulsivanti sistemici, intossicazioni, gravi disionie o sospensione di farmaci antiepilettici), sia in quelle generalizzate non provocate, in cui misurazioni precise su tutte le derivazioni dimostrano iniziali asimmetrie e variabili asincronismi dell'attività EEG parossistica sulle differenti aree cerebrali. Ciò potrebbe ad esempio dipendere da mutazioni di geni codificanti per canali ionici, recettori ed altre proteine ad espressione probabilmente differente nelle varie regioni encefaliche, o in rapporto ad anomalie di sviluppo o della connettività.

Pertanto, in quest'ottica può essere solo accennata la storia delle varie congetture finora avanzate per spiegare le crisi generalizzate non provocate (come certe forme tonico-cloniche e le assenze): 1) l'ipotesi "centroencefalica" di un'attivazione corticale bilaterale sincrona e simultanea da parte di strutture profonde a proiezione diffusa (talamo e/o strutture troncoencefaliche), 2) l'ipotesi "corticale", presupponente la scarica parossistica di uno o più nodi di reti corticali bilateralmente distribuite, suscettibili di essere rapidamente attivate in maniera sincrona, e 3) l'ipotesi "cortico-reticolare", riferentesi all'attivazione corticale di circuiti riverberanti talamo-cortico-talamici (cfr. Avoli, 2012).

Attività critica (Fig. 4) - Fa seguito ad una fase precritica (Fig. 4, A) caratterizzata da un aumento di frequenza delle scariche intercritiche sottese da PDS, progressiva riduzione dell'iperpolarizzazione post-PDS (Fig. 4, A) e comparsa di una prolungata depolarizzazione

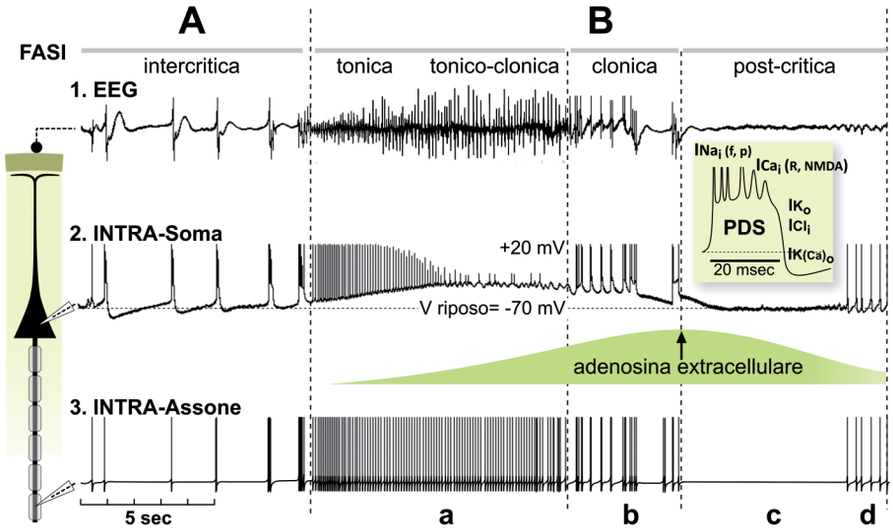


Fig. 4. Attività EEG (1) intracellulare intrasomatica (2) ed intra-assonale (3) registrata nel focolaio epilettogeno da penicillina nella corteccia motoria durante la fase precritica (A) , la fase critica (B) e la fase postcritica (C). Nel periodo precritico (A), l'EEG è caratterizzato da SWD ricorrenti (A1), corrispondenti a PDS somatici intracellulari di durata ed ampiezza progressivamente crescenti con iperpolarizzazione post-PDS decrescente (A2), che sfociano in una depolarizzazione sostenuta all'inizio di una crisi (B2). In questa fase depolarizzante si osserva una prima fase tonica (Ba), caratterizzata da un'attività EEG reclutante a 10-20 Hz di crescente ampiezza, coincidente con una scarica ininterrotta di PA assonali (Ba3). Segue una fase clonica (Bb) caratterizzata da progressiva intercisione della scarica massimale in concomitanza di una lenta ripolarizzazione neuronale fino al raggiungimento nella fase postcritica del potenziale di riposo, coincidente con l'appiattimento dell'EEG ed il silenzio elettrico (Bc). Un sintetico esempio di PDS con relative correnti ioniche è riportato nel riquadro in alto a destra (v. Fig. 3). Rielaborazione schematica da Matsumoto ed Ajmone-Marsan (1964a-b).

somatica Ca^{2+} mediata che coincide con all'inizio della crisi (Fig. 4, B). Nella fase di transizione (A-B), all'EEG si osserva una transitoria sospensione della scarica intercritica ed un appiattimento del tracciato con presenza di *fast ripples*, indicativi di una rapida sincronizzazione di reti neuronali distribuite.

Fase tonica e tonico-clonica (Fig. 4, Ba). L'inizio della crisi vera e propria è annunciata dalla comparsa di un'attività EEG costituita da punte rapide di ampiezza progressivamente crescente, o ritmo reclutante (Fig. 4, B1a). A livello intracellulare (Fig. 4, B2a) si osserva una progressiva riduzione dell'iperpolarizzazione post-PDS fino all'innesco di una prolungata depolarizzazione somatica, evidenziabile all'EEG registrato in corrente continua come deviazione negativa lenta (Vanhatalo et al., 2003), che produce una scarica massimale di PA al Na^+ fino ad un blocco inattivante, sostituiti da PA al Ca^{2+} (Fig. 3 e 4 inserto).

La depolarizzazione protratta funge da stimolo continuo per il generatore di PA assonali (segmento iniziale/primo nodo di Ranvier), sollecitato a scaricare ininterrottamente a frequenze massimali (Fig. 4, B3a). La scarica dei motoneuroni corticali si traduce in contrazioni muscolari toniche controlaterali e, se viene coinvolta bilateralmente l'intera corteccia, in contrazioni generalizzate che dopo alcuni secondi sono animate da una specie di tremore vibratorio (fase tonico-clonica).

Fase clonica (Fig. 4, Bb). Inizia quando quando il tremore della precedente fase si trasforma in scosse cloniche ritmiche (colloquialmente convulsioni) causate da intermittenti intercisioni della scarica tonica, con ricomparsa di PDS e scariche in *burst* separati da crescenti intervalli che si diradano fino a terminare quando il potenziale di membrana ritorna al valore di riposo.

Fase postcritica (Fig. 4, Bc). Coincide con il ripristino del potenziale di riposo, favorito da una marcata riduzione dell'attività sinaptica, a cui segue, a distanza di vari minuti, la graduale ripresa dell'attività spontanea neuronale ed EEG di base (Fig. 4, Bd). La depressione EEG postcritica coincide con uno stato di atonia e coma post-accessuale e, nelle crisi focali, con un deficit funzionale che può passare inosservato, tranne in particolari casi, quali ad esempio la paralisi post-accessuale di Todd.

Cause dell'inizio spontaneo e della fine della crisi

Se può essere comprensibile l'esistenza di neuroni costitutivamente iperattivi o diventati stabilmente tali, assai più sfuggenti sono i motivi che determinano l'imprevedibile transizione dell'attività intercritica alle crisi vere e proprie. Infatti, sia nelle epilessie su base geneticamente determinata che in quelle sintomatiche l'inizio e il termine della crisi sono tuttora oggetto di speculazioni basate su modelli biofisici molto complessi, che presuppongono una condizione nativa o acquisita metastabile, con propensione all'ipereccitabilità ed a transizioni critiche che possono rimanere confinate a reti locali (crisi focali) o reclutare e sincronizzarne altre lontane fino al coinvolgimento dell'intero encefalo (crisi generalizzate). Non meno numerosi e complessi sono i meccanismi che contribuiscono a determinare la fine di una crisi (Lado e Moshé, 2008), fra i quali:

1. attivazione di conduttanze iperpolarizzanti del potassio IK(Ca), IK(Na) (Kaczmarek, 2013);
2. modulazione acidosi/pH-dipendente recettoriale (NMDA↓, GABAA↑) , di canali ionici (Na^+ e K^+↓) e ASIC1a↑ (*Acid Sensing Ion Channel,* Ziemann et al., 2008);
3. modificazioni degli equilibri ionici (aumento del $[K^+]_{out}$) e riduzione della resistenza transmembrana (*shunt* degli EPSP dendritici) per edema dendritico reversibile;
4. modificazioni della gliotrasmissione e riduzione dell'accoppiamento elettrotonico via *gap junction;*
5. esaurimento trasmettitoriale e glicidico astrocitario;
6. intervento delle proiezioni GABAergiche della sostanza nera *pars reticulata* e delle proiezioni ascendenti inbitorie aminergiche (5HT1-NA);
7. deplezione neuronale di ATP con produzione e diffusione di adenosina extracellulare e blocco dell'esocitosi, soprattutto eccitatoria, tramite attivazione dei recettori purinergici presinaptici A_{2A}.

Fra questi, l'ultimo appare quello più semplice ed efficiente, permettendo un lento ripristino delle scorte di ATP, la riattivazione della Na^+/K^+-ATPasi e il recupero dei normali gradienti ionici extra-intracellulari nei neuroni e negli astrociti sottoposti a sovraccarico funzionale.

Non a caso, gli antagonisti xantinici dell'adenosina (caffeina, teofillina, etc.) prolungano la fase critica fino a determinare uno stato di male generalizzato tonico-clonico refrattario ad ogni trattamento anticonvulsivante.

Scarica neuronale corticale e talamica nelle assenze

Questo particolare tipo di attività è tipico delle crisi generalizzate di assenza, spontanee o indotte da iperpnea a riposo, caratterizzate dalla comparsa su tutto l'ambito encefalico di ampi e stereotipati complessi EEG punta-onda (SWD) sincroni e simmetrici a 3 Hz nelle forme tipiche, ed a frequenze minori (2-2,5 Hz) in quelle atipiche con mioclonie, isolati o in brevi sequenze, solitamente prevalenti sulle regioni frontali.

La genesi di questo particolare tipo di epilessia è stata a lungo dibattuta in relazione a due ipotesi contrastanti, quella centroencefalica, basata sull'inducibi-

lità dei complessi punta-onda mediante stimolazione talamica a bassa frequenza, e quella "corticale" basata sull'inducibilità dello stesso fenomeno mediante attivazione della corteccia frontale.

A differenza degli altri tipi di scarica parossistica esprimentesi con complessi punta/polipunta-onda sottesi da PDS corticali, le SWD dell'assenza dipendono da un'abnorme ipersincronizzazione del sistema talamocorticale, intrinsecamente dotato di proprietà auto-oscillanti. Registrazioni intracellulari simultanee dei neuroni talamici e corticali (Timofeew e Steriade, 2004) hanno dimostrato che l'innesco delle sequenze stereotipate di SWD a 3 Hz dipende da un ciclo riverberante cortico-talamo-corticale capace di automantenersi per decine di secondi, nella cui genesi hanno un ruolo rilevante:

1. l'attivazione iniziale dei neuroni corticali, specie di quelli propensi a scaricare ritmicamente in *burst,* e l'insorgenza di *fast ripples* a 80-200 Hz. Evidenze fMRI ottenute in soggetti con assenze hanno dimostrato che varie aree corticali, specie frontali, cingolate posteriori e parietali laterali appartenenti al *default mode network,* si sincronizzano e s'attivano spontaneamente alcuni secondi prima del talamo (Benuzzi et al., 2012), in contrasto *pattern* tipico di uno stato di coscienza attentivo.
2. la propagazione dell'attività corticale al talamo, e l'inizio di cicli riverberanti talamo-cortico-talamici. Mancano prove che un'alterazione o lesione talamica possa esprimersi con la comparsa di SWD intercritiche o critiche determinando assenze. La fMRI, ha inoltre dimostrato la possibilità di un'iperattivazione uniemisferica della corteccia e del talamo ipsilaterale, senza sostanziale coinvolgimento controlaterale.

Schematicamente, è verosimile che le crisi di assenza siano innescate da un'iperattività della corteccia frontale trasmessa ai neuroni corticotalamici parieto-occipitali ed ai nuclei talamici aspecifici (nT *matrix*) (Fig. 5, frecce grigie), con contestuale coinvolgimento degli interneuroni inibitori reticolotalamici GABAergici (nRT) e dei neuroni talamici specifici (nT *core*), la cui attivazione innesca un ciclo di oscillazioni abnormi talamo-cortico-talamiche che tende ad automantenersi sfruttando le intrinseche proprietà *pacemaker* dei neuroni talamici e le capacità risonanti talamo-corticali (Fig. 5, 2 e 3, frecce rosse).

I neuroni talamici di proiezione, infatti, oltre ad esprimere gli usuali canali V-dipendenti Na^+ e K^+ rapidi e lenti reponsabili della generazione dei PA e della successiva ripolarizzazione, sono riccamente dotati di:

1. GLU-recettori ionoforici AMPA (Na^+), NMDA (NA+-Ca^{2+}) e metabotropici;
2. GABA-recettori ionoforici A ($Cl^-\downarrow$) e metabotropici B ($K^+\downarrow/Ca^{2+}\uparrow$), responsabili di potenziali inibitori postsinaptici (IPSP) rapidi e lenti determinati dalla scarica dei neuroni reticolari inibitori GABAergici;

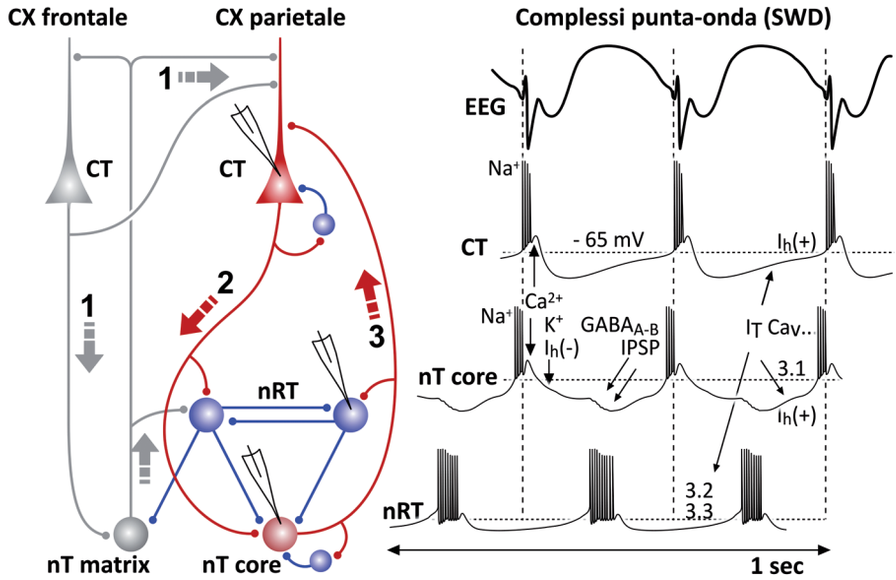


Fig. 5. Meccanismi dell'assenza e dei relativi complessi punta-onda (SWD) nel ceppo murino GAERS (*Genetic Absence Epilepsy in Rats of Strasbourg*), dimostrati mediante registrazione EEG ed intracellulare da neuroni parietali corticotalamici (CT) del 6° strato, talamocorticali (nT *matrix* aspecifici, nT *core* specifici) e del nucleo reticolare talamico (nRT). Cx= neocortex; $GABA_{A-B}$= recettori $GABA_A$ ionoforici (Cl^-) e $GABA_B$ legati a G-proteine ($K^+\uparrow\uparrow\uparrow$); IPSP= potenziali inibitori postsinaptici; I_h, corrente cationica mista (Na^+e K^+) dei canali HCN; I_T= corrente dei canali V-dipendenti del Ca^{2+} a bassa soglia tipo T (CaV 3.2/3.2/3.3). Non mostrate le afferenze diencefalo-corticali colinergiche (ACh) ed aminergiche (5-HT, NA, DA, H) che modulano lo stato di eccitabilità dei circuiti schematizzati.

3. canali V-dipendenti del Ca^{2+} a bassa soglia tipo T *(transient)* che s'attivano a potenziali fortemente negativi e depolarizzano progressivamente la membrana fino ad oltrepassare la soglia;
4. canali cationici ($Na^{+}\downarrow$ - $K^{+}\uparrow$) tipo HCN responsabili di corrente Ih a funzione stabilizzatoria, che entrano in funzione durante l'iperpolarizzazione e si deattivano durante la depolarizzazione per mantenere il potenziale di membrana al valore di riposo (Di Francesco et al., 2015).

Nel talamo, dunque, la somma e la cinetica delle varie correnti V-dipendenti e sinapticamente mediate favoriscono la generazione di brevi scariche (*burst*) post-inibitorie di rimbalzo (*post-anodal exaltation* o *post-inhibitory rebound*, Eccles, 1964), fisiologicamente modulate dalle proiezioni aminergiche (5-HT, NA) e colinergiche ascendenti dal tronco encefalico.

Ne deriva che il delicato equilibrio fra eccitazione ed inibizione intratalamica, regolato dalle intrinseche proprietà oscillanti dei neuroni talamocorticali, può sbilanciarsi a favore dell'inibizione in seguito a mutazioni di geni codificanti per singole classi recettoriali o singoli canali ionici (v. Tab. 3), la cui identificazione è in continuo progresso.

Altri tipi di scarica neuronale

I due paradigmi di scarica parossistica abnorme precedentemente descritti non esauriscono tutte le possibilità, poiché possono alternarsi o variamente coesistere nelle forme di epilessia generalizzata con assenze e crisi tonico-cloniche, nelle epilessie generalizzate miocloniche giovanili ed in altre forme miocloniche più gravi e meno frequenti correlate ad encefalopatie di vario tipo (come ad es. la sindrome di West, l'epilessia mioclonica severa dell'infanzia o sindrome di Dravet, la sindrome di Lennox-Gastaut, e le epilessie miocloniche progressive).

Fattori favorenti l'insorgenza di crisi

Nella grande maggioranza dei casi le crisi insorgono in maniera apparentemente casuale, per cui nessuno è attualmente in grado di capire per quale motivo la crisi si sia verificata ieri e non oggi; o perché si ripeterà fra un mese e non fra una settimana.

Tuttavia, non pochi soggetti con epilessia hanno l'impressione che fattori di per sé privi d'effetto nei soggetti non epilettici possano aumentare la probabilità d'insorgenza di crisi (Tab. 4).

Quale corollario, ne derivano particolari attenzioni e regole di vita per evitare ogni circostanza o situazione potenzialmente favorente, scelta di farmaci possibilmente privi di azione pro-epilettogena (specie antibiotici), brusche sospensioni di altri ad azione sedativa, e nelle forme catameniali, uso mirato di farmaci (specie alcune BDZ come il clobazam e/o progestinici) nei periodi critici.

Tabella 4. Principali fattori favorenti l'insorgenza di crisi epilettiche.

- Deprivazione di sonno
- Stress emotivi intensi
- Malattie febbrili
- Fatica, eccessivo impegno mentale
- Ciclo femminile
  - epilessia catameniale, con crisi:
    - 2-3 gg prima e dopo l'inizio del ciclo
    - periovulatorie
- Sonno (fasi di transizione, fase NREM)
- Farmaci
  - psicoattivi: antidepressivi triciclici, psicostimolanti, neurolettici, oppioidi, derivati xantinici
  - antibiotici: betalattamine, fluorochinolonici
  - brusca sospensione di farmaci o sostanze neuroattive
    - alcol
    - farmaci antiepilettici ed ansiolitici (BDZ a dosi elevate)
- Iperventilazione (assenze)

Effetti strutturali e neurobiologici causati dall'attività epilettica

L'idea che le crisi epilettiche ricorrenti possano determinare un danno cumulativo del SNC con progressivo aggravamento o intensificazione della relativa epilessia data da secoli, per assumere corpo nel 1881 nel concetto di Gowers "*seizures beget seizures*" (le crisi generano crisi), e diventare oggetto di lunghi dibattiti.

Esistono infatti notevoli differenze nell'ambito delle epilessie, riguardanti non solo la tipologia e la frequenza delle crisi, ma anche i loro aspetti sindromici, la responsività ai farmaci antiepilettici e l'evolutività.

Alcune forme, specie quelle legate all'età, rimangono relativamente stabili o regrediscono, mentre altre tendono a peggiorare, diventare farmacoresistenti o a comportare disabilità mnesica o cognitiva in altri domini. Ciò ha sollevato il quesito se sia l'attività parossistica ripetuta a tradursi in conseguenze strutturali che ne facilitano progressivamente l'insorgenza, oppure se ciò dipenda dalla progressione di un processo strutturale che la sottende.

Nel 70% circa dei casi di epilessia del lobo temporale mesiale farmacorefrattaria si riscontra una sclerosi ippocampale unilaterale con perdita neuronale e gliosi in CA1 (regione di Sommer), CA3 e CA4/*hilus* del giro dentato, che può rendere ragione di una compromissione della funzione mnesica. Tali regioni, una volta diventate sclerotiche, sono ipofunzionanti o inattive, ma ciò nonostante, le crisi persistono, originando in aree contigue di passaggio come il *subiculum*.

Altre evidenze, inoltre, dimostrano che un focolaio ippocampale può indurre un focolaio secondario controlaterale, che si automantiene anche dopo l'asportazione di quello primitivo.

La maggior parte delle discussioni su questi temi deriva da evidenze elettrofisiologiche e neuropatologiche sull'uomo e su una varieta di modelli sperimentali di epilessia (Tab. 5) , alcuni dei quali diffusamente utilizzati nello *screening* di nuovi farmaci antiepilettici.

Gli effetti dell'attività parossistica sull'encefalo sono stati indagati soprattutto nello stato epilettico (SE) convulsivo prolungato oltre la mezz'ora (Auer e Siesjö, 1988), ove si è dimostrata l'occorrenza di danno strutturale neuroeccitotossico irreversibile, proporzionale alla durata dello SE in aree cerebrali selettivamente vulnerabili, dotate di un'alta densità di recettori GLU-NMDA. Il danno è prevalentemente neuronale nella neocorteccia (strati III-IV-VI), ippocampo (CA1, CA4, ilo), amigdala, corteccia periamigdaloidea (piriforme) ed entorinale, e talamo (n. mediale dorsale), mentre è di tipo pan-necrotico nel globo pallido, sostanza nera (*pars reticulata*) e cervelletto (strato delle cellule di Purkinje e molecolare).

Assai meno studiati sono stati gli effetti di singole crisi o di un'intensa attività epilettica. Le prime evidenze sperimentali ultramicroscopiche di alterazioni neuronali dendritiche acute nel focolaio epilettico da penicillina (Okada et al., 1971) furono seguite da altre che confermavano, in seguito a singole crisi generalizzate tonico-cloniche da elettroshock, l'immediata comparsa di un'argirofilia neuronale patologica (*dark neurons*) associata ad alterazioni morfostrutturali del compartimento somato-dendritico, caratterizzate da compattamento e retrazione spiraliforme dei dendriti principali a carattere reversibile nel giro di alcune ore (Gallyas et al., 1993, 2008; Csordás et al., 2003).

Un'attività intercritica sostenuta per 15' è già sufficiente per indurre una "dendropatia" isolata con alterazioni mitocondriali prevenibile da antagonisti GLU-NMDA (5-APV, dizocilpina, etc.), che può restare tale e regredire in maniera porporzionale all'entità ed all'estensione dell'argirofilia, o propagarsi prossimalmente al soma e determinare un danno neuronale irreversibile (Fig. 6).

Queste modificazioni biomolecolari, evidenziate peraltro mediante specifici fluorocromi (*Fluoro-Jade*), portano a morte neuronale regolata, in cui l'aspetto necrotico, apoptotico o misto dipendono anche dallo stato metabolico ed energetico dell'ambiente circostante (Gallyas et al., 2008). Il danno strutturale connesso al ripetersi delle crisi, specie se intense e prolungate, è stato essenzialmente riferito ad un sovraccarico di Ca^{2+}, con attivazione delle calpaine e della cascata apoptotica citoplasmatica caspasi-9/Bcl2/citocromo *c* dipendente (Wong, 2008) e ad una deplezione di substrati energetici (ATP), fattori che possono tradursi in

Tabella 5. Principali modelli sperimentali di epilessia.

Stimolazione elettrica	**Modelli fisici**
• Elettroshock massimale (MES)	• Da ipertermia
• Stimolazione della via perforante	• Da criolesioni
• *Kindling* (ippocampo, amigdala, talamo)	• Fotomioclonici (Papio papio)
Attivazione chimica	• Audiogenici (topo Swiss DBA2)
• Topica	**Modelli genetici**
- Crema di allumina	• Spontanei
- Polvere di cobalto	- Ratti GEPRS
• Sistemica	- Ratti GAERS
- Pentilenetetrazolo → blocco recettori $GABA_A$, Ca^{2+}↑	- Cani *beagle*
- Picrotossina → blocco recettori $GABA_A$	• Mutanti murini (topo)
- Bicucullina → blocco recettori $GABA_A$	- *stargazer*
- Penicillina → blocco recettori $GABA_A$	- *lurcherer*
- Fluoroetil → blocco recettori $GABA_A$	- *trotterer*
- Litio+Pilocarpina → attivazione recettori ACh muscarinici	- *mocha*
- GHB (Gamma-idrossibutirrato) → GABA↑, blocco recettori $GABA_B$	• Transgenici (topo)
• Intracerebrale	• *Knockout* (topo)
- Kainato → attivazione recettori GLU (R_{5-7}, KA_{1-2}, AMPA), blocco presinaptico del rilascio di GABA	**Modelli spontanei**
- Picrotossina	• Post-*kindling*
- Bicucullina	• Post-kainato
- Pilocarpina	• Post-pilocarpina
- Tetanotossina → blocco esocitosi GABA/glicina	**Modelli in vivo-vitro**
- Pertosse tossina → blocco recettori $GABA_B$	• Fettine di encefalo (ippocampo)
• Intraventricolare	• Encefalo *in toto*
- Albumina	• Colture neuronali

una sovrapposizione di processi apoptotici e/o necrotici, peggiorati negli SE convulsivi da un'eventuale ipertermia o ipoglicemia concomitanti.

Ne conseguono esiti infiammatori con modificazioni plastiche rigenerative e dell'espressione genetica che, dopo un periodo di latenza variabile, sfociano nella ricorrenza di crisi epilettiche spontanee.

L'induzione sperimentale di crisi focali mediante stimolazioni tetaniche o chimiche ripetute per giorni (tecnica del *kindling*, o innesco) porta ad un successivo sviluppo di crisi spontanee con una frequenza che dipende dalla durata del ciclo di stimolazione, dalla predisposizione individuale e dall'area stimolata, verosimilmente quale effetto di un apprendimento patologico LTP-mediato (*Long Term Potentiation*).

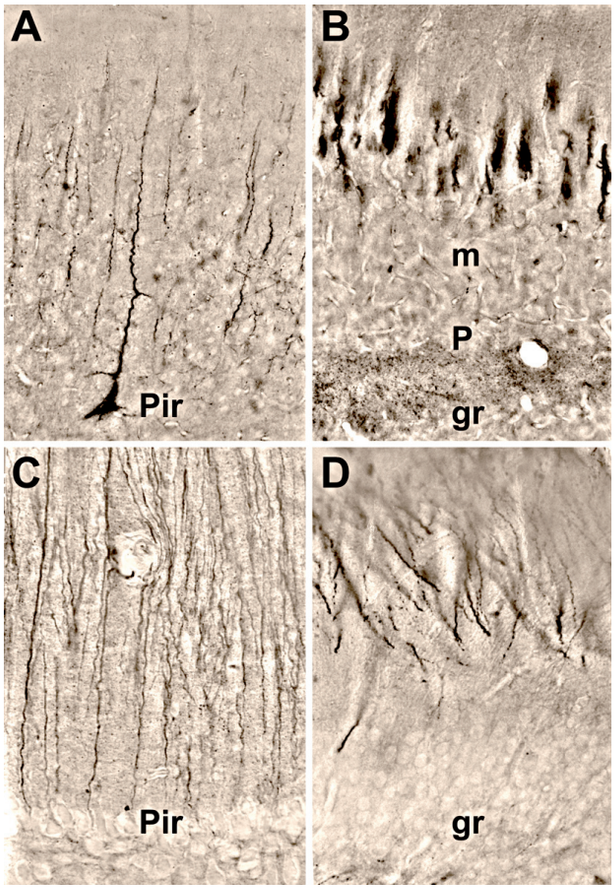


Figura 6. Comparsa di argirofilia III patologica dendritica nel modello murino da penicillina sistemica (300.000 UI i.p.), dopo 15' di attività intercritica generalizzata. A: corteccia motoria, B: corteccia cerebellare, C-D: ippocampo (C: CA1, D: *hilus*, fascia dentata). Quadri simili, prevenibili da antagonisti NMDA (AP-5) sono stati ottenuti anche in altri modelli sperimentali. Notare in A la sporadica estensione del danno al soma di un neurone corticopiramidale. Pir= neuroni piramidali; m= stato molecolare; P= cellule di Purkinje; gr= strato dei granuli. Notare la tortuosità dei dendriti visualizzati e l'integrità del relativo pericario (osservazione personale, metodo di Gallyas, 200x).

Particolarmente suscettibili si sono rivelate le strutture limbiche (specie ippocampo ed amigdala) e quelle diencefaliche ad esse collegate (nuclei anteriori e dorsali talamici), che possono diventare sede di rimaneggiamenti strutturali secondari alla deplezione neuronale.

Modificazioni plastiche nell'ippocampo. L'iperattivazione massiva della via perforante che innerva l'ippocampo determina un danno selettivo di alcune zone, come la regione CA1, CA3 e soprattutto CA4/*hilus*, con preferenziale depauperamento degli interneuroni inibitori locali $GABA^+$/neuropeptide Y^+ che innervano i granuli del giro dentato (Sloviter, 1987).

L'entità del fenomeno (spesso con danno superiore al 50%) stimola i precursori staminali della zona subventricolare a generare neuroblasti che migrano nella fascia dentata, si differenziano come granuli vicarianti disposti in uno strato parallelo, o dispersi nell'*hilus* come cellule atopiche dotate di dendriti basali (interni), di connessioni e proiezioni eccitatorie aberranti e marcata tendenza a scaricare in raffiche ad alta frequenza.

Il processo si associa ad una gemmazione di collaterali eccitatorie che reinnervano non solo gli stessi granuli nello strato molecolare interno, ma anche altre regioni ippocampali rimaste denervate, sia nell'animale che nell'uomo (Sutula et al., 1988-89; Sutula, 2002; Pitkänen e Sutula, 2002; Sutula e Pitkänen, 2002, Sutula, 2004). Ne deriva uno stato di ipereccitabilità permanente, che in una fase successiva comporta un differenziamento gliale dei precursori migrati ed astrogliosi cicatriziale.

L'atrofia, l'aberrante reinnervazione e la gliosi che si osservano nell'ippocampo, specie nel giro dentato e regione CA1, configurano la cosiddetta "sclerosi temporale mesiale" che si riscontra nella maggior parte delle epilessie temporali con alterazioni della coscienza, ed è anche riproducibile in alcuni modelli sperimentali.

Lo stato di male epilettico generalizzato tonico-clonico costituisce un caso estremo, poiché comporta un rischio di danno neuronale irreversibile proporzionale alla sua durata, soprattutto in aree di "selettiva vulnerabillità" come l'ippocampo.

A questo proposito, uno studio prospettico RM delle regioni temporali mesiali (ippocampo, nell'amigdala e della corteccia peri ed entorinale) di 8 soggetti con pregresso stato di male epilettico generalizzato tonico-clonico (1-2 ore) e di 1 soggetto con pregresso stato di male focale perdurato 4 giorni ha dimostrato in tutti i casi l'assenza di esiti atrofici o sclerotici a 3, 6, 12 mesi di distanza (Salmenpera et al., 2000). Tuttavia, in mancanza di dati precisi sulla durata dello stato di male "prima" dell'inizio della terapia effettuata (lorazepam/diazepam i.v., quindi fenitoina i.v. ed eventualmente anestesia generale con tiopentale), e sull'efficacia protettiva dei farmaci usati, sarebbe quanto mai imprudente ignorare o sottovalutare le numerose evidenze

sperimentali finora raccolte al riguardo, e concludere, solo in base ad una casistica numericamente così modesta, che uno stato di male convulsivo perdurante per 1-2 ore senza copertura antiepilettica possa rimanere privo di esiti strutturali epilettogeni o non tenda ad aggravare un'epilessia preesistente.

Modificazioni strutturali nelle assenze. Neocorteccia, aree temporali mesiali e limbiche, in particolare l'ippocampo, e talamo sono strutture coinvolte in ogni tipo di epilessia generalizzata, incluse le assenze.

Infatti, nel modello genetico di assenza del ratto Wistar albino WAG/Rij, all'età di 6 mesi si osserva l'insorgenza in queste strutture di un progressivo danno neuronale apoptotico che si correla con un ingravescente declino delle capacità di apprendimento e memoria spaziale in confronto ad allo stesso ceppo Wistar non epilettico (Jafarian et al., 2015).

La scarsità di conoscenze circa l'impatto strutturale sull'encefalo umano di un'attività intercritica continuativa con crisi ricorrenti e sulle relative conseguenze cumulative impedisce conclusioni premature, tranne una, in accordo alle puntualizzazioni dell' ILAE: che nessun tipo di epilessia dovrebbe in partenza considerarsi di per sé "benigna", non potendosi prevedere con certezza, ma solo su base probabilistica, la possibilità di una remissione spontanea e persistente delle crisi, come può accadere nelle forme cosiddette "benigne" età-dipendenti ed anche in certe assenze infantili.

In questa ottica è fondamentale la prevenzione, la diagnosi e la terapia precoce di ogni epilessia con farmaci scelti oculatamente, poiché un'attività parossistica non sufficientemente controllata potrebbe determinare, oltre agli effetti immediati della singola crisi, anche conseguenze disabilitanti a lungo termine, specie nel corso dell'età evolutiva, non necessariamente peggiorativi della preesistente forma di epilessia come tale (ad es. insorgenza di una farmacorefrattarietà o aumento di frequenza o modificazioni delle crisi), ma riguardanti le prestazioni cognitivo-mnesiche e lo sviluppo affettivo-emotivo, oltre che l'integrazione sociale dell'individuo.

SEMEIOTICA DELLE CRISI EPILETTICHE

L'epilessia può manifestarsi con crisi costituite da sintomi soggettivi e/o fenomeni comportamentali obiettivi virtualmente di ogni tipo, anche se nella stragrande maggioranza dei casi limitati a tipologie stereotipate che, in base base a modalità d'esordio, fenomenologia EEG, sintomatologia e presenza o meno di alterazioni della coscienza, sono inquadrabili come illustrato nella Tab. 6, notevolmente semplificata rispetto a quelle precedenti (aa. 1981, 2006).

Le crisi *focali* (in passato denominate "parziali", poi "localizzate" ed infine nuovamente "focali") sono caratterizzate dal coinvolgimento iniziale e successivo di una o più aree circoscritte di un singolo emisfero ed attualmente si distinguono in due principali gruppi: motorie e non motorie. Queste ultime includono le cosiddette "aure epilettiche", cioè crisi focali da denominare pertanto come tali. La consapevolezza della crisi ed il suo successivo ricordo possono essere conservati o variamente alterati, e la fenomenologia focale può essere "autolimitante" e terminare spontaneamente, oppure evolvere in crisi generalizzata tonico-clonica.

Le crisi *generalizzate* sono caratterizzate dal coinvolgimento iniziale di entrambi gli emisferi, da manifestazioni bilaterali più o meno simmetriche e da perdita della coscienza. A i due precedenti gruppi sono affian-

Tabella 6. Tipologia generale delle crisi epilettiche.

Focali (v. Tab. 7)	Crisi generalizzate	Crisi ad inizio indeterminato
Motorie • toniche • atoniche • miocloniche • cloniche • spasmi epilettici • ipermotorie ***Non motorie*** • somestesiche • sensoriali • cognitive • emotive • autonomiche **Coscienza**: normale, alterata, indeterminata **Evoluzione possibile**: crisi convulsiva bilaterale	***Motorie*** • tonico-cloniche (*) • toniche • cloniche • cloniche- tonico-cloniche • atoniche • miocloniche • miocloniche-atoniche • spasmi epilettici (S. di West) ***Assenze*** • tipiche • atipiche • miocloniche • con mioclonie oculari **Coscienza**: abolita (*)	***Motorie*** • tonico-cloniche • toniche • atoniche • spasmi epilettici ***Non motorie*** **Coscienza**: normale, alterata, indeterminata Crisi non classificabili

Adattata da ILAE (Fisher et al., 2016)

Tabella 7. Descrittori più frequenti delle crisi epilettiche.

Motori	**Comportamentali con automatismi**	**Autonomici**
arresto	aggressivi	palpitazioni
astasia	manuali (manipolatori)	bradicardia
disartria	oro-facciali (masticatori, degustatori)	asistolia
distonia	perseveratori	sintomi gastrointestinali
versione oculo-cefalogira	sessuali	borborigmi, nausea, vomito
postura da schermitore o a 4	denudatori	vampate di caldo o freddo
ipomotilità	vocali (vocalizzazione)	arrossamento cutaneo o pallore
ipocinesia	deambulatori o cursivi	piloerezione, pelle d'oca
ipermotilità	**Cognitivi**	iper-ipoventilazione
incoordinazione	acalculia	eccitazione sessuale
marcia Jacksoniana	afasia, disfasia	**Emozionali**
paralisi/paresi	*déjà vu*, *déjà vécu*	agitazione
pedalamento/scalciamento	*jamais vu*, *jamais vécu*	rabbia
spinte pelviche	disattenzione	ansia
Somestesici	neglect	paura
parestesie, disestesie	allucinazioni	paranoia
Sensoriali	illusioni	piacere, estasi, stato sognante
olfattivi	dismnesia, amnesia	riso (crisi gelastiche)
gustativi	pensiero forzato	pianto (crisi dacristiche)
visivi	responsività alterata	
uditivi		
vestibolari		

adattata da ILAE (Fisher et al., 2016)

cati quelli riguardanti le crisi ad inizio indeterminato e quelli non classificabili.

L'inquadramento delle crisi focali e generalizzate può infine essere agevolato dall'uso di "descrittori" non necessariamente legati o limitati ad un particolare tipo di crisi (Tab. 7).

Alcuni punti vanno comunque chiariti prima della descrizione dei vari tipi di crisi.

Distinzione fra crisi focali e generalizzate – È puramente pragmatica e si basa, oltre che sulla sintomatologia, sull'identificazione di un punto di partenza delle crisi. In certe crisi focali la sede può risultare unilaterale e stabile, in altre variabile da crisi a crisi, con alternanza di lato, ma confinata a specifiche regione. Al contrario, le crisi "primitivamente" generalizzate mancano di un focolaio identificabile con certezza e si manifestano con perdita della coscienza e manifestazioni clinico-EEG bilaterali e simmetriche salvo nelle fasi iniziali, non infrequentemente caratterizzate da un più precoce o maggiore coinvolgimento di una o più aree cerebrali rispetto ad altre.

Origine delle crisi sconosciuta – Si riferisce alle crisi epilettiche a sintomatologia iniziale non nota (come ad es. avviene nelle crisi insorgenti nel sonno, o osservate in ritardo).

Categorizzazione delle crisi focali in motorie e non motorie – Non esclude necessariamente la possibile coesistenza dei due tipi di crisi, che diagnosticamente potrebbe privilegiare l'aspetto motorio rispetto a quello non motorio, essendo il primo più evidente del secondo, costituito da vissuti puramente soggettivi che possono essere sottovalutati e trascurati qualora non costituiscano l'aspetto dominante di una crisi.

Stato di coscienza durante le crisi – Molto si è dibattuto su questo argomento, non solo sulla definizione operativa di "coscienza" (v. 1° Vol., Cap. 25 Disturbi dello stato di coscienza), ma anche sul significato della conservazione o alterazione della coscienza nelle crisi epilettiche focali, ove è intesa come "*awareness*", consapevolezza e/o memoria dell'evento occorso (cioè coscienza estesa).

Per tale motivo, la tradizionale dizione ancora largamente usata di "crisi parziali complesse" o "a sintomatologia complessa" è stata soppiantata dal concetto di crisi "*focal aware/unaware*" (cioè a a coscienza integra o compromessa), intendendosi per *awareness* la consapevolezza o la memorizzazione dell'accaduto quale parametro fondamentale, e solo come parametro surrogato, la perdita o meno di "responsività" o di "contatto", concetto comportamentale che di per sé non esclude la possibilità di un blocco motorio instauratosi a coscienza integra (ad es. in seguito a paresi o perdita del tono muscolare). Tuttavia, nonostante questo *caveat*, la perdita di responsività o di contatto rimane un elemento descrittivamente utile soprattutto nelle crisi generalizzate brevi, come le assenze con o senza mioclonie oculari, e nelle crisi miocloniche ed atoniche.

In ultimo, va aggiunto che la terminologia più recente non è stata ancora del tutto applicata a varie sindromi epilettiche tradizionalmente denominate

come “benigne” o “gravi” (aggettivi non contemplati) o “parziali” anziché “focali”, così come non pochi termini nosografici generali ancora ampiamente usati in ambto medico (come ad es. “idiopatico”, “sintomatico e “criptogenetico”) sono stati sostituiti da altri eziologicamente più precisi.

Crisi generalizzate

Crisi generalizzate tonico-cloniche (GTCS,** Generalized Tonic Clonic Seizure**)

In passato note anche come crisi di “Grande male”, si manifestano con immediata perdita di coscienza, caduta a terra e manifestazioni motorie bilaterali stereotipate costituite da irrigidimento muscolare diffuso seguito da prolungate scosse muscolari, colloquialmente definite “convulsioni”. Le crisi GTCS possono insorgere di colpo o costituire l’evoluzione di una crisi focale con o senza compromissione della coscienza (Fig. 7), e sono caratterizzate da prima fase “tonica”, con contrazione generalizzata dei muscoli facciali, del collo, degli arti ed assiali dapprima in flessione (emprostotono) quindi in estensione (opistotono).

Data la rapidità di evoluzione della crisi solo la registrazione video-EEG permette di documentare l’iniziale postura flessoria (emprostonono), con capo ed arti superiori protrusi, addotti e flessi con tronco e arti inferiori flessi, che si trasforma rapidamente in estensione, con arti superiori estesi, addotti, polso flesso e mano serrata. In questa prima fase, la contrazione tonica dei muscoli laringei, espiratori toracici ed addominali causa un’espulsione forzata dell’aria a glottide contratta con emissione di un grido, seguito da prolungata apnea espiratoria e comparsa di cianosi; inoltre, la contrazione dei muscoli masticatori di chiusura della bocca può causare morsicatura della lingua, generalmente in corrispondenza dei bordi laterali.

Nel giro di pochi secondi la fase tonica si trasforma un una seconda fase tonico-clonica, caratterizzata da rilasciamento intermittente della muscolatura simile ad un tremore che progressivanente rallenta di frequenza ed aumenta di ampiezza nella successiva fase clonica, ove si trasforma in scosse ritmiche massimali sempre più ampie e diradate cessano del tutto nel giro di altre decine di secondi.

L’inizio della fase clonica coincide con la ripresa di una respirazione intercisa e l’emissione dalla bocca di un’abbondante schiuma mucosa prodotta dall’iperattività autonomica dell’apparato ghiandolare muciparo delle prime vie aeree e bronchiali, talvolta con striature ematiche causate da morsicatura della lingua.

La crisi GTCS dura solitamente non più di un minuto, anche se all’osservazione sembra interminabile, ed è immediatamente seguita da una fase post-critica di 5-15 minuti, caratterizzata da uno stato di breve coma post-accessuale, rilasciamento muscolare diffuso, respirazione stertorosa, e spesso emissione di urina per rilasciamento sfinterico. In questa fase il riflesso plantare dimostra una transitoria risposta in estensione dell’alluce bilateralmente (segno di Babinski).

Il risveglio è graduale ed è generalmente preceduto da un breve stato confusionale, spesso disordinatamente agitato ed opposizionista ad ogni tentativo di soccorso, a cui fa seguito uno stato di spossatezza e dolenzia muscolare diffusa, frequente cefalea e completa amnesia dell’episodio alla ripresa della coscienza.

Se l’attacco ha causato caduta, possono residuarne lesioni traumatiche anche gravi.

Le crisi GTCS spesso possono fare seguito a crisi focali, ed in questo caso essere precedute da manifestazioni soggettive non motorie di vario tipo (aure epilettiche) o a manifestazioni obiettive motorie, come nell’esempio non infrequente di una crisi focale versiva con "postura a 4" e successiva evoluzione in crisi generalizzata

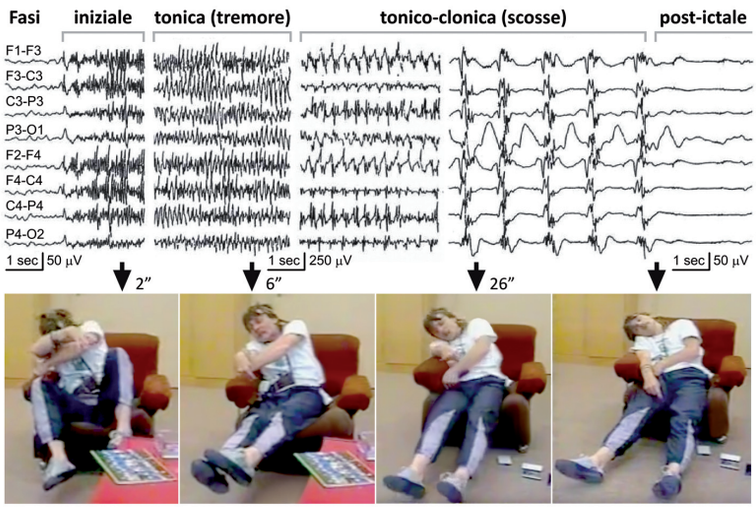


Fig. 7. Immagini video-EEG delle varie fasi di una crisi generalizzata tonico-clonica.

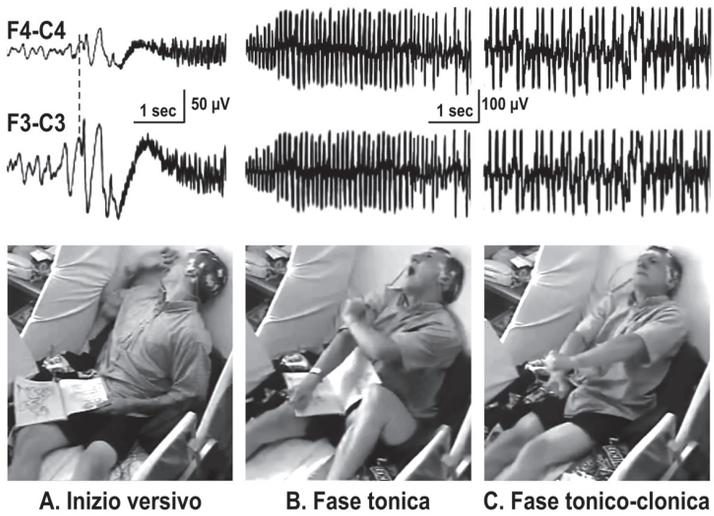


Fig. 8. Immagini video-EEG di una crisi versiva (verso destra) con assunzione di postura a 4 ed evoluzione in crisi generalizzata tonico-clonica. La crisi è preceduta da alterazioni EEG precritiche nettamente prevalenti in regione fronto-centrale sinistra.

tonico-clonica (Fig. 8). In questi casi, la registrazione video-EEG dell'episodio permette di dimostrare l'esordio focale della crisi, essenziale per orientare le successive indagini strutturali a scopo diagnostico e possibilmente anche terapeutico.

EEG – La registrazione ad ampia banda e l'amplificazione filtrata dei ritmi rapidi ed ultrarapidi dimostrano nella fase precritica e di transizione un ritmo reclutante e sincronizzante diffuso di bassa ampiezza compreso nella banda γ (30-80 Hz), presente in una o più derivazioni, che prelude all'inizio della crisi ed alla perdita di coscienza. Tale attività, che in pochi secondi raggiunge su tutto l'ambito encefalico un'ampiezza massimale (>300 µV), coincede con la fase tonica (Fig. 4, 7 e 8).

Nella successiva fase tonico-clonica, l'attività EEG parossistica inizia a frammentarsi e ad essere ritmicamente intercisa da brevissimi intervalli che progressivamente s'allungano fino a configurare nella fase clonica scariche parossistiche ritmiche a frequenza descescente fino alla loro scomparsa nella fase post-accessuale, caratterizzata un'attività EEG erratica lenta di minimo o basso voltaggio. Nel giro di minuti ricompare gradualmente un'attività di fondo irregolare coincidente con la ripresa della coscienza.

Al di fuori delle crisi, l'EEG standard può risultare nei limiti della norma, o più spesso dimostrare alterazioni parossistiche intercritiche bilaterali e diffuse di varia morfologia ed ampiezza, costituite da punte, o punte/polipunte onda isolate, o anche alterazioni lente.

Crisi toniche, cloniche, clonico-tonico-cloniche

Sono varianti delle GTCS incomplete per la mancanza della fase clonica o tonica, o costituite da una loro alternanza, e come le GTCS sono caratterizzate da perdita di coscienza e fenomenologia autonomica analoga.

EEG – Dimostra un'attività parossistica critica ed intercritica simile simile a quella delle GTCS.

Crisi atoniche

Sono caratterizzate dalla brusca comparsa di un'atonia muscolare che si manifesta con caduta del capo, flessione del tronco e degli arti inferiori e caduta a terra, apparentemente non preceduta da manifestazioni miocloniche o toniche.

La coscienza può rimanere conservata nelle crisi brevi (>2 sec), altrimenti il soggetto giace a terra immobile, rilasciato ed incosciente fino alla ripresa del tono muscolare e della coscienza, dopo una breve fase di confusione, eventualmente accompagnata da automatismi difensivi. Le crisi atoniche più frequentemente si manifestano in soggetti con deficit intellettivo.

EEG – È caratterizzato dall'improvvisa comparsa di un'attività parossistica critica ed intercritica costituita da complessi punta-onda e polipunta-onda lenti a 2,5 Hz, isolati nelle fasi intercritiche, ove talvolta si iscrivono su un tracciato con alterazioni aspecifiche diffuse più o meno rilevanti, o In brevi sequenze di vari secondi nella fase critica.

Crisi miocloniche

Si presentano repentinamente con scosse rapide involontarie causate da contrazione mioclonica massiva (msec) dei muscoli degli arti, più raramente dei muscoli assiali, isolate o in brevi sequenze ripetitive che possono provocare il lancio in aria degli oggetti o la

caduta a terra del soggetto, a seconda che siano interessati gli arti superiori o inferiori. Negli episodi molto brevi la coscienza, solitamente, non è perturbata. Le crisi mioclonico-atoniche esprimono l'associazione fra manifestazioni miocloniche ed atoniche.

EEG – Dimostra un quadro simile al precedente, caratterizzato dalla comparsa su tutto l'ambito encefalico di complessi polipunta-onda a 3,5-4 Hz, isolati o in sequenze critiche di breve durata (secondi), su un'attività di fondo spesso normale.

Spasmi

Definiscono improvvise e massive flessioni, meno frequentemente estensioni o flesso-estensioni del capo e del tronco con proiezione o estensione degli arti causate da contrazioni dei muscoli prossimali ed assiali perduranti 1-2 secondi (più prolungate di quelle miocloniche e più brevi di quelle toniche) , ricorrenti generalmente in brevi sequenze, specie al risveglio. Gli spasimi epilettici sono solitamente bilaterali e simmetrici, ma talvolta sono asimmetri, unilaterali o limitati al volto ed ai muscoli del capo.

EEG – Dimostra il tipico quadro dell'ipsaritmia, associazione caotica ed anarchica continua di onde lente molto irregolari frammiste a onde puntute lente di elevato voltaggio, interrotta durante gli spasmi da brevi intervalli di attività rapida di bassa ampiezza (*suppression burst*). L'ipsaritmia contraddistingue la sindrome infantile di West (v. oltre).

Assenze

Le assenze sono brevi crisi di sospensione della coscienza ad inizio e fine repentina e di durata variabile da 3-4 fino a 18-20 sec, caratterizzate nella forma tipica da arresto, perdita della responsività, conservazione dell'iniziale postura e fissità dello sguardo nel vuoto o verso l'alto (Fig. 9), e nelle forme atipiche, anche da mioclonie ritmiche delle palpebre, sopracciglia, , guancia, regione periorale e capo, meno frequentemente degli arti. Le crisi passano facilmente inosservate, poiché il soggetto appare vigile ma distratto ed isolato, come se fosse assorto in pensieri che lo isolano dall'ambiente circostante (Fig. 9).

La memorizzazione degli eventi durante la crisi è di regola compromessa, anche se può rimanere qualche traccia in quelle più brevi. Talvolta, poco prima della crisi, possono manifestarsi automatismi orali, manuali e perseverazione del comportamento.

EEG – Le assenze tipiche sono caratterizzate da un'attività di fondo normale, sulla quale compaiono bilateralmente su tutto l'ambito encefalico complessi punta-onda stereotipati di voltaggio elevato (SWD), spesso più evidenti sulle regioni anteriori dei due emisferi, isolati nelle fasi intercritiche o in sequenze ritmiche critiche a 3 Hz nelle assenze tipiche ed a frequenze leggermente inferiori (2-2,5 Hz) o superiori (3,5-4 Hz) nelle assenze atipiche.

Crisi Focali

Originano da nodi di reti corticali o sottocorticali di un emisfero (focolaio epilettico). Caratteristica distintiva delle crisi focali è il punto di partenza costante per ciascuna di esse, che si esprime con una stessa stereotipata fenomenologia ed una preferenziale sequenza di propagazione ad altri distretti ipsi o controlaterali.

Le crisi focali possono essere distinte in due principali categorie: motorie e non motorie, ciascuna delle quali comprende differenti sottoforme, la cui semeiologia è molto utile per identificate l'emisfero e possibilmente il focolaio di partenza qualora l'EEG sia inespressivo.

I parametri da considerare sono: 1) la semeiologia delle crisi, 2) la lateralizzazione emisferica e 3) la sede lobare.

Fenomenologia delle crisi focali

È sinteticamente descritta nella Tab. 8.

Crisi focali motorie elementari

Originano dalla corteccia frontale motoria primaria (area 4 o M1), secondaria o supplementare motoria (lobulo paracentrale).

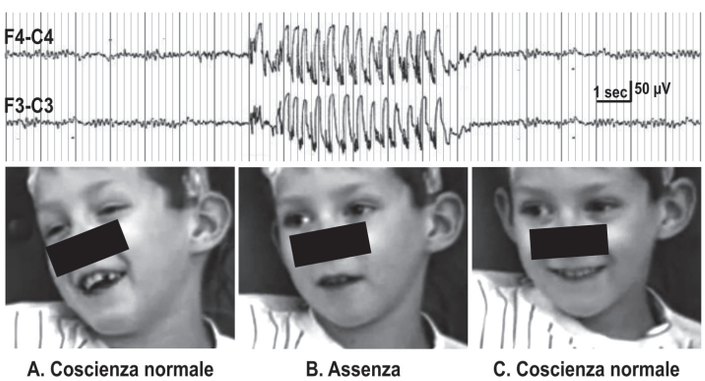


Fig. 9. Immagini video-EEG di un'assenza infantile tipica, caratterizzata da una breve sequenza di complessi punta-onda stereotipati di ampio voltaggio (~3 Hz) lievemente asimmetri, diffusi a tutto l'ambito encefalico.

Tabella 8. Fenomenologia delle crisi epilettiche focali.

Motorie	
Motorie elementari	**Motorie complesse**
Cloniche/emicloniche - scosse ritmiche massive rapide coinvolgenti un arto o un emisoma **Miocloniche** - contrazioni muscolari localizzate rapide (<500 msec), singole o in brevi sequenze stereotipate, isolate o ricorrenti ogni pochi secondi o minuti, perduranti per mesi o anni (*epilepsia partialis continua* di Kozhevnikov) **Toniche** - contrazioni muscolari perduranti per secondi o minuti della muscolatira di un arto o di un emisoma **Spasmi** - contrazioni muscolari improvvise perduranti 1-2 secondi dei muscoli assiali e prossimali, che causano brusca flessione del capo e del tronco ed estensione e abduzione degli arti, tipicamente in sequenze ripetitive ricorrenti spesso accompagnate da pianto. Insorgono nella prima infanzia e caratterizzano la sindrome di West (ipsaritmia). **Versive (oculo-cefalogire)** - deviazione laterale forzata dello sguardo associata a consensuale rotazione del capo e del tronco perdurante per vari secondi **Distoniche** - contrazioni muscolari prolungate di muscoli agonisti e antagonisti che producono movimenti atetoidi, torsivi e posture anomale.	**Ipermotorie** (aree frontali) - ampi movimenti irregolari prossimali degli arti o assiali - movimenti ballistici - movimenti di pedalamento o scalciamento - movimenti flesso-estensori pelvici (di spinta) - movimenti di rotolamento o dondolio. **Negative motorie** - mioclono negativo: scossa da improvviso cedimento dell'attività muscolare < 500 msec - atonia muscolare >> 500 msec < 2sec. - astasia (caduta) **Ipomotorie** - riduzione o rallentamento dell'attività motoria in atto - ipocinesia - arresto motorio **Automatismi** - movimenti coordinati ripetitivi complessi (quasi sempre inconsapevoli e di cui non rimane alcun ricordo): - oralimentari: arricciamento delle labbra, assaggiamento, schioccamento della lingua, masticazione, deglutizione - manuali o pedali: armeggiamento, tamburellamento, manipolazione manuale o pedale - gestuali: gesti esplorativi con la mano, spesso unilaterali, a carattere comunicativo emotivo - verbali: ripetizione di parole, frasi o brevi proposizioni - gelastici: crisi improvvise di riso senza appropriato tono affettivo (focolaio ipotalamico, ma anche frontale o temporale) - dacristici: crisi improvvise di pianto come sopra
Non motorie	
Somestesiche (area parietale sensitiva 3-1-2-5, S1-S2) - parestesie (formicolio, addormentamento) - disestesie (scossa elettrica, punture di spillo) - sensazioni di movimento - cefalea **Sensoriali** - olfattive (aree temporali mesiali, orbitofrontali): disosmie - gustative (opercolo parietale/insula posteriore): disgeusie - visive (area occipitale visiva 17, V1): flash lampeggianti, macchie colorate grossolane, scotomi, amaurosi - uditive (area temporale uditiva, 41-42, A1): sensazioni di ronzio, rimbombo, rullio, tintinnio - vestibolari; sensazioni vertiginose, di testa vuota **Cognitive** - afasiche - sensazioni di familiarità (*déjà vu - vécu*) - sensazioni di estraneità (*jamais vu - vécu*) - amnesia transitoria epilettica (TEA): rara, perduranti da minuti a ore, simile all'amnesia globale transitoria (TGA): - coscienza e comportamento apparentemente normali - amnesia retrograda di entità variabile - memorizzazione a breve termine alterata - consapevolezza del disturbo scarsa o assente - amnesia lacunare residua talora brevi momenti non responsivi o con automatismi	**Emotivo-affettive** - sensazioni di paura - disperazione - rabbia - gioia, estasi **Dispercettive** - illusioni (somestesiche, kinestesiche, visive, uditive, olfattive e gustative) - allucinazioni visive complesse (immagini realistiche dettagliate) - allucinazioni uditive complesse (voci) con vissuto intensamente emotivo. **Autonomiche** - oculari: midriasi, lacrimazione - cardiache: palpitazioni, tachi- o bradiaritmia, asistolia (fino a sincope convulsiva) - cutanee: rossore, pallore, sensazioni di caldo o freddo, piloerezione, pelle d'oca, sudorazione - epigastriche (lobo temporale mesiale, ippocampo): rimescolio gastrico con sensazione di bolo epigastrico ascendente lungo l'esofago - gastrointestinali: sensazioni di nausea, fame, intensi borborigmi e rimescolii gastro-colici a carattere espulsivo - respiratorie: costrizione toracica, dispnea, tachipnea - genitourinarie: minzione urgente, eccitazione sessuale

Crisi cloniche – Le forme cloniche ed emiconiche sono caratterizzate dalla comparsa di rapide scosse ad un'emifaccia, un arto superiore (specie la mano) o un arto inferiore, ed indicano la presenza di un focolaio epilettogeno localizzato nell'area 4 motoria primaria controlaterale (M1). Non altrettanto localizzatori sono i movimenti clonici della bocca, della lingua o del faringe, potendo anche dipendere da una scarica temporale localizzata (contro o ipsilaterale).

La localizzazione del focolaio in corrispondenza dell'area 4 (M1) è indubbia se le scosse cloniche controlaterali passano da un gruppo muscolare all'altro in accordo alla topografia corticale (marcia jacksoniana).

Marcia Jaksoniana. Questa particolare modalità di diffusione, descritta in tesi da Bravais (1827) e poi compiutamente da Jackson (1970) si riferisce alle crisi focali motorie e somestesiche elementari, con focolaio corticale situato in una delle rappresentazioni motorie o somestesiche del corpo (*homunculus* motorio o sensitivo), rispettivamente area frontale 4 ed area parietale 3-1-2.

Le caratteristiche distintive sono: 1) inizio unilaterale della fenomenologia motorie o sensitiva in un distretto corporeo delimitato; 2) progressione saltatoria secondo una sequenza topograficamente prevedibile a distretti contigui fino a interessare nel giro di pochi secondi un'emifaccia, un intero arto ed anche un intero emisoma.

La crisi, strettamente unilaterale, si manifesta con contrazioni miocloniche ripetitive di uno o più gruppi muscolari o con intense parestesie o disestesie dolorose a puntura di spillo che molto spesso iniziano al pollice di una mano, per propagarsi rapidamente alle altre dita, coinvolgere l'occhio e l'emifaccia fino al labbro, diffondendo eventualmente all'arto superiore, tronco ed ed arto inferiore fino al piede.

Esempi di marcia da un'area ad una o più altre interconnesse sono costituite dalle crisi versive, determinate da un focolaio dell'area frontale 8 per lo sguardo, che si manifestano con una versione forzata dello sguardo e del capo verso il lato opposto al focolaio, a cui può rapidamente aggiungersi un atteggiamento posturale da schermitore o "a 4" con abduzione dell'arto superiore controlaterale e flessione al gomito di quello ipsilaterale, e/o vocalizzazioni per una diffusione dell'attività parossistica epilettica all'area supplementare motoria.

Paralisi post-accessuale di Todd. Riguarda i muscoli coinvolti nelle crisi focali motorie, e si esprime con una paralisi flaccida che regredisce nel giro di pochi minuti. Se la crisi ha coinvolto un intero emisoma, può lasciare come esito un'emiparesi transitoria del tutto simile a quella di un attacco ischemico transitorio (TIA), e distinguibile da esso solo perché preceduta da una marcia jacksoniana. La causa della paralisi di Todd è oggetto di discussione, poiché il fenomeno potrebbe non dipendere da un "esaurimento" neuronale post-accessuale, ma da una vera e propria inibizione "attiva" dei neuroni della corteccia motoria determinata dall'attivazione di circuiti inibitori (Iriarte et al., 2002).

Crisi miocloniche – Si manifestano come contrazioni muscolari localizzate rapide (<500 msec), singole o in brevi sequenze stereotipate localizzate ad un'emifaccia o ad un segmento di un arto o un emisoma. Possono manifestarsi sotto forma di marcia Jacksoniana con paralisi post-accessuale di Todd, o rimanere ben localizzate e ricorrere ogni pochi secondi o minuti per mesi o anni (*epilepsia partialis continua*).

Epilepsia partialis continua (di Kozhevnikov) – Definisce uno stato di crisi focali motorie che si ripetono ogni pochi secondi o minuti e perdurano per giorni, mesi o anni. Le crisi sono costituite da scosse ritmiche singole o ripetitive che interessano muscoli del volto, della mano o altre parti del corpo (ad es. il tronco, l'addome) e possono rimanere localizzate o "saltare" ad altri segmenti vicini lasciando una paralisi di Todd quale esito transitorio.

Crisi toniche – Sono costituite da contrazioni muscolari toniche localizzate ad un arto o a un emisoma che si prolungano per decine di secondi.

Spasmi – Contraddistinguono la sindrome di West (prima infanzia). Si manifestano con sequenze ripetitive di contrazioni perduranti 1-2 sec della muscolatura assiale e prossimale degli arti, che determinano una brusca flessione del capo e del tronco con allargamento degli arti, spesso seguite da pianto.

Crisi versive (adversive) – Definite anche crisi cefalo-oculogire, sono caratterizzate da un'improvvisa rotazione forzata del capo, degli occhi e talora anche del tronco verso un lato, spesso accompagnata da abduzione e sollevamento dell'arto superiore ipsilaterale flesso al gomito (come se il soggetto lo guardasse). Solitamente è coinvolto anche l'arto superiore controlaterale, addotto e flesso al gomito.

La postura complessiva che ne deriva assomiglia a quella di uno schermitore o di un numero quattro. Queste crisi suggeriscono un coinvolgimento dell'area frontale 8 per la motilità oculare coniugata, la cui stimolazione elettrica determina una versione tonica controlaterale dello sguardo, e della vicina area supplementare motoria. Hanno un significato localizzatorio più incerto rispetto alle crisi precedenti e spesso evolvono in crisi generalizzate tonico-cloniche (Fig. 8).

Crisi distoniche – Si presentano con movimenti atetoidi o torsivi causati da contrazioni muscolari prolungate dei muscoli agonisti e antagonisti di un arto, con assunzione di posture anomale come ad es. l'elevazione, l'abduzione e l'intra-extrarotazione di un arto superiore. Classicamente sono attribuite ad una scarica

localizzata nell'area supplementare motoria controlaterale rispetto al segmento distonico, ed hanno scarso valore localizzatorio, potendo derivare da un focolaio primitivamente temporale.

Crisi focali motorie complesse

Originano da aree associative connesse a quelle motorie ed hanno un significato localizzatorio meno preciso di quello delle crisi motorie elementari.

Crisi ipermotorie – Derivano da focolai frontali, specie orbito-frontali, e sono caratterizzate dall'improvvisa comparsa di sequenze di movimenti rapidi irregolari molto ampi e complessi degli arti o dei muscoli assiali, che configurano uno stato di agitazione incoerente spesso intensa e grottesca di vario tipo: ballistico (lancio o percussione di oggetti), natatorio, di pedalamento, scalciamento, rotolamento, dondolio o di tipo copulatorio (con ritmico inarcamento del dorso ed avanzamento del bacino). Tali crisi insorgono prevalentemente durante il sonno e spesso evolvono in una generalizzazione tonico-clonica secondaria.

Crisi motorie negative – Dipendono da una brusca sospensione della contrazione muscolare di breve durata (< 500 msec), o "mioclono negativo", che si manifesta con scosse improvvise o una breve atonia perdurante da 500 a 2 sec dei muscoli del capo, di un arto o del tronco che può causare perdita della postuta antigravitaria ed eventualmente caduta (astasia, "*drop attack*").

Crisi ipomotorie – Sono caratterizzate da una riduzione o rallentamento dell'attività motoria in atto, sotto forma di ipocinesia o di breve arresto motorio.

Automatismi – Caratterizzano le crisi un tempo definite "psicomotorie" (o anche "pseudoassenze temporali") con alterazione della coscienza e scarso o assente ricordo, ed indicano quasi sempre un coinvolgimento del lobo temporale mesiale. Si tratta di movimenti gestuali ripetitivi solitamente dello stesso tipo per ogni soggetto, spesso associati ad arresto ed alterazioni della coscienza. Descrittivamente possono distinguersi i seguenti automatismi:

1. *oro-alimentari* di arricciamento delle labbra, assaggiamento, schioccamento della lingua, masticazione, deglutizione;
2. *manuali o pedali* di armeggiamento, tamburellamento delle dita, manipolazione manuale di oggetti, riassettamento degli abiti;
3. *gestuali* di tipo esplorativo, come il frugarsi nelle tasche o armeggiare nello spazio circostante in cerca di oggetti;
4. *verbali*, con ripetizione di brevi proposizioni, parole o frasi spesso frammentate o pronunciate in maniera farfugliata;
5. *vocalizzatori*, caratterizzati dall'emissione di vocalizzi simili a gorgheggi abitualmente non strutturati, non riferibili ad una localizzazione specifica, potendo il focolaio avere sede nell'area supplementare motoria o nella corteccia mesiale orbito-frontale, non necessariamente dal lato dominante;
6. *gelastici* (riso) o *dacristici* (pianto). Tali crisi, che si manifestano improvvisamente in assenza di motivazioni emotivo-affettive, tipicamente dipendono da un focolaio ipotalamico, ma anche frontale o temporale;
7. *ambulatori* o *cursivi*, meno frequenti, caratterizzati da un'improvvisa deeambulazione o corsa.

Gli automatismi possono talvolta insorgere senza essere preceduti da arresto, fissità inespressiva o altri preamboli e non vanno confusi con le vere assenze o un eventuale comportamento post-critico di compenso, volto a riprendere l'attività in corso prima della crisi per minimizzarne gli effetti agli occhi altrui.

Crisi focali non motorie

Sono costituite da fenomeni soggettivi con o senza alterazioni della coscienza tradizionalmente noti come "aure epilettiche", dizione attualmente sostituita da "crisi focali".

Crisi somestesiche – Dipendono da focolai localizzati in corrispondenza della corteccia parietale sensitiva primaria (aree 3-1-2-5, S1) e secondaria (S2), e si manifestano con la brusca insorgenza controlaterale di parestesie (formicolio, addormentamento) o disestesie (scossa elettrica, punture di spillo) localizzate ad una emifaccia o più spesso ad una mano o un piede (iniziando preferenzialmente da una delle prime due dita), che possono rapidamente estendersi come "marcia sensitiva" al restante emicorpo seguendo la rappresentazione somatotopica corticale.

Talvolta, negli stessi distretti la sintomatologia assume un carattere misto sensitivo-motorio, data la continuità esistente fra aree sensitive e motorie primarie.

Può residuare un transitorio deficit sensitivo post-accessuale, da considerarsi alla stregua di una paralisi di Todd. Meno frequenti sono le crisi con sintomi somatognosici, cioè sensazioni di un aumento di volume e di lunghezza di un arto o di un movimento o postura identificati come anomali, che indicano un focolaio parietale senza indicazioni di lato, anche se esistono maggiori probabilità per l'emisfero non dominante.

Crisi sensoriali – Sono causate da focolai epilettogeni localizzati nelle aree sensoriali primarie.

Crisi olfattive (aree olfattive primarie: corteccia temporale preriforme, periamigdaloidea entorinale o area 28). Si manifestano come disosmie, o percezioni abnormi di odori inconsueti e solitamente ripugnanti, ad es. di gomma bruciata e rifiuti organici in putrefazione.

Crisi gustative (opercolo parietale/insula posteriore). Si manifestano come disgeusie inusuali spesso a

carattere metallico o di tipo elementare (amaro, acido, salato, dolce).

Crisi visive (corteccia occipitale visiva primaria, area 17, V1). Sono costituite da allucinazioni visive elementari (flash lampeggianti, grossolane macchie o strisce colorate in movimento, scotomi), limitate all'emicampo controlaterale, ed hanno alto valore localizzatorio.

Crisi uditive (neocorteccia temporale uditiva primaria, area 41-42, A1). Si manifestano con percezioni di ronzii, rimbombi, rullii, tintinnii o rumori assordanti cacofonici di breve durata.

Crisi vestibolari (come sopra e/o opercolo parietale). Sono caratterizzate da sensazioni di rotazione, levitazione o caduta, da non confondere con la vaga sensazione di stordimento che può spesso accompagnare le crisi focali. Sono piuttosto rare e di scarso valore localizzatorio.

Crisi cognitive – Dipendono da focolai limbici, temporali mesiali e/o frontali**.**

Crisi afasiche (area frontale 44, emisfero dominante). Note anche come crisi fonatorie, si manifestano con un temporaneo arresto della capacità di parlare (*speech arrest*) senza sostanziale compromissione della capacità di comprensione verbale. Rappresenterebbero un altro esempio di crisi a fenomenologia "negativa".

Crisi con sensazioni di familiarità, estraneità e stato sognante (amigdala, ippocampo/giro paraippopampale). Note come crisi di o *déjà vécu* e *dreamy state*, dipendono da focolai localizzati nel lobo temporale mesiale e nelle strutture limbiche implicate nella rievocazione dei ricordi autobiografici e nella loro rielaborazione emotiva. Si esprimono con vissuti inusuali di vario tipo, ad esempio con la sensazione di trovarsi in un ambiente conosciuto (*déjà vu*) o sconosciuto (*jamais vécu)*, o di rivivere esperienze già vissute (*déjà vécu*) o mai vissute (*jamais vécu*), in contrasto alla situazione reale; oppure di sentirsi immersi in un'atmosfera irreale del proprio passato, spesso riguardante ogni volta lo stesso periodo (*dreamy state*); o ancora, con sensazioni di irrealtà e depersonalizzazione. Queste crisi spesso si associano a particolari modificazioni della dimensione e qualità dello stato di coscienza.

Amnesia transitoria epilettica (TEA, ippocampo). È un tipo di crisi abbastanza infrequente che perdura per pochi minuti o ore come l'amnesia globale transitoria (TGA), senza apparenti modificazioni del comportamento e della coscienza, salvo brevi momenti non responsivi o con automatismi. Durante la crisi si osserva un'amnesia retrograda di entità variabile associata a perdita della memoria a breve termine con scarsa o assente consapevolezza del disturbo in atto.

Dopo la crisi rimane quale esito permanente un'amnesia lacunare residua riguardante l'intero episodio.

Crisi emotivo-affettive (strutture limbiche) – Sono variamente caratterizzate da sensazioni di paura, disperazione, più raramente rabbia, o al contrario, gioia, felicità, estasi mistica o aumentata autoconsapevolezza, che il soggetto esprime comportamentalmente e ricorda come esperienze sgradevoli o oltremodo piacevoli (come nel caso del principe Myškin de "L'idiota" di Dostoevskij, probabilmente affetto da crisi del lobo temporale mesiale di sinistra con tendenza ad evolvere in crisi generalizzate tonico-cloniche).

Crisi dispercettive (aree secondarie o associative sensitivo-sensoriali parieto-temporo-occipitali) – A seconda della sede del focolaio epilettogeno, si presentano come illusioni somestesiche (sensazioni di movimento) o sensoriali (olfattivo, gustativo, visivo, uditivo), allucinazioni visive o uditive complesse (immagini realistiche dettagliate ed in movimento, percezione di voci o melodie strutturate), accompagnate da vissuto intensamente emotivo.

Crisi autonomiche (strutture limbiche temporali mesiali e orbito-frontali connesse con l'ipotalamo) – Si manifestano con una varietà di segni e sintomi da iperattivazione simpatica o parasimpatica: 1) oculari (midriasi, lacrimazione); 2) cardiache (palpitazioni, tachi- o bradiaritmia, asistolia fino ad una sincope convulsiva); 3) cutanei (rossore, pallore, sensazioni di caldo o freddo, piloerezione, pelle d'oca, sudorazione); 4) epigastrici (fastidiosa sensazione epigastrica di peso, costrizione o tensione, raramente dolorosa, spesso rapidamente risalente lungo l'esofago fino alla gola o addirittura alla bocca, talora accompagnata da borborigmi, eruttazioni o vomito); 5) gastrointestinali (sensazioni di nausea, fame, ripienezza gastrica, rimescolio colico con stimolo evacuatorio); 6) respiratori: costrizione toracica, dispnea, tachipnea) e 7) genitourinarie (minzione urgente, eccitazione sessuale, orgasmo).

Durata e diffusione delle crisi focali

Le crisi focali sono solitamente brevi (da decine di secondi a pochi minuti) e si esprimono con una sintomatologia che può rimanere sostanzialmente invariata durante l'intero episodio critico, oppure si modifica per diffusione della scarica epilettica ad altre aree cerebrali contigue o interconnesse fra loro, seguendo una progressione o una marcia jacksoniana che solitamente sono caratteristiche per ogni individuo.

Sia le crisi focali a sintomatologia elementare che complessa possono sfociare in una crisi motoria generalizzata tonico-clonica.

In questo caso, è possibile che la fase iniziale dell'intero episodio passi inosservata per almeno tre motivi: 1) l'attacco è insorto nel sonno ed a questo proposito va ricordato che le crisi tonico-cloniche ad esordio tar-

Tabella 9. Fenomenologia ictale e localizzazioni emisferiche del focolaio epilettico.

Fenomeni unilaterali	**Lato emisferico**			
	Ipsilaterale	Controlaterale	Dominante	Non dominante
Attività clonica o distonica unilaterale		•		
Deviazione forzata del capo verso un lato		•		
Verbalizzazione ictale				•
Afasia ictale			•	
Disfasia post-ictale			•	
Pulizia del naso post-ictale con una mano (*nose-wiping*)	•			
Coscienza conservata negli automatismi ictali				•
Ammiccamento unilaterale	•			
Vomito ictale				•

divo nel sonno dovrebbero essere sempre considerati di origine focale, almeno fino a prova contraria; 2) la generalizzazione della scarica è avvenuta con estrema rapidità e 3) la scarica epilettogena iniziale è iniziata in un'area corticale clinicamente muta.

Le crisi epilettiche secondariamente generalizzate sono più frequenti nel bambino rispetto all'adulto (16% vs 9%) e si caratterizzano per la sensibilità alla terapia farmacologica, anche quando l'effetto sulla fase iniziale (focale) della crisi è scarso.

Lateralizzazione emisferica

È desumibile dai criteri elencati nella Tab. 9, che non sono assoluti, ma solo orientativi.

Crisi non classificabili

Rientrano in questo gruppo le crisi epilettiche che non trovano motivata collocazione nelle tipologie precedenti, sia per la scarsità o mancanza di osservazioni ciniche affidabili o di registrazioni EEG, sia per modificazioni anche sostanziali indotte dalla terapia antiepilettica, sia ancora per la loro insorgenza nel contesto di altre patologie neurologiche o sistemiche accompagnate da disturbi dello stato di coscienza (delirium, coma).

Esiste infine la possibilità di una sovrapposizione di crisi epilettiche, sincopali, narcolettiche, psicogene o di altra natura che in assenza di uno studio elettrofisiologico completo (EEG. Video-EEG, polisonnografia etc.) può complicare non poco la loro precisa identificazione semeiotica.

Stato epilettico (SE)

"Stato epilettico" (SE) definisce ogni crisi epilettica sufficientemente prolungata o ripetuta ad intervalli così brevi da produrre una condizione epilettica invariante e perdurante nel tempo.

Lo stato epilettico può derivare sia da un deficit dei meccanismi che pongono fine ad una crisi, sia dall'attivazione di meccanismi che la prolungano oltre un tempo massimo (t1).

Evidenze sperimentali e cliniche hanno portato ad identificare la durata massima delle crisi tonico-cloniche (t1) in 5 minuti (anche se spesso durano 2-3' e talvolta la prima crisi è >7'), delle crisi focali motorie in 10' e delle assenze in 10-15, nel qual caso si configura una "attività continua di crisi", cioè uno stato epilettico (SE).

Se lo stato epilettico perdura più a lungo di un tempo (t2), possono derivarne conseguenze a lungo termine, includenti danno o morte neuronale, alterazioni delle reti neurali e deficit funzionali, dipendenti dal tipo e dalla durata delle crisi.

Nel caso di un SE convulsivo tonico-clonico (CSE), (t2) è ritenuto pari a 30' dall'inizio della crisi, mentre negli SE focali motori con alterazioni della coscienza può variare in rapporto al tipo di crisi ed alla sede del focolaio, giustificando un t2 più ampio (>60').

Non ancora note sono le possibili conseguenze di Circa gli SE non convulsivi (NCSE) non vi sono sufficienti evidenze per stabilire se, e dopo quale durata, possa comportare conseguenze a lungo termine (Fig. 10).

I vari tipi di SE e le innumerevoli loro cause o condizioni in cui si manifestano hanno giustificato un loro recente inquadramento secondo quattro assi: semeio-

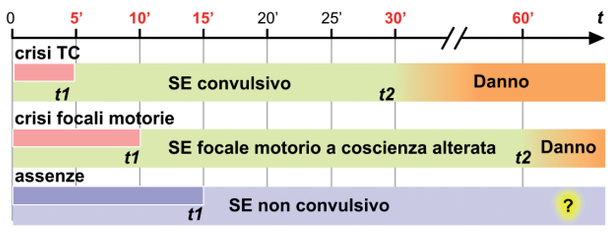


Fig. 10. Evoluzione temporale e rischio di danno strutturale dello stato epilettico (SE) convulsivo, focale motorio a coscienza alterata e non convulsivo. Crisi TC= crisi generalizzate tonico-cloniche.

Tabella 10. Classificazione semeiologica degli stati epilettici (SE).

A. Con predominanti sintomi motori	**B. Senza predominanti sintomi motori (NCSE, non convulsivo)**
1. SE convulsivo (CSE, tonico–clonico) • Generalizzato • A inizio focale evolvente in SE convulsivo bilaterale • Ad inizio sconosciuto (se focale o generalizzato) 2. SE mioconico (predominanti scosse miocloniche) • Generalizzato • Con coma • Senza coma 3. SE Focale motorio • Crisi focali motorie ripetute (Jacksoniane) • Epilessia *partialis continua* (EPC) • Stato versivo (adversivo) • Stato oculoclonico • Paresi ictale (SE focale inibitorio) 4. SE tonico 5. SE ipercinetico	1. NCSE con coma (inclusa la forma "*subtle*") 2. NCSE senza coma • Generalizzato - Stato di assenza tipica - Stato di assenza atipica - Stato di assenza tipica - Stato di assenza mioclonica • Focale - Senza alterazione di coscienza: aura continua, con esperienze autonomiche, sensitive, visive, uditive, olfattive, gustative, emozionalil/psichiche/esperienziali - Stato afasico • Con alterazioni di coscienza • NCSE Non definito (se focale o generalizzato) - Stato autonomico

(adattata da *ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*,Trinka et al., 2015)

Tabella 11. Eziologia dello stato epilettico (SE).

Conosciuta
• Cause acute - Ictus, - Intossicazioni - Sospensione di alcol o farmaci antiepilettici - Encefaliti - Malaria • Cause remote - Post-traumatiche - Post-ictali - Post-encefalitiche - Progressive (tumori, epilessie miocloniche progressive, demenze) • Sindromi epilettiche elettro-cliniche
Sconosciuta

(adattata da *ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*,Trinka et al., 2015)

Tabella 12. Quadri EEG negli stati epilettici (SE).

Localizzazione
• Generalizzata (inclusi i quadri bilaterali e sincroni) • Lateralizzata • Bilaterale independente • Multifocale
Tipo di alterazioni EEG
• Scariche periodiche • Attività delta ritmica • Attività punta-onda o punta/polipunta-onda.
Morfologia
• Ripidità • Numero di fasi (ad es. onde trifasiche) • Morfologia • Ampiezza assoluta e relativa • Polarità
Decorso temporale
• Prevalenza, frequenza, durata, schema di durata quotidiana ed indice, inizio (improvviso o graduale) e dinamica (evolutiva, fluttuante, statica).
Modulazione
• Attività indotta da stimoli o spontanea
Effetto di farmaci
• Antiepilettici (ad es. BDZ i.v.)

(adattata da *ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*,Trinka et al., 2015)

logico (Tab. 10), eziologico (Tab. 11), EEG (Tab. 12) e sindromico per età (Tab. 13). Va precisato che la Tab. 11 eziologica è solto una breve sintesi della miriade di patologie del SNC o sistemiche che possono determinare l'insorgenza di SE, la cui elencazione esaustiva è riportata altrove (Trinka et al., 2012).

I parametri di valutazione degli stati epilettici sono quindi numerosi, e non si basano soltanto sulle alterazioni dello stato di coscienza, regolarmente abolita negli SE generalizzati convulsivi e non convulsivi e più o meno gravemente compromessa in quelli focali motori più gravi ove esiste un *continuum* fra stupor, confusione e coma, ma anche dai disturbi sensitivo-motori, dei sensi specifici, delle funzioni cognitive, di linguaggio ed autonomiche nelle forme focali a coscienza conservata.

L'incidenza di SME non è particolarmente rara: negli USA sono segnalati 100-150.000 casi all'anno (0,03-0,05% della popolazione; Lowenstein, 1999), ovvero circa 20-30.000 casi rapportando questi dati all'Italia, associati ad un consistente tasso di morbilità e mortalità. Le età più colpite sono quelle estreme, il primo anno di vita ed oltre i 60 anni.

L'indice di mortalità degli SME convulsivi generalizzati, pari al 50% fino alla fine del secolo scorso,

Tabella 13. Stati epilettici (SE) in sindromi epilettiche electrocliniche selezionate per fasce di età.

SE in sindromi epilettiche neonatali (0 - 30 gg) e della prima infanzia (1° mese – 2 anni)
• Tonico (Sindromi Di West Ed Ohtahara)
• Mioclonico (Sindrome Di Dravet)
• Focale
• Febbrile
SE prevalenti nella seconda-terza infanzia (2 – 12 anni)
• Autonomico (sindrome di Panayiotopoulo)
• NCSE in specifiche sindromi ed eziologie (Ring del cromosoma 20, altre anormalità cariotipiche, sindrome di Angelman, epilessia con crisi mioclonico-atoniche, altre encefalopatie miocloniche infantili)
• Tonico (sindrome di Lennox-Gastaut)
• Mioclonico (epilessie miocloniche progressive)
• Elettrico nel sonno ad onde lente (ESES)
• Afasico (sindrome di Landau-Kleffner)
SE prevalenti nell' adolescence ed età adulta (12 – 60 anni)
• Mioclonico (epilessia mioclonica giovanile)
• Assenza (epilessia con assenze giovanili)
• Mioclonico (sindrome di Down)
SE prevalenti nell'anziano (≥ 60 aa)
• Mioclonico (malattia di Alzheimer)
• NCSE (malattia di Creutzfeldt-Jakob)
• Assenza (*de novo* o con ricadute dell'età avanzata)

Questi stati epilettici prevalgono in certe fasce d'età, senza esserne esclusivi.((adattata da *ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*,Trinka et al., 2015).

è sceso attualmente al 22-25%, secondo alcuni addirittura al 5%, sempre che il trattamento sia sufficientemente tempestivo. Lo stesso vale, sia pure in termini meno drammatici, anche per gli stati di male unilaterali.

Nelle altre forme di SME le possibili complicanze sono rappresentate da un danno cerebrale permanente di entità variabile, determinato dall'eccessivo protrarsi di un'attività parossistica continua.

In ogni caso la prognosi non dipende solo dalla tempestività delle cure che, dovrebbero essere intraprese non appena una crisi si protragga per più di 5-10 minuti, ma anche dalla causa dello SE e da come viene affrontata sul piano terapeutico.

Il danno neuronale acuto determinato agli SE è amplificato dalla concomitante presenza o insorgenza di alterazioni sistemiche, particolarmente drammatiche negli SE generalizzati convulsivi, come l'ipossia, l'ipoglicemia, l'acidosi lattica, l'iperpiressia, che aggravano gli effetti neuroeccitotossici Ca^{2+}-mediati da eccessivo accumulo di GLU extracellulare ed iperconsumo energetico. La possibilità di esiti neurologici o neuropsicologici persistenti è quindi tutt'altro che remota anche per gli SE non convulsivi.

Gli SE possono insorgere occasionalmente a causa di una patologia cerebrale acuta, oppure presentarsi in soggetti già affetti da epilessia, spesso a seguito di una incauta sospensione del trattamento antiepilettico.

A questo proposito, va sottolineati che quasi il 60% degli SE si manifesta in soggetti con precedente storia di epilessia.

Nel 30% circa dei casi gli SE rimangono di natura indeterminata, mentre nel restante 70% sono causati, in ordine di frequenza, da: sospensione di farmaci antiepilettici o dell'assunzione patologica di alcol, lesioni cerebrovascolari ischemiche o emorragiche, encefalopatie dismetaboliche ed infezioni sistemiche, traumi cranici, intossicazioni da farmaci, infezioni del SNC, tumori, malformazioni congenite del SNC.

Va sottolineato che i casi di SE scatenati dalla sospensione della terapia antiepilettica, per alcuni Autori la causa più frequente, o dalla deprivazione di alcol, comporterebbero una mortalità molto inferiore rispetto a quelli determinati da patologia acuta del SNC; fra le cause più recenti, vanno ricordati l'abuso di droghe e l'infezione da HIV.

Poiché ogni tipo di stato epilettico costituisce un'emergenza di importanza vitale, è indispensabile l'immediato ricovero del malato presso l'unità di Terapia Intensiva di un DEA.

SINDROMI EPILETTICHE

La classificazione fenomenologia delle crisi epilettiche, pur essendo di innegabile utilità, non è da sola sufficiente per inquadrare clinicamente le differenti condizioni con epilessia osservabili nelle varie età della vita. Ciascuna di esse può riconoscere particolari età d'esordio, tipologia di crisi, quadri EEG tipici, e spesso altre caratteristiche che, nell'insieme, permettono di isolare precocemente specifiche sindromi.

Ciò permette, in mancanza di prove causali, di orientarsi su una possibile eziologia e relativa prognosi, e anche scegliere i farmaci antiepilettici che appaiono più idonei per ciascuna forma, evitando quelli ad accertata azione peggiorativa.

Le sindromi epilettiche si possono suddividere in sindromi elettrocliniche ordinate per età d'esordio ed in sindromi caratterizzate da costellazioni distintive (Tab. 14).

Fra le sindromi elettrocliniche elencate, molte riguardano il periodo neonatale-infantile e pur essendo di competenza neuropediatrica, meritano breve menzione potendo evolvere e mantenersi anche in età adulta.

Tabella 14. Classificazione delle sindromi epilettiche elettrocliniche ed altre epilessie.

Sindromi elettrocliniche ordinate per età d'esordio*	Costellazioni distintive/sindromi chirurgiche
Periodo neonatale (0 - 30 gg)	• Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
• Epilessia neonatale familiare benigna (BFNE)	• Sindrome di Kozhevnikov-Rasmussen
• Encefalopatia mioclonica precoce (EME)	• Crisi gelastiche con amartoma ipotalamico
• Sindrome di Ohtahara	• Epilessia con emiconvulsioni-emiplegia
Prima infanzia (1° mese – 2 anni)	
• Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti	
• Sindrome di West	Le epilessie che non rientrano in nessuna di queste categorie diagnostiche possono essere distinte in primo luogo in base alla presenza o assenza di una condizione strutturale o metabolica (causa presunta) e quindi in base alla modalità primaria di inizio delle crisi (generalizzato vs. focale)
• Epilessia mioclonica dell'infanzia (MEI)	
• Epilessia infantile benigna	
- Non familiare (sindrome di Watanabe)	
- Familiare (sindrome di Vigevano)	
• Sindrome di Dravet	• Epilessie da cause strutturali-metaboliche
• Encefalopatia mioclonica in affezioni non progressive	• Malformazioni dello sviluppo corticale (emimegaencefalia, eterotopie, etc.)
Seconda-terza infanzia (2 – 12 anni)	• Sindromi neurocutanee (complesso sclerosi tuberosa, m. di Sturge-Weber, etc.)
• Crisi febbrili plus (FS+) (possono iniziare nella prima infanzia)	• Tumori
• Sindrome di Panayiotopoulos	• Infezioni
• Epilessia con crisi mioclonico-atoniche (MAE, sindrome di Doose	• Traumi
• Epilessia infantile benigna con punte centro-temporali (BCECTS)	• Angiomi
• Epilessie del sonno	• Lesioni perinatali
- Epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale (ADNFLE)	• Ictus
- Encefalopatia epilettica con punte-onde continue durante il sonno (CSWS)**	• Altre cause
- Sindrome di Landau-Kleffner (LKS)	**Epilessie da causa sconosciuta**
• Epilessia occipitale infantile ad esordio tardivo (tipo Gastaut)	**Condizioni con crisi epilettiche tradizionalmente non diagnosticate di per sé forme di epilessia**
• Epilessia con assenze miocloniche	• Crisi neonatali benigne (BNS)
• Sindrome di Lennox-Gastaut	• Crisi febbrili (FS)
• Epilessia tipo assenza infantile (CAE)	
Adolescenza - Età adulta (12 – 59 anni)	
• Epilessia tipo assenza giovanile (JAE)	
• Epilessia mioclonica giovanile (JME)	
• Epilessia con sole crisi generalizzate tonico–cloniche	
• Epilessie miocloniche progressive (PME)	
• Epilessia autosomica dominante con fenomeni uditivi (ADEAF)	
• Altre epilessie familiari del lobo temporale In relazione meno specifica con l'età	
Età d'esordio variabile (forme meno specifiche per età)	
• Epilessia focale familiare con focolai variabili (infantile-adulta)	
• Epilessie riflesse	

* L'ordinamento delle sindromi elettrocliniche non riflette l'eziologia. ** Talvolta definito "Stato epilettico elettrico durante il sonno lento" (ESES) (adattata da *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*, Berg et al., 2010; Berg et al., 2013).

Sindromi elettrocliniche

Preriodo neonatale

Epilessia neonatale familiare benigna (BFNE) – È una rara forma di epilessia autosomica dominante, causata da mutazioni dei geni *KCNQ2* (20q13.33) e *KCNQ3*(8q24) codificanti per i canali del K^+ (Kv7.2 - Kv7.3), caratterizzata da brevi crisi focali o generalizzate, che iniziano a manifestarsi nel 1° o 2° giorno di vita, durante la veglia o il sonno, con una postura tonica, seguita da apnea, e spesso da clonie e automatismi motori e scompaiono spontaneamente verso i 4 mesi. Il 10-15% dei casi, tuttavia, va incontro nella prima infanzia a crisi febbrili o afebbrili. Il ruolo della terapia antiepilettica nel favorire la scomparsa delle crisi ed eventualmente prevenirne altre successive non è ancora del tutto chiaro. La prognosi a lungo termine è favorevole.

Encefalopatia mioclonica precoce (EME) – Ad eziologia variabile (metabolica, malformativa, neurogenetica, indeterminata), esordisce quasi sempre nel periodo neonatale o nei primi 2 mesi di vita con crisi miocloniche pluriquotidiane localizzate di volta in volta a piccole aree del corpo, o massive in flessione o estensione, o con crisi focali motorie tonico-cloniche, più rararamente toniche che coinvolgono arti e l'intero corpo. Dopo mesi il quadro si trasforma in una sindrome di West.

Sindrome di Ohtahara – È una grave e devastante encefalopatie epilettica precoce caratterizzata da spasmsi tonici in flessione perduranti 1-10 sec, isolati o in sequenze che si ripetono 10-300 volte al giorno sia in veglia che in sonno, generalizzati o lateralizzati, e da un quadro EEG a tipo *suppression-burst*. Meno frequenti sono le crisi focali motorie cloniche o le emiconvulsioni, mentre rara è l'associazione con mioclonie erratiche.

La causa più comune sono le malformazioni dello sviluppo cerebrale, seguita da altre più rare (mutazioni o malattie metaboliche genetiche, lesioni cerebrali, etc.).

Prima infanzia

Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti – È una sindrome devastante che insorge precocemente (1° giorno – 7° mese, media 1° mese di vita) con crisi multifocali pressoché continue ed indipendenti a partenza da regioni corticali multiple di entrambi gli emisferi, associate a progressivo deterioramento mentale e scarsa responsività ai farmaci antiepilettici.

Sindrome di West (1841) – Si manifesta entro il 1° anno di vita, con picco fra 4 e 7 mesi, in bambini con sviluppo fino ad allora normale, e può essere espressione di un processo encefaloptatico acquisito o rimanere di genesi sconosciuta. È caratterizzata da una triade comprendente: 1) spasmi in flessione, spesso in brevi sequenze ripetitive; 2) arresto dello sviluppo psicomotorio non facilmente individuabile all'inizio, data l'età: il bambino perde il contatto con la madre, smette di sorridere, diventa apatico, e manifesta con il passare del tempo un difetto mentale ingravescente; 3) un quadro EEG caratterizzato da una estrema disorganizzazione ed anarchia del ritmo di fondo, o "ipsaritmia", (Gr. *hypsi* =alto + *arhytmòs*= aritmico, Gibbs e Gibbs, 1952), caratterizzato da onde lente e punte di elevato voltaggio ed interciso, durante gli spasmi, da brusca riduzione di ampiezza (*suppression burst*).

Nel 10% dei casi l'evoluzione è favorevole, con cessazione delle crisi e normalizzazione dello stato mentale: in genere ciò avviene nelle forme da causa sconosciuta, che possono trarre vantaggio dal trattamento precoce con ACTH e corticosteroidi.

Nei restanti casi, l'evoluzione della sindrome è assai meno favorevole, comportando un peggioramento del difetto mentale e degli spasmi, ed una trasformazione nel corso degli anni in una sindrome di Lennox-Gastaut (40%) o anche in un'epilessia focale con eventuale generalizzazione. Una percentuale non trascurabile (10-20%) va incontro ad *exitus*.

Epilessia mioclonica dell'infanzia (MEI) – Rappresenta l'1-2% delle epilessie generalizzate infantili dai 6 mesi ai 3 anni, prevale nei maschi (M:F=2:1) ed esordisce con crisi miocloniche bilaterali, spontanee o riflesse, costituite da scosse isolate o in brevi raffiche che determinano versione oculare, flessione del capo, egli arti superiori e del diaframma, più raramente estensione del corpo. Tali scosse coincidono con la comparsa sui settori rolandici ed al vertice di una scarica punta-polipunta-onda gigante (di ampiezza fino a 1 mV) seguita da onde lente ritmiche a 3–5 Hz associate a punte. Le crisi sono molto brevi (1-2 sec), si manifestano frequentemente nell'addormentamento e nel sonno NREM e nel 10% dei casi sono anche indotte da bruschi stimoli uditivi o somestesici.

Sono inoltre farmacoresponsive, specie quelle riflesse, e la loro remissione avviene entro 6 mesi-5 anni dall'esordio. Tuttavia, il 10% circa dei casi in cui la terapia era stata sospesa tende a sviluppare verso i 10 anni crisi generalizzate tonico-cloniche.

Epilessia infantile benigna – Comprende due forme clinicamente sovrapponibili di epilessia focale, una non familiare e l'altra familiare autosomica dominante, ad esordio fra il 3° -20° mese (media 5°-6° mese), caratterizzate da brevi crisi spesso raggruppate in uno o più giorni che inziano con arresto motorio, alterazioni della coscienza, ridotta responsività, sguardo fisso nel vuoto, deviazione unilaterale dello sguardo e del capo e possibile evoluzione tonico-clonica lateralizzata o generalizzata.

L'EEG è caratterizzato da brevi sequenze di punte di ampio voltaggio seguite da onde lente, localizzate sulle regioni fronto-parietali di un emisfero. La prognosi è favorevole, con remissione delle crisi entro 1-2 anni dall'esordio. L'inquadramento genetico di queste forme prive di eziologia identificabile è risultato finora complesso e limitato all'identificazione di loci di suscettibilità genetica *BFIS1* (19q12–q13.11) e *BFIS2* (16p12–q12).

Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI, sindrome di Dravet, 2005) – Si tratta di un'affezione rara (incidenza 1:20.000-30.000) che insorge entro il 1° anno di vita con crisi cloniche generalizzate o unilaterali, molto in concomitanza di febbre, a cui successivamente si associano: 1) crisi miocloniche parcellari, parziali o segmentali, a distribuzione multifocale, che tendono a diventare massive e generalizzate; 2) crisi tipo assenza atipica; 3) crisi focali con alterazioni della coscienza (versive, con automatismi, vegetative). Nell'80% dei casi la sindrome è riferibile a mutazioni di *SCN1A* (2q24.3) codificante la subunità α del canale neuronale V-dipendente del Na^+.

Il decorso è caratterizzato da un ritardo psicomotorio ingravescente, turbe comportamentali talora ad impronta psicotica, quadri atassici o piramidali e stati epilettici convulsivi (spesso febbrili) o non convulsivi con mioclonie, causa di *exitus* nel 14% dei casi. La prognosi, pertanto, risulta in genere molto grave.

Seconda-terza infanzia

Crisi febbrili *(*FS, *Febrile Seizures)* – Sono sindromi elettrocliniche note come "convulsioni febbrili" che si manifestano in bambini neurologicamente normali, non epilettici, di età compresa tra 6 mesi e 5 anni in presenza di febbre (usualmente oltre i 39 °C) ed in assenza di affezioni cerebrali acute.

Le crisi febbrili sono il disturbo neurologico più frequente dell'infanzia, poiché si manifestano nel 2-5% dei bambini di età < 5 anni, nel 90% dei casi entro il 3° anno di vita e nel 50% entro il 2° anno con picco fra 18° e 24° mese, più raramente entro il 3° mese (4%) o dopo i 3 anni (6%), con prevalenza nel sesso maschile (rischio relativo pari a 1,2-1,7). Comprendono forme a differente significato, poiché quelle sporadiche ed occasionali o familiari, insorgenti in nuclei ove rappresentano l'unico tipo di manifestazione accessuale, sono considerate di natura non epilettica, mentre altre, caratterizzate dalla coesistenza di crisi generalizzate tonico-cloniche, configurano un particolare tipo di epilessia generalizzata famigliare o GEFS+ (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus*, Sheffer e Berkovic, 1997). In queste ultime, è frequente il riscontro di mutazioni di *SCN1A* (2q24.3) codificante la subunità α del canale neuronale V-dipendente del Na^+. Semeiologicamente le crisi febbrili si manifestano sotto forma semplice (FS) o complessa (GEFS+/FS+).

FS semplici (70-80%). Le crisi insorgono in concomitanza di febbre e sono costituite da manifestazioni tonico-cloniche di breve durata (pochi secondi) non seguite da sequele immediate né da altre crisi entro le prime 24 h, ma possono recidivare (30% circa dei casi) fino all'età di 5 anni in occasione di nuovi episodi febbrili, comportando un rischio di epilessia aumentato da 5 a 7 volte. L'origine genetica è documentata da alterazioni riscontrate in almeno 11 loci (FEB1-11) identificati mediante analisi di *linkage*, e da associazioni positive con almeno uno dei 14 geni fra i 41 considerati (specie *SCN1A*, *IL-1β*, *CHRNA4*, e *GABRG2*).

GEFS+/FS+ (20-30%). Sono caratterizzate da crisi generalizzate tonico-cloniche o focali più lunghe (15 min) che possono anche sfociare in stati epilettici generalizzati febbrili (5% circa dei casi) o in una più raro quadro emiconvulsivo con emiplegia (sindrome HH, "*Hémiconvulsion* + *Hémiplegie*", v. oltre).

Le GEFS+ rimangono una manifestazione isolata nel 70% circa dei casi, con rischio cumulativo di recidive a distanza di 1 anno pari al 25%, ed a distanza di 2 anni pari al 30% (Berg et al., 1990, 1992). In caso di recidiva (nel 75% dei casi entro 1 anno dalla prima crisi), possono seguirne altre, ma solo il 9% circa dei soggetti va incontro a tre o più recidive. I fattori di rischio più importanti per la ricorrenza di FS sono la febbre elevata (39 °C) ed eventuali antecedenti familiari per FS (Rantala et al., 1995).

Altri fattori predittivi sono rappresentati da: 1) età d'insorgenza < 15-18 mesi; 2) breve intervallo fra inizio della febbre e comparsa di CF e 3) soglia febbrile più bassa (*trend* negativo per T° comprese fra 38.3 e 40.6 °C). Per contro, non sarebbe rilevante la presenza di epilessia in consanguinei di 1° o 2° grado (Berg et al., 1990, 1992).

Il rischio di una successiva epilessia a distanza di mesi o anni è pressoché raddoppiato rispetto a quello della popolazione generale (incidenza del 2-5% contro lo 0,5-1,4%), comprendendo la possibilità d'insorgenza di: 1) un'epilessia riferibile ad una lesione cerebrale preesistente alla prima GEFS+ o al danno causato da uno SE febbrile, 2) un'epilessia precoce con esordio febbrile (epilessia mioclonica grave del primo anno o sindrome di Dravet), e 3) un'epilessia generalizzata o focale. In quest'ultimo caso, corrispondente al sottogruppo GEFS+, le crisi non sarebbero né l'espressione di una soglia convulsiva abbassata dalla febbre, né la causa di una successiva epilessia, ma più semplicemente, il segnale di una predisposizione su base genetica a svilupparla nel tempo. A questo riguardo, I fattori di rischio più importanti sono rappresentati dalla presenza di: 1) epilessia in consanguinei di 1° o 2° grado, 2) deficit neuropsichici e 3) antecedenti GEFS+.

Il rischio aumenterebbe dal 6,8% per un solo fattore al 17-22% per due fattori, raggiungendo il 49% per i tre fattori associati. Fattori di rischio aggiuntivi sono lo SE febbrile, l'età inferiore ai 18 mesi alla prima crisi ed un numero di recidive > 5.

Sindrome di Panayiotopoulos (PS) – Si manifesta nella prima-seconda infanzia con crisi autonomiche prolungate caratterizzate principalmente da vomito, evolventi nel 50% dei casi in stato epilettico autonomico, associate ad alterazioni EEG parossistiche multifocali e con alternanza di lato, senza netta e costante preferenza regionale. L'età d'esordio è comprese fra 1 e 14 anni, nel 76% dei casi fra 3-6 anni, con alta incidenza (2-3:1.000) senza prevalenza di sesso. La fisiopatogenesi della sindrome è rimasta finora molto incerta, anche se è stata ipotizzata una transitoria immaturità su base genetica che favorisce l'estensione di un'attività parossistica corticale (occipitale, parietale o anche frontale) ad aree autonomiche centrali eccessivamente responsive.

Le crisi insorgono preferenzialmente nelle prime fasi del sonno (75%), ed iniziano con manifestazioni autonomiche (81%), soprattutto conati e vomito (72%), malessere e pallore, meno spesso arrossamento o cianosi; altri sintomi includono midriasi, meno frequentemente miosi, turbe cardiorespiratorie e termoregolatorie, tosse. Dopo circa 10' possono comparire alterazioni della coscienza, accompagnate da deviazione laterale dello sguardo e talora incontinenza vescicale o rettale.

Fenomeni ictali meno frequenti sono costituiti da arresto della parola (8%), spasmi emifacciali (6%), allucinazioni visive (6%), movimenti orofaringolaringei (3%), caduta unilaterale della bocca (3%), mioclonie palpebrali (1%) o nistagmo e automatismsi (1%).

Le crisi possono evolvere in manifestazioni tonico-cloniche unilaterali, spesso con marcia jacksoniana (19%) o bilaterali generalizzate (21%).

La durata dell'attacco varia da 1-30' nel 56% dei casi (media 9'), nel restante 46% supera i 30' e può perdurare fino a 2 ore come stato epilettico autonomico. Il completo recupero avviene generalmente dopo poche ore di sonno.

L'EEG intercritico, caratterizzato da un'attività di fondo normale o con alterazioni lente (20%), nel 90% dei casi dimostra complessi punta-onda multifocali, isolati on in brevi sequenze, con prevalenza occipitale (47%). Frequentemente di

La prognosi è particolarmente favorevole: un 25% dei casi va incontro ad una sola crisi, il 50% a 2-5 crisi e il restante 25% a più di 6 crisi, o talvolta a crisi frequenti. Sia le crisi che l'eventuale stato epilettico autonomico non lasciano esiti deficitari; la remissione completa avviene entro 1-2 annni dall'esordio. Il rischio di una successiva epilessia è estremamente basso.

Epilessia con crisi mioclonico-atoniche (MAE, sindrome di Doose) – Insorge in età comprese fra 7 mesi e 6 anni (soprattutto fra 2 e 5, con prevalenza maschile 2:1) manifestandosi con una notevole varietà di crisi in associazione: miocloniche, atoniche o mioclonico-atoniche, assenze con componenti cloniche o toniche, crisi tonico-cloniche, ed infine, nei casi più gravi, con crisi toniche tardive. L'EEG, inizialmente caratterizzato da predominante attività a 4-7 Hz, dimostra successivamente la comparsa di complessi punta-onda irregolari, o da complessi polipunta-onda a frequenza > 3 Hz. Il decorso di queste forme è assai variabile, e la prognosi, almeno all'inizio, impossibile.

Epilessia infantile benigna con punte centro-temporali (BCECTS, *Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes*) – Nota anche come epilessia "rolandica", è la sindrome epilettica più comune nell'infanzia, e viene considerata come conseguenza di una ritardata maturazione delle aree sensitivo-motorie. Esordisce fra i 3 e i 13 anni con picco attorno a 8-9 anni e leggera prevalenza maschile, e si estingue verso i 14-18 anni.

Le crisi originano da focolai variabili situati nella corteccia perisilviana ed opercolare, e si manifestano con sintomi sensitivo-motori facciali unilaterali (clonie, disestesie, 30%), orofaringei (53%), articolatori (anartria 40%), ipersalivazione (30%), solitamente perduranti 1-3 min, con tendenza alla generalizzazione.

Rara è l'evoluzione in stato epilettico uni- o bilaterale. La coscienza rimane conservata nel 58% delle crisi.

L'EEG dimostra in regione centrale punte o onde puntute di voltaggio molto elevato, isolate o in sequenze, seguite da onde lente di ampiezza minore, con alternanza o prevalenza di lato, nettamente più frequenti durante il sonno. L'evoluzione di questa forma di epilessia è stata definita benigna perché le crisi tendono spontaneamente a diradarsi fino a scomparire e per una buona risposta ai farmaci antiepilettici.

Il rischio di una successiva evoluzione in un'epilessia generalizzata tonico-clonica, o più spesso, con assenze, è molto basso (>2%).

Epilessie del sonno – Alcune particolari e relativamente infrequenti sindromi epilettiche infantili o giovanili, di cui verrà fornita una semplice elencazione, hanno la caratteristica di manifestarsi prevalentemente, o quasi esclusivamente, durante il sonno coccagna, 2000).

Si tratta di un gruppo eterogeneo di forme geneticamente più o meno definite o di natura sconosciuta, la cui diagnosi richiede lo studio poli-ipnografico.

Tali forme non vanno confuse con i casi in cui il sonno svolge un ruolo genericamente favorente l'insorgenza delle crisi.

A questo proposito, va ricordato che il sonno viene utilizzato come tecnica di attivazione delle alterazio-

ni parossistiche nei casi in cui l'EEG sia scarsamente espressivo durante lo stato di veglia.

Epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale (ADNFLE). Identificata in un gruppo fenotipicamente omogeneo di famiglie australiane, inglesi e canadesi (Scheffer et al., 1995) e anche in una famiglia italiana (Gambardella et al., 2000), questa rara forma geneticamente determinata è caratterizzata da grappoli di brevi crisi focali notturne ipermotorie di tipo frontale, ipercinetiche o toniche, spesso precedute da aura, durante le quali il soggetto sembra apparentemente vigile.

I grappoli di crisi (in media 8 per notte) si presentano tipicamente nelle fasi di addormentamento ed in quelle immediatamente precedenti il risveglio.

Le crisi iniziano generalmente in età infantile e persistono nell'età adulta esprimendosi con gravità variabile nell'ambito di una stessa famiglia.

Trattandosi di manifestazioni notturne, ed essendo l'EEG non dimostrativo nei periodi intercritici, le crisi possono essere erroneamente interpretate come parasonnie notturne benigne o manifestazioni funzionali, considerando la normalità dei reperti RM.

La diagnosi richiede la registrazione video-EEG delle crisi, che, pur potendo variare notevolmente da un soggetto all'altro, si ripetono quasi sempre in maniera stereotipata in ciascuno di essi. Il trattamento di scelta è basato sull'impiego di carbamazepina.

Epilessia con scariche punta-onda continue durante il sonno (CSWS). Definita anche come ESES (*Electrical Status Epilepticus during slow-wave Sleep*) è una forma di epilessia a genesi sconosciuta che può insorgere in una età compresa fra 2 mesi e 12 anni, sia in bambini con normale sviluppo psicomotorio, sia in bambini con segni neurologici di pregressa encefalopatia (emiparesi, tetraparesi, ipotonia diffusa, atassia).

Si manifesta con crisi generalizzate o focali di vario tipo (cloniche unilaterali o bilaterali, tonico-cloniche, assenze, focali motorie elementari o complesse, con caduta), che insorgono durante la veglia o il sonno.

Nel 50% dei casi esordisce con crisi unilaterali notturne; l'evoluzione è assai variabile, poiché nel 60% dei casi possono associarsi altri tipi di crisi.

L'intensificarsi delle crisi diurne e notturne e la comparsa di altre con caduta annunciano la transizione verso il tipico quadro EEG notturno, a cui corrisponde un rapido e progressivo deterioramento delle funzioni cognitive e del linguaggio.

I farmaci di scelta sono il valproato e il diazepam (in cicli di 3-4 settimane, De Negri, 1997).

Sindrome di Landau-Kleffner. Definita da questi Autori come "Sindrome di afasia acquisita con disturbo convulsivo nei bambini" (1957), esordisce, a volte anche acutamente, con una agnosia uditiva verbale e per i suoni familiari simulante una perdita di udito, seguita da afasia espressiva, assenze atipiche e crisi motorie focali o generalizzate, nettamente più frequenti nel sonno. L'EEG notturno nelle fasi non REM è dominato da un'attività continua di complessi punta-onda bilaterali (stato epilettico elettrico).

Clinicamente i soggetti presentano ipereccitabilità e iperattività senza il grave deterioramento mentale presente nel quadro precedentemente descritto.

Il trattamento con valproato, BDZ e corticosteroidi è cruciale. I rapporti fra questa forma e la precedente sono molto stretti, suggerendo l'esistenza di un *continuum* con differenti modalità espressive (De Negri, 1997).

Epilessia occipitale infantile ad esordio tardivo (tipo Gastaut) – Costituisce il 2-7% delle epilessie focali infantili cosiddette "benigne", e si manifesta fra i 3 e 15 anni (in media 8), senza preferenze di sesso, con frequenti crisi diurne di breve durata (da secondi a 1-3 min) a partenza occipitale, costitute da allucinazioni visive, cecità o entrambe.

Le allucinazioni sono usualmente di tipo elementare e consistono nella percezione di piccole macchie circolari luminose multicolori (specie blu e verdi), che si moltiplicano rapidamente in un settore periferico del campo visivo tendendo ad ingrandirsi e migrare orizzontalmente verso l'altro lato. Altre possibili manifestazioni sono rappresentate da versione tonica dello sguardo (7%), ammiccamento palpebrale o chiusura forzata degli occhi, illusioni o allucinazioni visive complesse, oscuramento totale della visione per 3-5 min, iniziale dolore oculare, cefalea postictale pulsante a distribuzione emicranica, compromissione della coscienza ed evoluzione generalizzata tonico-clonica.

L'EEG intericatale dimostra ampie punte o onde puntute occipitali, spesso scatenate dall'abbandono della fissazione (*fixation-off*), che si attenuano all'inizio della crisi per essere sostituite da un'attività puntuta rapida di ampiezza ridotta.

La prognosi non è univoca, essendo riportata una remissione delle crisi nel 50-69% dei casi dopo 2-4 anni dall'esordio ed una possibile evoluzione in altri tipi di crisi (tonico-cloniche, assenze, ESES).

La carbamazepina, efficace nel 90% dei casi, appare pressoché obbligatoria per almeno 2-3 anni, ed eventualmente da riprendere nel caso di recidive.

Epilessia con assenze miocloniche – Esordisce generalmente all'età di circa 7 anni con crisi tipo assenza accompagnate da scosse miocloniche ritmiche bilaterali, ricorrenti più volte al giorno. Il quadro EEG è simile a quello dell'epilessia tipo assenza infantile, ma la prognosi è meno favorevole.

Sindrome di Lennox-Gastaut – Si sviluppa tra 1 e 8 anni, con picco fra 3 e 7 anni a seguito di una pregressa

encefalopatia (60% dei casi), o in assenza di una patologia cerebrale documentata (40%).

Rappresenta più del 10% delle epilessie infantili e si caratterizza per tre principali aspetti: 1) crisi epilettiche di vario tipo, spesso pluriquotidiane, costituite prevalentemente da assenze atipiche.

La sindrome è quasi sempre farmacoresistente anche in politerapia, fatta eccezione per il felbamato. Nelle crisi atoniche o con caduta è risultata utile l'associazione con cannabidiolo o fenfluramina.

L'evoluzione è abitualmente sfavorevole, poiché la persistenza delle crisi focali a pronta generalizzazione si associa ad limitato sviluppo intellettivo.

Epilessia tipo assenza infantile (CAE, *Childhood Absence Epilesy*)– Costituisce circa il 10-12% di tutte le epilessie in età scolare; dopo 5-10 anni dall'inizio, nel 40-60% dei casi, in particolare quelli meno sensibili alle cure, possono insorgere crisi motorie generalizzate.

Questa forma di epilessia si presenta con forte predisposizione famigliare in bambini normali di 4 -10 anni (picco fra 5 e 7 anni), specie nelle femmine, manifestandosi con brevi crisi di assenza perduranti 4-20 sec che si ripetono più volte al giorno.

Una frequenza giornaliera molto elevata (decine di brevi episodi) configura il quadro della cosiddetta "picnolessia".

I singoli complessi EEG punta-onda intercritici non si associano a evidenti alterazioni della coscienza, ma solo a rallentamenti del tempo di reazione, mentre le loro sequenze ripetitive a 3 Hz si associano ad una sua sospensione, tanto più manifesta quanto più la sequenza si prolunga oltre i 3-5 sec.

Poiché l'attività EEG di fondo risulta solitamente nella norma, la possibilità di documentare l'insorgenza di alterazioni intercritiche rimane sapesso limitata a condizioni favorenti quali l' iperpnea ed la transizione fra veglia e sonno non REM.

Pertanto, la registrazione video-EEG è diffusamente considerata l'indagine di scelta a fini diagnostici.

L'evoluzione nel tempo delle assenze vere e proprie registra, nel 6% circa dei casi, il perdurare dello stesso tipo di crisi anche in età adulta. La percentuale di casi in cui si verifica una remissione completa e definitiva è verosimilmente compresa fra il 30 e il 40%.

Adolescenza – Età adulta

Epilessia tipo assenza giovanile (JAE) – È una forma meno comune della precedente che insorge in età compresa fra 10 e 17 anni (picco fra 10 e 12), in cui le assenze sono meno numerose (e per questo motivo definite "spaniolettiche"), ed in cui la sovrapposizione di crisi convulsive tonico-cloniche, soprattutto al momento del risveglio, è molto più frequente (circa l'80% dei casi). In una percentuale non trascurabile di casi (16%), inoltre, possono verificarsi anche crisi miocloniche.

Epilessia mioclonica giovanile (JME, sindrome di Janz) – È una delle più importanti epilessie geneticamente determinate, con preferenza femminile e prevalenza pari all'8-10% nei soggetti con epilessia in età adolescenziale-adulta, a ereditarietà complessa poligenica autosomica dominante.

I principali geni identificati sono:

- *GABRA* (5q34-q35), codificante per la subunità α del recettore $GABA_A$;
- *GABRD* (1p36.33), codificante per la subunità δ del recettore $GABA_A$;
- *CACNB4* (2q23.3), codificante per la subunità β4 dei canali Ca^{2+}, che ne regola la V-dipendenza;
- *CLCN2* (3q27.1), codificante per una subunità del canale del Cl^-;
- *EFHC1* (6p12.2), codificante per una proteina legante Ca^{2+}, altamente espressa nelle cellule di Purkinje e nell'ippocampo.

La JME si manifesta con: 1) assenze tipiche (30% dei casi), 2) crisi miocloniche e 3) crisi tonico-cloniche generalizzate in quasi tutti i soggetti.

Le assenze, se presenti, si manifestano fra i 5-16 anni, sono molto brevi, spesso coincidono con le manifestazioni miocloniche e comportano alterazioni della coscienza di grado variabile fino alla completa sospensione.

Le crisi miocloniche sono il fenomeno più tipico ed appariscente. Fanno seguito alle assenze dopo 1-9 anni e iniziano a manifestarsi in media all'età di 14 anni, tipicamente entro 30 min-1 ora dal risveglio, con brevi sequenze di violente scosse ripetitive agli arti, soprattutto quelli superiori, di entità proporzionale ai settori prossimali o distali coinvolti.

Le scosse possono causare caduta o lancio degli oggetti tenuti in mano, o anche perdita dell'equilibrio e caduta a terra del soggetto.

L'intensificazione delle mioclonie può anticipare una generalizzazione tonico-clonica secondaria (configurandosi in tal modo una crisi clonica-tonico-clonica), anche se il fenomeno può manifestarsi indipendentemente, insorgendo anche nel sonno.

Le mioclonie possono talvolta passare inosservate quale momento iniziale dell'intero episodio, e spesso è la presenza di risposte EEG fotomiocloniche a permetterne il sospetto.

Fattori precipitanti sono costituiti da deprivazione di sonno, *stress* psichici di vario tipo (eccessivo impegno mentale, stati emotivi o di eccitamento, frustrazioni, etc.) e soprattutto uso di alcolici o di sostanze psicostimolanti.

L'EEG intercritico dimostra scariche isolate di complessi polipunta-onda (2-3 punte rapide) bilaterali, dif-

fusi e di notevole ampiezza, spesso favoriti dall'iperpnea, e nel 30% circa dei casi, risposte fotoparossistiche generalizzate.

L'EEG critico evidenza sequenze ripetitive di brevi raffiche di tali complessi a 4-6 Hz per 1-4 sec, con progressiva frammentazione o eventuale evoluzione in crisi generalizzata tonico-clonica.

La diagnosi si basa sul caratteristico raggruppamento delle crisi generalizzate miocloniche e di altro tipo, sulla distribuzione circadiana, sui fattori precipitanti e sul quadro EEG.

La sndrome di Janz è solitamente sensibile ad alcuni farmaci antiepilettici, soprattutto al valproato, ma anche alla loro sospensione, che comporta recidive nel 90% dei casi: ne consegue che una risoluzione spontanea va considerata molto rara.

Per contro, la frequenza e la gravità delle crisi sono nettamente peggiorate dai farmaci antiepilettici ad azione pro-GABAAergica (fenobarbital, vigabatrin, tiagabina).

Epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche – Si manifesta fra i 6 ed i 35 anni (picco a 18) con crisi a carattere sporadico che possono insorgere in qualunque momento nell'arco delle 24 ore, o preferenzialmente al risveglio, ed associarsi a crisi miocloniche o di assenza. L'EEG intercritico è spesso nella norma, anche se talora dimostra alterazioni parossistiche presenti soltanto durante il sonno o nei primi 10-20 minuti dal risveglio, e spesso una fotosensibilità alla SLI.

Le crisi tonico-cloniche insorgono preferibilmente al risveglio e possono essere favorite da vari fattori fra cui la fatica, lo stress, l'abuso di alcoolici, la stimolazione luminosa intermittente. Non infrequenti sono i fenomeni prodromici generici, quali alterazioni del tono dell'umore, cefalea, turbe digestive, poliuria, tachicardia, ed aumento di frequenza delle crisi miocloniche eventualmente concomitanti, che non fanno tuttavia parte integrante della crisi epilettica.

Epilessie miocloniche progressive (PME) – Si tratta di un gruppo di rare malattie cronicamente ingravescenti a differente eziopatogenesi, accomunate da epilessia mioclonica, variabilmente associata a crisi generalizzate tonico-cloniche.

La forma più comune e anche meno grave è la malattia di Unverricht (o Unverricht-Lundborg, o mioclono baltico, data la netta prevalenza finnica e svedese), autosomica recessiva con età d'esordio fra 6-18 anni, incidenza 4:100.000 senza prevalenza di sesso, causata da mutazioni con espansioni abnormi di *CSTB* (21q22.3), codificante per la cistatina B, inibitore delle cisteina-proteasi lisosomali. La malattia è caratterizzata da mioclono corticale, crisi generalizzate tonico-cloniche ed atassia progressiva di media entità.

Una seconda forma rara e più grave (10% delle PME) è la malattia autosomica recessiva di Lafora, comune nelle aree sud-europee, mediterranee, medio-orientali e sud-est asiatiche, che esordisce fra 8 e 18 anni, causata da mutazioni di almeno tre geni, di cui sono stati isolati due, *EPM2A* (6q24) e *EPM2B* (6p22.3), codificanti rispettivamente per le proteine laforina e malina, e caratterizzata da diffusi accumuli intracellulari di poliglucosani, dimostrabili con la reazione PAS nelle biopsie tissutali.

Il quadro clinico è caratterizzato da deterioramento cognitivo ingravescente, crisi occipitali fotosensibili, mioclono corticale ed evoluzione infausta entro 1-10 anni.

Altre forme comuni sono rappresentate da: 1) ceroido-lipofuscinosi neuronali; 2) sialidosi; 3) epilessia mioclonica associata a miopatia "*ragged red fibres*"; 3) atrofia dentatorubro-pallido-luysiana. Numerose, infine sono altre malattie neurologiche eurodegenerative su base genetica in cui possono manifestarsi con minore frequenza o eccezionalmente crisi miocloniche.

Epilessia autosomica dominante con manifestazioni uditive (ADEAF) – Denominata anche epilessia autosomica dominante del lobo temporale laterale (ADTLE) o più semplicemente epilessia del lobo temporale laterale (LTLE), è una rara sindrome determinata da mutazioni di geni deputati allo sviluppo delle sinapsi glutamatergiche (*LGI1*, 10q23.33, epitempina) e della migrazione laminare dei neuroni post-mitotici (*RELN*, 7q22.1, reelina), che esordisce solitamente nell'adolescenza (intervallo di età 4-50 anni) con crisi focali uditive e afasiche nel 60% dei casi a coscienza integra, talora con generalizzazione tonico-clonica, specie durante il sonno.

I sintomi ictali più frequenti sono quelli uditivi, costituiti dalla percezione di suoni e rumori non strutturati a tipo ronzio, rimbombo, rullio, tintinnio, scampanio, meno frequentemente distorsioni di volume, di tono o di suoni complessi come voci, melodie, canti.

Le crisi uditive insorgono spontaneamente, ma possono anche essere causate da anche stimoli acustici, ad esempio lo squillo di un telefono.

Meno frequente è la sintomatologia ictale afasica, consistenti in un'improvvisa incapacità a comprendere il normale linguaggio parlato, in assenza di confusione ambientale o di alterazioni della coscienza; altrettanto infrequenti sono i sintomi sensoriali visivi, olfattivi, vertiginosi, motori, psichici ed autonomici.

L'EEG, solitamente nella norma, può dimostrare anomalie parossistiche temporali. Le neuroimmagini RM risultano non significative o al massimo evidenziano anomalie aspecifiche di modesta entità.

Le crisi risultano ben controllare dai farmaci antiepilettici e la prognosi è favorevole.

Altre epilessie familiari del lobo temporale meno specifiche per età

Epilessia focale familiare con focolai variabili – È una sindrome autosomica dominante che può esordire in un ampio intervallo di età (da pochi mesi a 40 anni, in media verso i 13 anni) in più componenti di una stessa famiglia manifestandosi con crisi focali che originano in regioni cerebrali differenti per ciascuno di essi (sedi frontali, temporali, centroparietali e occipitali), in assenza di anomalie strutturali documentabili.

Le crisi sono spesso notturne e presentano grande variabilità fra i vari membri del nucleo famigliare: alcuni di essi possono rimanere asintomatici e manifestare solo scariche focali a tipo punta o punta-onda, mentre gli altri presentano crisi focali in gran parte farmacoresponsive.

Epilessie riflesse – Sono così definite particolari forme di epilessia caratterizzate da crisi indotte da specifiche modalità di attivazione psicosensoriale. In realtà, questa definizione è ingiustificatamente restrittiva, escludendo tutte le forme in cui coesistono crisi non provocate da alcuna stimolazione specifica.

Stimoli visivi. Nel 3% delle epilessie esiste una particolare fotosensibilità che può portare a crisi riflesse a seguito di una stimolazione luminosa intermittente (SLI); inoltre, circa la metà dei soggetti con epilessia riflessa da qualsivoglia stimolo è anche fotosensibile.

La fotosensibilità è particolarmente frequente nelle assenze, sia infantili che giovanili, nell'epilessia mioclonica giovanile e in alcune forme di epilessia mioclonica progressiva, mentre è molto più rara nelle altre forme di epilessia.

Gli stimoli visivi sono costituiti da una intensa fotostimolazione intermittente a certe frequenze come quella stroboscopica effettuata durante l'EEG standard, o prodotta dalle luci psichedeliche intermittenti delle discoteche, o da stimoli intensamente luminosi alternanti, come quelli causati dalle dita aperte della mano fatte scorrere di fronte agli occhi guardando in direzione del sole (manovra usata nell'antico Egitto nella scelta degli schiavi), o da intercisione dei raggi del sole da parte di filari d'alberi paralleli alla strada che si sta percorrendo in auto, o inversioni o rapide successioni di quadri TV (specie nei videogame).

La fostimolazione stroboscopica statica si effettua ad occhi aperti e chiusi in sequenze di 10 flash/sec (1 Joule) a frequenze crescenti da 1 a20 Hz e decrescenti da 60 a 20 Hz, per identificare la frequenza di risonanza che determina eventuali risposte EEG fotoparossistiche, solitamente a 12-20 Hz.

Le risposte sono costituite da scariche punta o polipunta-onda, isolate o in brevi sequenze, bilaterali, sincrone e spesso di morfologia irregolare, che possono associarsi a scosse cloniche e sfociare in una crisi generalizzata. L'effettuazione della SLI richiede quindi un previo consenso informato.

Talvolta risultano più efficaci le stimolazioni con flash colorati (rossi/blu alternanti a frequenze < 30 Hz), o la stimolazione con *pattern* visivi geometrici chiari/scuri a differenti frequenze spaziali che s'invertono ciclicamente (*pattern reversal* a scacchiera o a barre verticali o orizzontali, queste ultime più efficaci, specie se di colore bianco/nero o blu/giallo). In casi particolari possono essere anche usate le sequenze TV o dei videogame sospettati quali responsabili delle crisi.

Altre forme molto rare sono scatenate dall'abbandono della fissazione *(fixation-off sensitivity)* o dal buio completo (scotosensibilità).

L'uso di occhiali cromatici e l'attenuazione dei contrasti rappresentano rimedi molto utili.

Stimoli uditivi. Improvvisi ed inattesi forti rumori (>80-100 dB) possono determinare in soggetti portatori di disabilità motorie o di altro tipo e di età compresa fra 1-16 anni la cosiddetta "*épilepsie sursaut*" o "*startle epilepsy*", caratterizzata irrigidimento tonico assiale di breve durata (> 30 sec) e talora caduta.

L'EEG di base solitamente dimostra alterazioni focali o diffuse, e durante la crisi, una scarica al vertice seguita da appiattimento diffuso o da attività ritmica a 10 Hz di basso voltaggio che inizia nelle aree motorie o premotorie e si diffonde a quelle frontali.

Tale quadro va distinto altri due molti simili dell'età infantile: iperekplexia, descritta di seguito, e le crisi da stimoli tattili superficiali o profondi.

Iperekplexia. È una rarissima affezione ereditaria autosomica recessiva o da mutazioni *de novo* descritta in oltre 70 famiglie, che si manifesta nel 1° anno di vita con crisi simili a quelle della *startle epilepsy* scatenate da forti rumori improvvisi e successivamente si attenua o scompare senza configurare un'epilessia.

L'iperekplexia è causata nell'80% dei casi da mutazioni di *GLRA1* (5q33.1), codificante per il recettore della glicina, neurotrasmettitore inibitorio espresso nel tronco encefalico e nel midollo spinale; nei restanti, da altre mutazioni autosomiche o X-*linked*.

Il disturbo si manifesta con crisi di ipertonia generalizzata scatenate da un suono improvviso, che possono accompagnarsi ad arresto del respiro ed implicare un alto rischio di morte infantile improvvisa (SIDS, *Sudden Infant Death Syndrom*e).

Stimoli tattili o propriocettivi. Improvvise stimolazioni somestesiche (toccamento, leggero urto) possono determinare in soggetti predisposti crisi miocloniche associate a scariche parossistiche EEG generalizzate, solitamente disgiunte da reazioni di sorpresa/soprassalto.

Stimolazioni complesse. Esistono molte altre condizioni eterogenee che fungono da stimolo scatenante

di crisi riflesse, ad esempio compiti mentali complessi come la lettura (*reading epilepsy*, caratterizzata da scosse miocloniche masseterine), il calcolo numerico, la traduzione da lingua straniera, il gioco delle carte o degli scacchi, l'ascolto di un particolare passaggio di un brano musicale o la lettura del relativo spartito (epilessia musicogena), l'atto del mangiare (*eating epilepsy*).

Una particolare modalità riflessa che si esprime nella prima infanzia è costituita dall'ipertermia causata da un bagno molto caldo (*hot water epilesy*).

La conoscenza delle crisi riflesse è spesso limitata ad osservazioni singole o piccole casistiche, ma in ogni caso, al di fuori di queste speciali circostanze, i soggetti rimangono esenti da crisi.

Costellazioni distintive/sindromi chirurgiche

Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale (MTLE-HS) – È la sindrome epilettica più frequente in assoluto (20%), e rappresenta il 65% delle epilessie temporali mesiali (MTLE), dipendendo le restanti da altre patologie. Si manifesta fra i 4 e 10 anni, senza prevalenza di sesso, come frequente esito di crisi febbrili, traumi cranici, episodi di ipossia o infezioni intracraniche infantili occorse prima dei 5 anni.

La fenomenologia accessuale è costituita da crisi focali non motorie, di breve durata e senza alterazioni della coscienza, tipicamente di tipo epigastrico (sensazioni di bolo ascendente lungo l'esofago, 80%) ed emotivo-affettivo (depersonalizzazione, paura o terrore 20-30%), meno frequentemente dispercettivo allucinatorio (olfattivo o gustativo).

Durante la crisi, nella maggior parte dei casi coesiste un'afasia espressiva che limita l'espressione verbale a monosillabi.

La crisi può terminare o prolungarsi per 2-3 min In una seconda fase caratterizzata dall'insorgenza graduale o repentina di alterazioni della coscienza, rivelate da arresto motorio, fissità dello sguardo e incapacità a memorizzare senza completa perdita di contatto (70% dei casi).

In stretta concomitanza compaiono automatismi oro-alimentari (70%), gestuali o d'altro tipo, con variabile associazione di vocalizzazioni, assunzione di posture distoniche controlaterali e turbe autonomiche (pallore, tachi- bradicardia, ipersalivazione (focolaio sinistro), urgenza urinaria (focolaio destro).

L'evoluzione in crisi tonico-clonica generalizzata è infrequente (10%), spesso preceduta da rotazione del capo ipsilaterale, quindi controlaterale. Le crisi si manifestano anche nel sonno e si ripetono 4-8 volte al mese, spesso in gruppi di 2-3, in alcuni casi attorno al periodo mestruale (epilessia "catameniale").

Una certa somiglianza con le assenze portò in passato a denominare tali crisi come "pseudoassenze temporali", ed a renderle quasi un sinomino di "crisi parziali a sintomatologia complessa", terminologie entrambe improprie e fuorvianti da abbandonare.

L'EEG standard intercritico iniziale è solitamente privo di alterazioni, la cui probabilità di comparsa raddoppia nei tracciati successivi per raggiungere quasi il 100% nelle registrazioni EEG/ video-EEG prolungate, specie in sonno. Le alterazioni sono costituite da punte o punte-onda localizzate in tegione temporale anteriore unilateralmente (2/3 dei casi), o bilateralmente (1/3), con indipendenza reciproca e talvolta, ad espressione bifrontale sincrona; alternativamente (50% dei casi), da sequenze di onde lente a tipo theta monomorfo (4-6 Hz) o da isolate onde puntute lente, a valore localizzatorio.

L'EEG critico può risultare privo di alterazioni, o dimostrare una tipica attività theta ritmica di frequenza decrescente ed ampiezza crescente in corrispondenza del focolaio, che inizia circa 30 sec. prima della crisi e generalmente diffonde alle regioni circostanti e ad altre più lontane. Meno comune è l'attenuazione dell'attività di fondo con scomparsa delle alterazioni intercritiche.

La diagnosi elettroclinica è confermata dalle neuroimmagini RM, le uniche che permettono di dimostrare alterazioni strutturali dell'ippocampo e differenziare la MTLE-HS dalle altre MTLE. La diagnosi differenziale verso l'epilessia del lobo temporale laterale (ADEAF/ LTLE) è agevolata dal confronto delle rispettive principali caratteristiche (Tab. 15).

Sindrome di Kozhevnikov-Rasmussen (Rasmussen) – È causata da una rara e grave encefalite subacuta unilaterale dell'età infantile (1-10 anni, picco 6 anni) ad eziologia ignota, ma a patogenesi autoimmune, che comporta una progressiva emiatrofia cerebrale (v. 1° Vol., Cap. Neuroimmunologia).

Si manifesta con crisi epilettiche farmacoresistenti, soprattutto focali motorie o sotto forma di *epilepsia partialis continua* (EPC), emiparesi e deterioramento cognitivo-fasico, e nel 20% dei casi, esordio con stato epilettico. La malattia evolve in tre stadi.

1. *Primo stadio*. È caratterizzato da crisi focali motorie elementari o non motorie somestesiche, meno frequentemente da EPC, o crisi focali a coscienza alterata con o senza generalizzazione tonico-clonica in varia combinazione.
2. *Secondo stadio*. Fa seguito solitamente dopo 3 mesi (talora 10 anni), annunciato da un ulteriore aggravamento delle crisi, che diventano più diffuse, frequenti prolungate, e dalla progressiva comparsa di deficit psicomotori permanenti (emiparesi, emianopsia, disfasia, disartria e turbe cognitive).

Tabella 15. Caratteristiche distintive dell'epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale ed epilessia del lobo temporale laterale.

Sintomi	Epilessia temporale mesiale con sclerosi ippocampale (MTLE-HS)	Epilessia temporale laterale (LTLE)
Crisi epigastriche (aura), di paura, automatismi oro-alimentari precoci	Molto frequenti	Rari
Automatismi gestuali	Molto frequenti	Rari
Crisi focali motorie, visive o uditive	Rare	Molto frequenti
Distonia della mano contralaterale	Frequente	Infrequente
Rotazione assiale	Rara	Frequente
Attività clonica dopo gli automatismsi	Rara	Frequente
Crisi generalizzate tonico-cloniche	Infrequenti	Frequenti
Storia di crisi febbrili	Molto frequente	Rara
EEG intercritico	Punte temporali anteriori Ipsilaterali	Punte remporali medio-posteriori Ipsilaterali
RM	Sclerosi ippocampale	Mutazioni, lesioni neocorticali temporali

(modificata ed adattata da Panayiotopoulos, 2010)

3. *Terzo stadio*. Coincide con una riduzione della frequenza e gravità delle crisi e della progressione dei disturbi neurologici, con esito in una grave situazione deficitaria neurocognitva.

L'EEG intercritico può all'inizio risultare nella norma, ma successivamente dimostra costantemente un impoverimento dei ritmi fisiologici e la presenza di alterazioni lente associate a punte, onde puntute e punte-onda localizzate (50%) o predominanti (30%) su un emisfero, a sede multifocale nel 50% dei casi e con espressione frontale bilaterale e sincrona nel restante 50%. L'EEG critico è assai variabile, dimostrando scariche parossistiche multifocali quasi sempre bilaterali, non necessariamente associate a crisi focali.

La diagnosi è suggerita dagli elementi clinico-EEG ed avvalorata dai reperti SPECT con [^{18}F]-deossi-glucosio di ipoperfusione/ipometabolismo della regione emisferica colpita o dagli equivalenti reperti fMRI, dati che possono precedere quelli strutturali TC ed RM deponenti per una emiatrofia cerebrale.

Ulteriori conferme derivano dalla presenza di autoanticorpi sierici diretti verso varie molecole presinaptiche (anti Munc18-1) o postsinaptiche recettoriali (anti mGluR3, anti NMDAR subunità α7).

La stereo-EEG preoperatoria permette infine di mappare con sufficiente precisione la sede e l'estensione dell'encefalopatia.

Considerando la farmacorefrattarietà delle crisi e il beneficio solo transitorio delle terapie immunologiche (dai corticosteroidi alla plasmaferesi), l'unico trattamento efficace per arrestare l'aggravamento della sindrome è costituito dall'emisferectomia, intervento estremo cha va valutato in base alla gravità del quadro clinico, al ripetersi di stati di male ed alla disabilità residua che ne consegue.

Crisi gelastiche con amartoma ipotalamico – Costituiscono la manifestazione di una rara sindrome epilettica della prima infanzia (2-3 anni, 0,1% di tutte le epilessie) che frequentemente evolve in un'encefalopatia generalizzata epilettica con gravi crisi associate a deterioramento cognitivo.

Il quadro clinico è caratterizzato da crisi quotidiane di riso ("gelastiche"), meno frequentemente di pianto ("dacristiche", 13%), entrambe prive di connotati emozionali e con piena consapevolezza del fenomeno.

Successivamente si possono associare alterazioni della coscienza (disorientamento, ottundimento), automatismi, turbe autonomiche di vario tipo e gravità, generalizzazione tonico-clonica, progressivo deterioramento cognitivo-comportamentale e pubertà precoce (59%).

L'EEG intercritico non è informativo, così come quello critico, caratterizzato dalla comparsa di ritmi rapidi su una soppressione dell'attività di fondo. La diagnosi si basa essenzialmente sul riscontro RM di un amartoma ipotalamico.

Essendo le crisi ipotalamiche non responsive ai farmaci antiepilettici (anche in politerapia), la terapia consiste nell'eliminazione dell'amartoma. Risolutivo è l'intervento chirurgico per via pterionale, transcallosale o intraventricolare, che può essere sostituito dalla distruzione sterotassica dell'amartoma in radiofrequenza o mediante radiochirurgia con *gamma-knife*.

Epilessia con emiconvulsioni–emiplegia (sindrome HH, "*Hémiconvulsion* + *Hémiplegie*") – È una sindrome infantile estremamente rara e grave descritta in bimbi normali di età compresa fra i 5 mesi e 4 anni (media 2 anni), spesso con storia familiare di crisi febbrili.

Si presenta acutamente all'improvviso durante una malattia febbrile infettiva (encefalite erpetica), più raramente in seguito a traumi cranici o in concomitanza di

mutazioni del fattore V di Leyden, con crisi cloniche ad un emisoma che possono sfociare in uno stato epilettico emiclonico perdurante ore o anche giorni (se non trattato), a cui fa seguito un'emiplegia flaccida facio-brachio-crurale post-accessuale, se a destra associata ad afasia, che può persistere anche fino a 7 giorni e risultare permanente nell'80% dei casi, testimoniando l'occorrenza di una lesione cerebrale acuta.

La successiva comparsa di crisi focali motorie agli arti paretici configura la sindrome HHE ("*Hémiconvulsion* + *Hémiplegie* + *Épilepsie*").

L'EEG dimostra la presenza di ampie onde lente a 2-3 Hz diffuse sull'emisfero leso, ed un'attività critica rapida a 10–12 Hz, con prevalenza sui settori posteriori, senza precisa corrispondenza con le scosse cliniche.

TC ed RM evidenziano nella fase acuta un quadro di edema dell'emisfero leso, evolvente nel tempo in emiatrofia cerebrale. La prognosi è seria, considerando l'usuale farmacoresistenza delle crisi, la comparsa di crisi focali a sede variabile o generalizzate tonico-cloniche e stati di male. Nei casi più gravi si profila la necessità di una emisferectomia.

DIAGNOSI

I quesiti che si pongono di fronte ad un episodio accessuale di breve durata che porti a supporre una crisi epilettica sono molti, poiché implicano in primo luogo non solo la diagnosi di natura e del tipo di crisi, ma anche di epilessia e di sindrome epilettica, in secondo luogo la sua possibile eziologia, per orientare i provvedimenti da assumere in ogni caso.

La variabilità dei contesti in cui si è chiamati a fare diagnosi di crisi epilettica, epilessia e sindrome epilettica vanifica molti algoritmi proposti a scopo diagnostico, che tendono a ipersemplificare, privilegiare o rendere spesso eccessivamente complessi ed articolati i vari passi dell'iter diagnostico.

Non si può infatti paragonare la situazione di una prima crisi non provocata e priva di esiti occorsa in un soggetto del tutto sano e normale successivamente rivoltosi all'osservazione ambulatoriale, con altre situazioni completamente differenti, riguardanti ad esempio crisi insorte in situazioni di emergenza (traumatologica, internistica, infettivologica o neurologica/neurochirurgica) in cui la necessità di immediate indagini strumentali ritarda la raccolta dell'anamnesi.

Diagnosi di crisi epilettica

Si basa su un'anamnesi accurata che tenga conto: 1) della precedente storia clinica e del resoconto della crisi e delle circostanze in cui si è verificata in base alla testimonianza del soggetto o di eventuali osservatori esterni; 2) delle caratteristiche semeiologiche riportate, in base alle quali porre una prima diagnosi differenziale nell'ambito di episodi simili, ma di significato completamente differente fra loro; 3) dello stato fisico generale, neurologico e psichico (da verificare mediante EOG, EN, colloquio) per identificare eventuali condizioni sistemiche o neurologiche potenzialmente responsabili delll'insorgenza di ulteriori crisi sintomatiche (provocate).

Sebbene l'EEG costituisca uno dei due pilastri della diagnosi, non sempre è indicativo o disponibile immediatamente, la risposta cruciale al quesito se una crisi sia di natura epilettica o di altro genere si basa quasi interamente sull' interpretazione dei dati anamnestico-clinici raccolti, escludendo le numerose condizioni o disturbi caratterizzati da manifezioni accessuali simili a quelle epilettiche (Tab. 16)

La presenza o meno di un'alterazione dello stato di coscienza desumibile dal tipo di comportamento (ad es. arresto), dalla responsività del soggetto durante una crisi (perdita di contatto) e dal suo successivo ricordo a crisi terminata non sono un elemento determinante per stabilirne la natura epilettica, anche se possono ridurre il campo delle ipotesi alternative. A questo proposito appare utile segnalare i principali criteri diagnostici differenziali fra crisi epilettica e le crisi che più le assomigliano, sincopali (Tab. 17) e psicogene non epilettiche (Tab. 18).

Tabella 16. Principali disturbi con fenomenologia accessuale non epilettica.

Disturbi circolatori e respiratori
Emicrania con aura, sincope, attacchi ischemici transitori, amnesia globale transitoria, *drop attacks*, spasmi affettivi infantili (*breath-holding spells*)
Disturbi psichiatrici
Crisi psicogene non epilettiche (PNES) e non sincopali, attacchi di panico, stati confusionali, stati allucinatori dissociativi
Disturbi del movimento
Tic, distonia, coreoatetosi ed atassia parossistiche, mioclono sottocorticale e spinale
Disturbi del sonno
Mioclonie ipniche fisiologiche, parasonnie (*pavor nocturnus*, sonnambulismo), RSBD (*Rem Sleep Behavior Disorder*), narcolessia/cataplessia (allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno e del risveglio, crisi narcolettiche e cataplettiche)
Disturbi gastrointestinali
Reflusso gastroesofageo, sindrome da colon irritabile
Disturbi metabolici e tossici
Ipoglicemia, gravi disionie, iperammoniemia, *blackout* alcolico, *delirium tremens*, sostanze d'abuso (allucinogeni, convulsivanti usati per taglio di droghe, psicostimolanti, GHB, etc.)
Altre cause
Vertigine parossistica, emicrania con dolore addominale ricorrente e vomito ciclico

Tabella 17. Criteri diagnostici differenziali fra crisi epilettica e crisi sincopale.

Caratteristiche	Crisi epilettica	Crisi sincopale
Contesto clinico	familiarità, m. neurologiche o sistemiche, fatica, deprivazione di sonno, sostanze d'abuso, sospensione di alcol	cardio-aritmie, deidratazione, anemia, farmaci ipotensivi, ambienti caldi affollati, situazioni stressanti, digiuno
Fattori scatenanti	assenti (eccettuate le crisi riflesse)	frequenti : ipotensione ortostatica, emozioni, dolore profondo (venopuntura), manovre di Valsalva (tosse), minzione in stazione eretta
Posizione iniziale del soggetto	indifferente	spesso eretta
Sintomi prodromici	assenti, a parte gli eventuali sintomi soggettivi di una crisi non motoria (aura)	spossatezza, nausea, ipersudorazione, annebbiamento visivo
Perdita di coscienza	fino ad alcuni minuti	pochi secondi
Automatismi	possibili	assenti
Scosse cloniche (se presenti)	ritmiche, ampie e protratte	sporadiche, aritmiche, brevi
Incontinenza vescicale	comune (nelle crisi tonico-cloniche)	rara
Sintomi post-accessuali	sonnolenza, confusione, cefalea, mialgie prolungate	recupero rapido, sensazione di spossatezza
Traumi da caduta	relativamente frequenti	rari
Frequenza delle crisi	talora elevata	bassa
Alterazioni EEG durante la crisi	presenti parossistiche	onde lente → appiattimento → onde lente
ECG e PA durante la crisi	spesso tachicardia, aumento pressorio	bradiaritmia o breve asistolia, ipotensione
Prolattinemia	aumentata	invariata

Indagini paracliniche

EEG (v. 1° Vol., Cap. 10, Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche) – Permette di confermare l'ipotesi di una crisi epilettica e contribuisce ad una sua corretta classificazione, oltre a rivelare la presenza di alterazioni eventualmente riferibili ad una lesione cerebrale parenchimale.

L'effettivo valore dell'EEG intercritico come *marker* diagnostico è stato largamente ridimensionato, così come le cosiddette tecniche di attivazione, sia per riscontro di "falsi positivi" nella popolazione normale, sia per la frequente occorrenza di "falsi negativi" fra le persone con epilessia.

Singoli tracciati EEG risultano negativi o non indicativi in almeno il 50% dei casi, ed anche facendo ricorso

Tabella 18. Criteri diagnostici differenziali fra crisi epilettica e crisi psicogena non epilettica (PNES).

Caratteristiche	Crisi epilettica	Crisi psicogena
Età più comune	infantile-giovanile	tutte le età (15-35)
Sesso	M:F=1:1	M:F=1:3
Storia di antecedenti disturbi psichiatrici	occasionale	comune
Scatenamento da suggestione	raro	frequente
Esordio	improvviso	talora graduale
Durata	pochi secondi o minuti	decine di minuti
Vocalizzazione iniziale	grido o vocalizzazione	pianto o grida lamentose
Cianosi o pallore	comuni	rari
Resistenza all'apertura degli occhi/mobilizzazione passiva	inusuale	comune (divincolamento)
Protezione manuale della faccia al momento della caduta	rara	frequente
Morsicatura della lingua e altri traumi	comuni	inusuali
Incontinenza vescicale (crisi generalizzate tonico-cloniche)	comune	occasionale
Movimenti asincroni degli arti	rari	comuni
Inarcamento del dorso, movimenti pelvici	rari	comuni
Movimenti di rotolamento del corpo	rari	comuni
Sonnolenza o confusione post-accessuale	usuale	spesso assente
Fenomenologia della crisi	stereotipata	variabile
Amnesia post-critica (crisi generalizzate tonico-cloniche)	costante	variabile
Alterazioni EEG durante la crisi	quasi sempre	quasi mai
Prolattinemia	aumentata	invariata

a ripetute registrazioni, la negatività persiste nel 15%. Dal punto di vista pratico, comunque, il danno maggiore deriva non tanto dalle false negatività, quanto dalle false positività.

L'EEG può peraltro avvalorare l'ipotesi che le crisi siano causate da una lesione cerebrale parenchimale, qualora metta in evidenza un focolaio di onde lente.

Le neuroimmagini TC e RM, peraltro, hanno praticamente vanificato il contributo dell'EEG ai fini della diagnosi di natura della lesione epilettogena, a parte alcuni casi particolari ove l'esame può risultare patognomonico, come nel caso di scariche periodiche lateralizzate (Gross et al., 1999) o generalizzate (Husain et al., 1999).

Ai fini di una corretta classificazione della crisi, il contributo L'EEG si rivela spesso prezioso, ad esempio per:

1. accertare l'inizio focale di una crisi riferita come generalizzata tonico-clonica, apparentemente non preceduta da sintomatologia soggettiva (come spesso accade nel sonno);
2. distinguere le crisi generalizzate di assenza con complessi punta-onda a 3 Hz bilaterali e sincroni da altre crisi focali non motorie con alterazioni della coscienza, in particolare del lobo temporale mesiale, caratterizzate da scariche parossistiche focali con punte o sequenze di onde theta monomorfe a 6-7 Hz, uni o bilaterali;
3. distinguere i vari tipi di crisi che possono manifestarsi anche in maniera esclusiva durante il sonno da altri disturbi del sonno.

Le potenzialità diagnostiche dell'EEG possono essere incrementate con il prolungamento della durata di registrazione fino a 24 ore o più, che consentono ampia libertà di movimento al soggetto (EEG dinamico), con la video-EEG (registrazione simultanea del soggetto e dell'EEG) o con la videoregistrazione delle crisi in ambiente domestico, e con la polisonnografia durante il sonno notturno.

Altre tecniche di registrazione dell'attività elettrica corticale, come la MEG (magneto-EEG), la mappatura computerizzata dei dipoli corticali, l'EcoEG (elettrocorticografia) e la stereo-EEG multielettrodica di profondità sono riservate a Centri altamente specializzati dedicati alla neurochirurgia dell'epilessia.

Neuroimmagini – La disponibilità della RM ad alta risoluzione ha ridimensionato il ruolo della TC nella diagnosi di lesioni strutturali encefaliche responsabili di epilessia. Infatti, il potere discriminativo della TC, anche con contrasto, è sensibilmente inferiore a quello della RM quando si tratti di localizzare piccole lesioni normodense, prive di connotati vascolari specifici o di danno di barriera perilesionale. Alcune casistiche TC riportano che almeno il 60-80% dei soggetti con epilessia accertata presenterebbe alterazioni strutturali, soprattutto di tipo atrofico, e solo il 10% lesioni tumorali.

Nelle forme iniziali, l'incidenza globale di alterazioni TC è notevolmente minore, meno del 20% della casistica, con prevalenza di aspetti di tipo atrofico, nettamente più frequenti nelle epilessie parziali rispetto a quelle generalizzate. Tuttavia, nelle crisi focali associate a segni neurologici ed EEG deponenti per una lesione cerebrale circostritta, la percentuale di alterazioni TC può salire fino al 70-80%.

La TC, benché non sia l'indagine per neuroimmagini più sensibile, è diffusamente disponibile in fase di emergenza e si può effettuare velocemente, per cui ancor oggi è indicata soprattutto nei casi acuti, ove è essenziale identificare l'eventuale presenza di lesioni di recente comparsa (ischemiche, emorragiche, traumatiche, neoplastiche ed infiammatorie).

La RM produce eccellenti immagini in ogni tipo di ricostruzione, e si presta particolarmente bene per visualizzare la presenza di malformazioni dello sviluppo corticale o di altro tipo anche di piccole dimensioni, e le modificazioni d'intensità, spesso molto modeste, di zone cruciali come la porzione mediale del lobo temporale, in particolare la formazione ippocampale, l'amigdala, la corteccia entorinale ed il lobo paraippocampale.

Essendo la RM dell'encefalo ad alta risoluzione (1,5-3 T) l'esame per neuroimmagini elettivo, dovrebbe sempre essere proposta in ogni caso di epilessia accertata, tenedo anche conto che, al contrario della TC, l'esame può essere effettuato anche in corso di gravidanza, una volta trascorsi i primi tre mesi.

La RM, inoltre, permettendo di visualizzare dettagliatamente parenchima cerebrale e vasi, si presta assai bene allo studio prechirurgico dell'epilessia, soprattutto nella sua versione fMRI, che, sebbene abbastanza onerosa in termini di costi ed impegno, ha un netto vantaggio rispetto ad ogni altra tecnica di *"neuroimaging"*, permettendo fra l'altro di integrare e visualizzare i risultati neuromorfologici con quelli ottenuti mediante EEG, stereo-EEG e MEG. Tale moderno approccio, peraltro, è disponibile solo in pochi Centri nazionali di eccellenza.

Il ruolo della PET/SPECT è pressoché limitato allo studio preoperatorio di quei malati candidati all'intervento in cui le altre indagini non abbiano permesso di ottenere informazioni abbastanza accurate sulla localizzazione, l'estensione e la vascolarizzazione di una lesione cerebrale.

Indagini bioumorali e liquorali – La loro utilità è limitata all'accertamento di eventuali cause sistemiche o neurologiche (infiamatorie, infettive) di crisi epilettiche di sospetta natura sintomatica.

Indagini genetiche – Sono attualmente limitate all'ambito della ricerca ed a studi spesso multicentrici condotti presso Centri altamente specializzati su popolazioni selezionate infantili ed adulte.

Diagnosi di epilessia

Appurato con sufficiente certezza che una prima crisi è di natura epilettica, si pone il problema se sia stata o meno l'iniziale espressione di quella propensione perdurante a sviluppare altre crisi richiesta per formulare diagnosi di epilessia. La propensione alla ricorrenza può essere desunta dal contesto in cui la prima crisi si è verificata, e dalla presenza o meno di condizioni o patologie il cui rischio epilettogeno statisticamente supera il 60% delle probabilità.

In mancanza di tali dati, la diagnosi di epilessia rimane subordinata al manifestarsi di una seconda crisi.

Alcune esemplificazioni di questi concetti sono illustrate nella Fig. 11, inclusa la possibilità di un'assenza di crisi completa e prolungata (per 5 anni sotto terapia, ed altri 5 senza terapia) da permettere una diagnosi di epilessia "risolta".

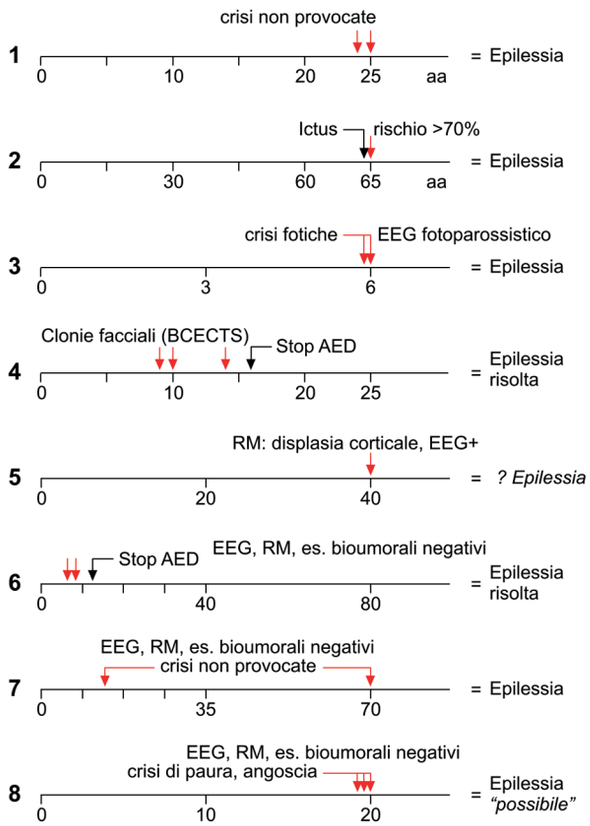


Fig. 11. Criteri per stabilire l'esistenza o meno di un'epilessia in base alla perdurante propensione alla ricorrenza di crisi epilettiche non provocate. ?= epilessia non definibile; freccia rossa= occorrenza di una crisi epilettica; AED= *AntiEpileptic Drug*; BCECTS= *Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes*; EEG= elettroencefalogramma; RM= neuroimmagini cerebrali in risonanza magnetica.

PROGNOSI

Considerato che le epilessie non rappresentano una malattia, ma un complesso di sindromi dovute ad una diversità di cause, non stupisce che la risposta ai farmaci antiepilettici vari notevolmente da caso a caso.

Ne consegue che la valutazione prognostica dev'essere particolamente cauta, sia nei casi in cui il disturbo è appena esordito o data da tempo, specie in quelli stabilmente privi di crisi ove occorre decidere se proseguire o meno la cura farmacologica.

Nelle forme a sintomatologia consolidata, non esiste un singolo criterio clinico su cui basare la prognosi, ma una serie di parametri indicativi: l'età di inizio dell'epilessia, la prognosi essendo forse più favorevole nei casi in cui le crisi sono iniziate prima dei 20 anni; il tempo trascorso fra l'esordio e l'inizio del trattamento, la prognosi essendo forse migliore nei casi in cui la terapia è stata instaurata più tempestivamente; la frequenza delle crisi, poichè la prognosi sarebbe peggiore nei casi in cui la frequenza delle crisi è più elevata; il tipo delle crisi, poichè le crisi focali con turbe della coscienza hanno una prognosi meno favorevole rispetto alle crisi generalizzate tonico-cloniche, e qualora ambedue i tipi di crisi siano presenti nello stesso soggetto, la risposta terapeutica delle crisi tonico-cloniche è solitamente la migliore; l'eziologia, poiché la prognosi, in genere, è peggiore nei casi sintomatici; inoltre, la prognosi è sempre più favorevole per le assenze tipiche che per quelle atipiche.

Il valore di questi parametri è solo relativo, risentendo largamente della composizione delle varie casistiche, che comprendono casi diversi per gravità, per modalità di reclutamento e per la durata del periodo di osservazione.

Contrariamente a quanto molti credono, infine, non esistono prove convincenti a favore dell'utilità dei dati EEG ai fini prognostici.

Si può quindi agevolmente dedurre che una valutazione prognostica individuale è tutt'altro che agevole, tanto più che, da un attento esame della letteratura, emerge chiaramente che i criteri di valutazione del "controllo delle crisi" variano notevolmente da un autore all'altro, costituendo un'ulteriore fonte di indeterminatezza.

È comunemente accettato che circa un 30% di casi traggono insoddisfacente vantaggio dalle cure o siano farmacoresistenti.

In effetti, la probabilità di un significativo controllo delle crisi sarebbe compresa fra il 60 e l'80%, e circa

nella metà dei casi le crisi potrebbero anche cessare del tutto, considerando che per alcune forme di epilessia legate all'età è prevista una risoluzione spontanea.

La linea di comportamento da adottare di fronte alla prima crisi epilettica deve tener conto che esiste un certo numero di casi in cui l'episodio può non avere alcun seguito per tutto il resto della vita, per cui non avrebbe molto senso intraprendere un trattamento antiepilettico.

Si rendono quindi necessarie valutazioni probabilistiche, peraltro non sempre agevoli o possibili, per distinguere questi casi dagli altri ed evitare la somministrazione di cure superflue. La decisione iniziale se trattare o non trattare farmacologicamente un soggetto dopo una prima crisi di accertata natura epilettica è particolarmente complessa ai fini prognostici, considerando che il trattamendo iniziato dopo una prima crisi riduce sensibilmente il rischio di altre limitatamente ai 2-3 anni successivi, senza quindi modificare la prognosi a lungo termine.

Premesso che la percentuale di recidive varia notevolmente, dal 25 all'80% a seconda della casistiche, è innegabile che il rischio di nuove crisi è sicuramente maggiore in presenza di una o più delle seguenti condizioni: familiarità epilettica; età del soggetto inferiore a 16 o superiore a 60 anni; esistenza di lesioni cerebrali potenzialmente epilettogene (ad esempio, post-traumatiche o cerebrovascolari); riscontro di scariche EEG di complessi punta- o polipunta-onda generalizzati; crisi focali motorie seguite da paralisi di Todd o deficit neurologico persistente.

Non meno ardua appare la decisione relativa ad una possibile sospensione della terapia, qualora il soggetto non presenti più crisi da un congruo periodo di tempo, almeno 2 o 3 anni. A questo proposito l'orientamento dei neuropediatri è alquanto diverso da quello dei neurologi, assai più riluttanti a sospendere le cure per il timore che una eventuale ricaduta comporti conseguenze personali e socio-lavorative negative, mentre il neuropediatra, incoraggiato dal fatto che in molti casi la sospensione della cura è coronata da successo, probabilmente anche in rapporto al fatto che alcune forme di epilessia dell'infanzia hanno una prognosi intrinsecamente benigna, sembra assai più preoccupato dalla possibilità che il trattamento antiepilettico possa incidere negativamente sullo sviluppo cognitivo.

Anche in questo caso conviene tener conto di una serie di elementi che possono aumentare le probabilità di eventuali recidive, fra cui l'età del soggetto, poichè l'adulto, rispetto al bambino, rischia 2-3 volte di più; la tipologia delle crisi, rischiando maggiormente chi è affetto da vari tipi di crisi rispetto a chi ne presenta solo un tipo, sia che si tratti di bambini che di adulti; la durata del disturbo prima che avesse inizio il periodo di remissione, essendo il rischio direttamente proporzionale alla durata; lo stesso vale per la frequenza delle crisi prima della loro remissione e la durata del trattamento; la coesistenza di eventuali handicap.

Al contrario, avrebbero una influenza prognostica favorevole la durata del periodo trascorso senza crisi, il rischio di ricaduta essendo inversamente proporzionale alla durata della remissione, anche se ciò potrebbe dipendere dalla maggiore benignità del caso (Specchio et al., 2002), e la gradualità con cui si è proceduto alla sospensione della cura: tanto maggiore è la gradualità, tanto minore sarebbe il rischio.

Non è chiaro invece se la persistenza di alterazioni EEG dopo la cessazione delle crisi influisca negativamente sul risultato finale.

In definitiva, la risposta al quesito: "dopo 2 o 3 anni senza crisi si può sospendere la terapia antiepilettica?", può variare da caso a caso in rapporto ai parametri precedentemente illustrati.

Per quanto concerne le eventuali ricadute e il loro trattamento, va sottolineato che nel 20-30% dei casi (in genere adulti) la recidiva può verificarsi dopo uno o più anni dalla sospensione della cura; e non è detto che riprendendo la cura precedente i risultati siano altrettanto favorevoli. In ogni caso, chi sospende la cura rischia recidive 2-3 volte più spesso di chi la prosegue, motivo per cui, quando la terapia è ben tollerata, è legittimo chiedersi se valga o meno la pena di sospenderla.

Anche la tipologia delle crisi può essere rilevante ai fini prognostici, ove si consideri che la perdita di coscienza, specie se accompagnata da caduta a terra, rappresenta una concreta minaccia per l'incolumità potendo provocare incidenti di varia natura, talvolta anche assai gravi (traumi, ustioni, annegamento).

Ciò tuttavia giustificherebbe solo in parte l'aumento dell'indice di mortalità nei soggetti con epilessia, che sarebbe legato non tanto alla gravità o alla frequenza delle crisi, quanto alla loro eziologia, essendo più elevato nelle forme sintomatiche rispetto a quelle geneticamente determinate, ed all'insorgenza di stati epilettici, specie se generalizzati tonico-clonici e prolungati oltre 1 ora.

Le cause più probabili di morte improvvisa durante le crisi generalizzate tonico-cloniche sono le aritmie cardiache ictali e il soffocamento, specie se le crisi intervengono durante il sonno.

La prognosi delle crisi epilettiche sintomatiche dipende unicamente dalla natura e dalla gravità della lesione cerebrale acuta responsabile (metabolica, tossica o parenchimale).

TERAPIA

È volta a prevenire l'insorgenza delle crisi, obbiettivo giustificato da almeno due ragioni: 1) ripristinare

una condizione di normalità, eliminando inoltre i rischi connessi ai vari tipi di crisi e 2) impedire l'eventuale sommazione di possibili effetti pro-epilettogeni infraclinici, che potrebbero trasformare un'epilessia inizialmente ben curabile in un'epilessia più grave o refrattaria ai farmaci (Lynch et al., 1996; Berg e Shinnar, 1997; Theodore e Wasterlain, 1999).

La terapia è basata sull'impiego di farmaci antiepilettici e sull'osservanza di semplici norme, ma contempla anche altre opzioni utilizzabili sia nel bambino che nell'adulto in caso di farmacoresistenza, fra i quali l'impiego di una particolare alimentazione (dieta chetogena), il trattamento neurochirurgico di lesioni epilettogene ben circostritte ed identificate, ed infine la stimolazione del nervo vago di sinistra (VNS) mediante endoprotesi elettroniche impiantate sottocute.

Farmaci antiepilettici (AED, *Anti-Epileptic Drug*).

La terapia con AED mira a controllare e ridurre la frequenza e la gravità delle crisi epilettiche e possibilmente ottenere la piena libertà da crisi, minimizzare gli effetti collaterali e garantire aderenza al piano terapeutico, e in tal modo permettere all'individuo la qualità di vita più normale possibile. La completa soppressione delle crisi va bilanciata con la tollerabilità e gli effetti collaterali o avversi, di cui la persona con epilessia deve essere sempre dettagliatamente informata dal medico prima dell'inizio di qualunque terapia, in particolare riguardanti la possibile insorgenza di situazioni depressive accompagnate da idee autosoppressive, come sarà spiegato in seguito.

Gli AED agiscono in maniera essenzialmente sintomatica, riuscendo a ridurre o anche eliminare la ricorrenza delle crisi senza però incidere sulla loro causa o sull'evolutività di un possibile processo epilettogeno eventualmente sottostante, e vanno assunti in maniera cronica ed ininterrotta (quotidiana o pluriquotidiana), possibilmente in monoterapia, seguento il regime terapeutico consigliato.

Ciò comporta problematiche simili a quelle di ogni altra terapia cronica, in particolare la necessità di: 1) una diagnosi preliminare accurata; 2) un'alleanza terapeutica fra medico curante ed il soggetto ed i suoi famigliari; c) una buona aderenza al protocollo terapeutico (*compliance*); 3) la consapevolezza di possibili effetti collaterali e della necessità di periodici controlli, anche bioumorali; e) nella donna in età fertile, la consapevolezza di un maggior rischio di malformazioni fetali in corso di terapia con AED, e quindi della necessità di programmare adeguatamente in anticipo un'eventuale gravidanza.

Il giudizio di efficacia clinica di un AED necessario per la sua registrazione ufficiale (FDA, EMA) richiede complessi studi controllati randomizzati in doppio cieco e *cross-over*, basati sul confronto fra due gruppi omogenei per tipologia e frequenza media delle crisi, di cui uno trattato l'AED in studio, l'altro di controllo (trattato con un altro AED per evitare effetti catastrofici da uso di placebo), valutando in entrambi la riduzione della frequenza media delle crisi in un dato periodo di tempo (1-3 mesi) secondo un singolo *cut off* (solitamente ≥ 50%) o in base a classi (riduzioni dello 0–19%, 20–39%, 40–59%, >75%). Altri metodi comprendono quale parametri il numero dei soggetti *responders* (con riduzione di frequenza delle crisi ≥ 50%), la frequenza giorni liberi da crisi (*seizure-free days*), o il tempo trascorso da una prima crisi alla successiva (*time to nth seizure*) (Mohanraj e Brodie, 2003).

In pratica, gli studi controllati sono essenziali per fornire una stima *a priori* dell'efficacia degli AED altrimenti impossibile da prevedere in un individuo con una prima crisi, sia successivamente, qualora l'AED inizialmente usato si riveli poco efficace o non tollerato alle dosi terapeutiche e si debba sostituire o associare con un altro. In ogni caso, è indispensabile che dopo la prima crisi sia tenuto un diario quotidiano ove registrare eventualmente quelle successive assieme a possibili effetti collaterali, indesiderati o avversi, in modo da confermare o meno l'efficacia della terapia o apportarvi modifiche.

Usando gli AED indicati per i vari tipi di crisi, si ottiene una remissione delle crisi relativamente rapida in almeno il 70% dei casi: in particolare, circa il 50% diventa privo di crisi con un AED di prima scelta, ed un addizionale 20% ottiene un controllo soddisfacente delle crisi con ulteriori aggiustamenti della terapia. Escludendo una piccola percentuale in cui è possibile ottenere nel tempo una certa remissione delle crisi, rimane però un 20-30% di epilessie non responsive agli AED, definite, farmacoresistenti (o farmacorefrattarie).

Farmacoresistenza – Ufficialmente, secondo l'ILAE un'epilessia viene giudicata "*drug resistant*" o farmacoresistente se dopo un adeguato periodo di prova con due differenti AED appropriatamente scelti e correttamente assunti in monoterapia o in associazione, non si riesce ad ottenere una protratta libertà da crisi epilettiche (Kwan et al., 2010). La definizione non richiede specifiche sulla frequenza delle crisi, ma solo sul periodo libero da crisi sotto terapia: se questa inizia dopo una prima crisi, il periodo è convenzionalmente definito ≥ 1 anno; dopo una seconda crisi, invece, si calcola un periodo pari a tre volte l'intervallo fra prima e seconda crisi.

Quindi, per definire un'epilessia farmacoresistente dopo una prima crisi basta che se ne ripeta una seconda entro l'anno, mentre se la terapia inizia dopo una seconda crisi distanziata dalla prima ad es. di 30 giorni, basta una terza che si ripeta entro i successivi 90 giorni.

A questo proposito va ricordato che l'efficacia degli AED può essere vanificata, o comunque notevolmente ridotta da vari fattori, come ad esempio la mancanza di *compliance*, o l'insorgenza di interazioni farmacologiche negative con altri AED o farmaci di altro tipo.

Inizio della terapia – Dopo una prima crisi, l'inizio della terapia con AED si impone di fronte ad un rischio consistente (> 60%) che la crisi si ripeta a breve distanza di tempo, e ciò è suggerito da: 1) chiare alterazioni EEG intercritiche; 2) una lesione cerebrale epilettogena documentata mediante esami stutturali; 3) una prima crisi molto intensa e prolungata o uno stato epilettico; 4) fattori, malattie o trattamenti farmacologici predisponenti non eliminabili o controllabili; 5) condizioni particolari, quali ad esempio la gravidanza o certe attività lavorative a rischio.

La mancanza di fattori di aumentato rischio, reperti EEG nei limiti della norma, ed elementi sufficienti per configurare forme di epilessia riflessa o età-dipendenti a prognosi favorevole possono indurre a subordinare l'inizio della terapia all'insorgenza di un'eventuale seconda crisi non provocata, valutando attentamente i rapporti rischio/benefici, inclusi i possibili effetti degli AED sulle funzioni cognitive. Questa decisione può trovare parziale sostegno nell'evidenza statistico-epidemiologica che non vi è differenza di risposta terapeutica fra soggetti trattati precocemente (dopo la 1°-2° crisi) e soggetti trattati dopo un massimo di 12 crisi, mentre se il numero delle crisi è superiore, aumenta concretamente il rischio di una scarsa responsività agli AED.

AED *(AntiEpileptic Drug)* – Accanto agli AED introdotti dai primi decenni del secolo scorso fino al 1993, definiti classici o tradizionali o di prima generazione, si sono progressivamente affiancati fino al 2005 molti altri di seconda generazione e dal 2009 di terza generazione, elencati nella Tab. 19.

Farmacodinamica degli AED

I meccanismi d'azione degli AED sono piuttosto complessi, poiché ad eccezione del gamma-vinil-GABA

Tabella 19. Posologia, tassi plasmatici e principali effetti collaterali degli AED nell'adulto.

Farmaco	Dose/die e suddivisioni (s)	Plasma µg/mL	PrIncipali effetti avversi
Fenobarbital PB	p.o.= 2-3 mg/kg/die, 30-50 → 30-200 mg/die, s 1-2 i.v.= 10 mg/kg in 10 min, o più (50-75 mg/min)	15-40 µg/mL	Sonnolenza, atassia, disturbi cognitivi, depressione o disforia (disinibizione ed iperattività nell'infanzia), deficit libidico, ipotensione, ipovitaminosi K e D (osteomalacia), m di Dupuytren, rash cutanei
Primidone PRM	os = 62,5 → 500-1000 mg/die s 2-3	3-12 µg/mL	
Barbesaclone * (PB-propilexedrina)	os= 50-80 → 50-300 mg/die s 1-2	15-40 µg/mL	minore sedazione, maggiore tollerabilità rispetto a PB
Fenitoina PHT	p.o.= 5-8 mg/kg/die (200-400 mg/die) s 1-2	10-20 µg /mL	Atassia, vertigini, sonnolenza, cefalea, disturbi cognitivi, discinesie, encefalopatia acuta, reazioni da ipersensibilità (febbre, linfoadeno ed epatopatia, pseudolinfoma, LES, vasculiti), cardioaritmie, neuropatia, miopatia, deficit libidico, ipovitaminosi B12-folati (anemia megaloblastica), ipertrofia osteofacciale, iperplasia gengivale (epulidi), irsutismo, ipocalcemia
Fosfenitoina (p-PHT)	i.v.= 15-20 mg/kg (max 0,5 mg/kg/min, max 1000 mg/24h)		
Valproato VPA	p.o.= 400-500 mg/die → 500-2500 mg/die; s 2-3 i.v.= 15-20mg/kg in 3 min → 1-2 mg/kg/h	40-100 µg/mL	Sedazione, nausea e vomito, anoressia, astenia, encefalopatia, tremore e disturbi extrapiramidali, aumento ponderale, s. ovarica micropolicistica (amenorrea), alopecia, epato pancreopatia acuta, discoagulopatie, iperammoniemia, teratogenicità elevata
Etosuccimide ESM	p.o.= 250 mg p.o.→750-1500 mg/die s 2-3	40-100 µg/mL	Sonnolenza, atassia, diplopia, vertigini, cefalea, anoressia e turbe gastrointestinali, disturbi comportamentali ed extrapiramidali, rash cutanei, reazioni e psicotiche acute, discrasie ematiche
Lamotrigina LTG	p.o. (anni > 12)= senza VPA e/o induttori: 100-200 →100-400 mg/die; con VPA senza induttori: 10-200 mg/die: senza VPA con induttori: 200-500 mg/die; s 2-3	2,5-15 µg/mL	Vertigini, diplopia, atassia, sonnolenza, insonnia, cefalea, nausea, astenia, rash cutanei (inclusa s di Stevens-Johnson e s. di Lyell).

(segue Tab. 19)

(continua Tab. 19)

Carbamazepina CBZ	p.o.= 800-1200 mg/die s 2-3 (riascio prolungato s 2)	4-12 µg/mL	Sonnolenza, astenia, vertigini, atassia, diplopia, discinesie, cardioaritmie, rash cutanei, discrasie ematiche, iponatriemia, osieoporosi leucopenia. rash cutanei, aritmie, vertigini, ipo natriemia, anemia, diplopia, epatopatia
Oxcarbazepina OXC	p.o.= 300 mg → 900-1800 mg/die s 2 (rilascio prolungato s 1)	3-35 µg/mL	
Eslicarbazepina ESL	p.o.= 800-1200 mg/die s 1	—	
Levetiracetam LEV	p.o.= 500-1000 → 1000-1000-3000 mg/die; s 2 (rilascio prolungato s 1) i.v.= 10-30 mg/kg in 15 min	12–46 µg/mL	Sonnolenza, astenia, vertigini, atassia, infezioni, irritabilità, disturbi comportamentali e psichici
Brivaracetam BRV	p.o..= 50–200 mg/die s 2	—	Sonnolenza, astenia, vertigini
Topiramato TPM	p.o.= 25 → 100-500 mg/die s 2 (riascio prolungato s 1)	5-20 µg/mL	Vertigini, atassia, cefalea, parestesie, tremore, sonnolenza, disturbi cognitivi, confusione agitazione, amnesia, depressione, labilità emotiva, nausea, darrea, calo ponderale, aumentato rischio di calcolosi renale
Tiagabina TGB	4-5 → 15–32 mg/die s 2-3	0.02-0.2 µg/mL	Vertigini, astenia, tremore, deficit attentivo-cognitivo, depressione, peggioramento delle assenze e delle crisi miocloniche, stato di male non convulsivo
Vigabatrin VGB	p.o.= 1000-3000 mg/die s 2	—	Deficit campimetrici irreversivbili, aumento pnderale, sedazione, astenia, atassia, parestesie, amnesia, depressione, delirium e stupor, turbe gstrintestinali, peggioramento delle assenze e delle crisi miocloniche
Felbamato FBM	p.o.= 1200 → 1200-3600 mg/die s 2-4	30-60 µg/mL	Anemia aplastica, epatopatia, insonnia/letargia, cefalea, anoressia, calo ponderale, astenia, vertigini, disturbi comportamentali e psichici, turbe gastroointestinali, rash cutanei
Gabapentin GBP	p.o.= 300-900 → 900-3600 mg/die s 2-3	2-20 µg/mL	Sonnolenza, vertigini, atassia, cefalea, tremore, diplopia, nausea e vomito, rinite, aumento ponderale, edema duro alle gambe
Pregabalin PGB	p.o.= 150 → 150-600 mg/die s 2-3	n.d.	
Acetazolamide AZM (AZA)	p.o.= 250-750 mg/die s-2-3	n.d.	Nausea, vomito, diarrea, disgeusia, anoressia, calo ponderale, parestesie, cefalea, vertigini, vampate, sonnolenza, astenia, acidosi metabolica, iperventilazione, depressione, perdita di libido, diselettrolitemia, reazioni cutanee, aumentato rischio di calcolosi renale.
Zonisamide ZNS	p.o.= 50 → 100 → 200-600 mg/die s 1-3	10-40 µg/mL	Sonnolenza, vertigini, atassia, disturbi attentivo-cognitivi, irritabilità-agitazione, confusione, depressione, nausea, anoressia, calo ponderale, nefrolitiasi, ipoidrosi, ipertermia, rash cutanei (s. di Stevens-Johnson), nefrolitiasi, discrasia ematica
Rufinamide RFN	p.o. = < 30 Kg senza VPA 200-1000 mg/die; < 30 Kg con VPA= 200-600 mg/die; 30-50 Kg: 400-1800 mg/die; 50-70 kg: 400-2400 mg/die; >70 kg: 400-3200 mg/die, s 2	—	Vertigini, cefalea, nausea, sonnolenza, diplopia, visione annebbiata, astenia, atassia
Lacosamide LCM	p.o.= 100 → 200-400 mg/die, s 2 i.v.= 8 mg/Kg	—	Vertigini, cefalea, nausea, diplopia

(segue Tab. 19)

(segue Tab. 19)

Perampanel **PER**	p.o.= 2 → 4-8 mg/die s 1	—	Vertigini, sonnolenza, astenia, nausea, diplopia, visione annebbiata, astenia, atassia, cadute, irritabilità, aggressività, aumento ponderale
Stiripentolo **STP**	p.o.= 10 → 50 mg/kg/die s 2-3	—	Sonnolenza, atassia, tremore, ipotonia, distonia, disturbi comportamentali (irritabilità, aggressività), insonnia, nausea, anoressia, calo ponderale, discrasia ematica (neutrotrombocitopenia)
Ezo[Reti]gabina * **EZB**	p.o.= 600-1200 mg/die s 3	—	Sonnolenza, vertigini, astenia, disturbi psichici (confusione, allucinazioni), atassia, tremore, annebbiamenti visivi, ritenzione urinaria, discolorazione oculare e cutanea (colore blu).
Benzodiazepine (BDZ)			
Diazepam **DZP**	i.v.= 10-20 mg a 2-5- mg/min, ripetibile dopo 15-30 min (max. 10 mg)	—	Sedazione, vertigini, astenia. Ipotonia, atassia, disturbi comportamentali, aumento ponderale, i.v. depressione respiratoria
Lorazepam **LZP**	i.v.= 4-8 mg (2 mg/min)	—	Farmacodinamica, farmacocinetica e interazioni fra AED e con altri farmaci sono accessibili sui seguenti siti web : https://www.drugbank.ca/drugs https://www.drugs.com/drug_interactions.html (disponibile anche come App Android) https://play.google.com/store/apps/details?id=fr.univadis.consult (App Android) https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/ (anche come App Android, Windows e Apple)
Midazolam **MDZ**	i.v.= 0,1-0,3 mg/kg a 4 mg/min → 0,04-0,4 mg/kg/h i.m.= 0,2 mg/kg	—	
Clonazepam **CZP**	p.o.= 0,5-4 mg/die, s 2-3 i.v.= 1 mg (in 1 min)	—	
Clobazam **CLB**	p.o.= 20-40 mg/die, s 2-3	—	
Nitrazepam **NZP**	p.o.= 5–20 mg/die	—	
* Disponibile fino al 2018. p.o.= per os; i.v.= intravena; i.m.= intramuscolo; s= n° somministrazioni frazionate della dose/die numero di somministrazioni della dose in mg/die.			

(Vigabatrin) implicano più bersagli molecolari neuronali (ed anche astrocitari), alcuni dei quali risultano particolarmente coinvolti nell'azione antiepilettica. I principali siti neuronali d'azione degli AED sono sommariamente elencati di seguito.

Canali del Na^+ V-dipendenti – Molti AED (CBZ, PHT, FBM, LTG, OXC, LCM, RFN, TPM, VPA ed anche ESM agiscono stabilizzando e prolungando lo stato di inattivazione del canale. La riduzione delle correnti del Na^+ rapide e lente (scarsamente inattivanti), riducono complessivamente l'eccitabilità e la frequenza di scarica massima raggiungibile dai neuroni principali, causando un blocco di tipo "voltaggio, uso e frequenza dipendente". Quest'azione frena la produzione e la sincronizzazione delle scariche parossistiche ad altra frequenza senza incidere sensibilmente sulla normale attività spontanea dei neuroni, il che spiega perché a dosi terapeutiche questi AED siano quelli che meno interferiscono con le funzioni attentivo-mnesiche, e più in generale con l'attività mentale.

Canali del Ca^{2+} V-dipendenti – Molti AED (PB, PRM, PHT, CBZ, LTG, OXC, LEV) esercitano, specie a dosi alte, anche un'azione di blocco sui canali presinaptici del Ca^{2+} tipo N-P/Q o R (LTG) responsabili dell'esocitosi. Altri AED (GBP e PGB) inibiscono la subunità α2δ dei canali del Ca^{2+} postsinaptici tipo L.

Altri ancora (ESM e VPA) bloccano parzialmente i canali T postsinaptici a bassa soglia, contribuendo a ridurre nel talamo (specie nel nucleo reticolare) i fenomeni di rimbalzo eccitatorio postinibitorio che sottendono le scariche talamo-cortico-talamiche responsabili delle crisi di assenza.

Trasmissione glutamatergica – L'FBM modula negativamente i recettori tipo NMDA agendo allostericamente sui siti della glicina/D-serina, ed avendo tale azione luogo solo quando questi sono attivi (intensa depolarizzazione), essa può anche rivestire un significato "neuroprotettivo". Il TPM risulta invece antagonista sui recettori AMPA/Kainato, deputati alla trasduzione glutamatergica "rapida", ed in tal modo contribuisce ad attenuare l'impatto di un bombardamento sinaptico eccitatorio abnorme. Quale rovescio della medaglia, a dosi piene entrambi i farmaci hanno impatto negativo sulle funzioni cognitive ed affettive.

Un altro più recente AED, il perampanel, inibisce selettivamente i recettori AMPA, ostacolando l'iniziale depolarizzazione neuronale responsabile dei PDS e la conseguente attivazione dei recettori NMDA.

Speciale menzione meritano i derivati "racetam" (del piracetam), LEV (levetiracetam) e del più efficace e recente BRV (brivaracetam), che legano la glicoproteina vescicolare presinaptica SV2A 90 kD, rallentando l'esocitosi di GLU.

Trasmissione GABAergica – Molti AED di 1° e 2° generazione potenziano in maniera più o meno selettiva e complessa l'inibizione $Cl^-/GABA_A$-mediata (Czuczwar e Patsalos, 2001).

Barbiturici. PB e PRM aumentano la durata di apertura dei canali del Cl^- modulando positivamente un sito allosterico specifico del recettore $GABA_A$ (subunità β), mentre le BDZ (benzodiazepine) 1-4 (clorazepato), 1-5 (clobazam) e nitrazepam, modulano in maniera allosterica l'interfaccia fra subunità $\alpha_{1\text{-}2\text{-}3\text{-}5}$ e γ_2 del recettore $GABA_A$, determinando un aumento della frequenza di apertura dei canali del Cl^-. L'azione delle BDZ, così come quella del PB, è dose-dipendente e comporta nell'adulto sonnolenza, sedazione, rallentamento e riduzione dell'efficienza mentale, mentre nell'infanzia tende a produrre l'effetto opposto (ipereccitabilità, iperattività, distraibilità, difficoltà attentivo-mnesiche), a causa di un gradiente del Cl^- immaturo e rovesciato di segno.

Le BDZ, inoltre, a dosi elevate tendono a produrre fenomeni recettoriali di "*run down*", perdendo progressivamente efficacia: fenomeno che assai probabilmente si verifica spontaneamente negli stati epilettici in seguito ad esasperata scarica degli interneuroni GABAergici inibitori, e vanifica l'azione delle BDZ qualora siano somministrate con eccessivo ritardo.

Carbamazepina. CBX esercita anche azione GABArgica agendo sulle subunità recettoriali α1-β2-γ2.

Tiagabina. TGB blocca GAT1, trasportatore neuronale presinaptico di GABA e aumenta le concentrazioni extracellulari subsinaptiche di GABA. Tale effetto, peggiorativo nelle assenze e nelle crisi miocloniche, risulta utile per controllare le crisi generalizzate motorie e focali, ma solo entro certi limiti, superati i quali diventa peggiorativo. Il farmaco, quindi, è da evitare nelle assenze e nelle epilessie miocloniche, e va usato con molta cautela nelle altre crisi, dato il rischio d'innesco di stati epilettici.

Topiramato. TPM agisce anche come agonista sulla subunità α1 del recettore GABAA, e potenzia gli effetti degli altri farmaci attivi sullo stesso recettore.

Vigabatrin. Il γ-vinil-GABA (VGB) si lega selettivamente e inattiva in maniera irreversibile la GABA-transaminasi neuronale e gliale e in tal modo innalza le concentrazioni extracellulari di GABA (come la TGB), permettendone una maggiore ricaptazione presinaptica. Il rischio di effetti avversi neurotossici sul nervo ottico (deficit campimetrici), limita attualmente l'indicazione del VGB al controllo delle crisi generalizzate e focali farmacoresistenti della sindrome di West.

Altre azioni farmacodinamiche – La fenitoina (PHT), oltre alle azioni già descritte, stimola anche l'attività della Na^+/K^+-ATPasi, favorendo i processi di iperpolarizzazione e di omeostasi ionica extra-intracellulare.

Gabapentin (GBP) e pregabalin (PGB) attivano i canali K^+(ATP) come la glibenclamide, analogamente alla retigabina (ezogabina EZB) che prolunga l'apertura dei canali del K^+ V-dipendenti e in tal modo potenzia l'iperpolarizzazione neuronale.

EZB, tuttavia, a causa degli effetti indesiderati prodotti (colorazione bluastra sclerale e cutanea, disturbi visivi) è attualmente in fase di dismissione.

Seppure sommarie, queste evidenze inducono a non considerare ciascun AED come fornito di un unico meccanismo d'azione, anche se il suo bersaglio cellulare è molto specifico come nel caso del VGB e TGB, e spingono a valutare l'azione primaria di un AED assieme alle sue altre azioni secondarie, talora non meno importanti ai fini dello "spettro terapeutico".

Ciò permette di non associare AED attivi sullo stesso bersaglio cellulare e scegliere invece quelli ad azione sinergica attivi su bersagli differenti, oltre a evitare in certi tipi di crisi gli AED a documentata azione peggiorativa. Non sembra avere motivo, infatti, l'associazione di due AED entrambi attivi sui canali del Na^+ o sul sistema GABAergico, quando il primo dei due si sia dimostrato inefficace.

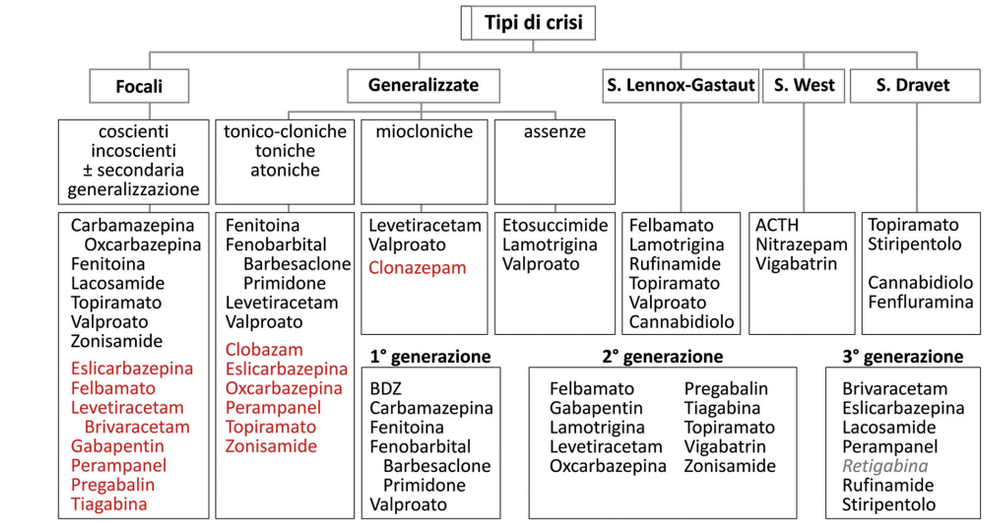
Scelta degli AED

Attualmente esiste una notevole possibilità di scelta fra gli AED utilizzare come farmaci di 1° e 2° scelta , come risulta dal loro elenco in ordine alfabetico nella Fig. 12, in cui si può notare che, fra i numerosi derivati benzodiazepinici esistenti, solo alcuni si sono rivelati utili per un uso cronico e limitatamente a speciali circostanze (clonazepam, clobazam, nitrazepam), mentre altri sono di 1° scelta nel trattamento precoce degli stati epilettici (lorazepam, diazepam, midazolam).

Qualora si decida di intraprendere una cura con AED, occorre innanzi tutto scegliere un farmaco adatto ad essere somministrato in monoterapia: si prestano a ciò tutti gli AED di 1° generazione (tranne le BDZ), e fra quelli di di 2° generazione, solo la Lamotrigina e limitatamente alla sindrome di West, il Vigabatrin, essendo gli altri nuovi AED ufficialmente consigliati come farmaci "*add-on*", ovvero da aggiungere ad un AED già in uso qualora si renda necessaria una bi- o politerapia.

In secondo luogo, si dovrebbero scegliere quegli AED che, in base a studi controllati, risultino più efficaci ed a parità di efficacia meno tossici, evitando così "*drop-out*" (abbandono delll'AED) e permettendo una buona *compliance* (Kwan e Brodie, 2001).

L'esperienza accumulata da oltre 80 anni sugli AED di 1° generazione continua a far preferire questi ultimi rispetto a quelli più moderni (Browne e Holmes, 2001),



BRV= brivaracetam; CBZ= carbamazepina; CLB= clobazam; CZP= clonazepam; ESL= eslicarbazepina; ESM= etosuccimide, FBM= felbamato, PHT= fenitoina, PB= fenobarbital, GBP= gabapentin, LCM= lacosamide, LTG= lamotrigina; LEV= levetiracetam, NZP= nitrazepam, OXC= oxcarbazepina, PER= perampanel, PGB= pregabalin, PRM= primidone, RFN= rufinamide, STP= stiripentolo, TGB= tiagabina, TPM= topiramato, VPA= valproato, VGB= vigabatrin, ZNS= zonisamide

Fig. 12. Indicazioni di massima per la scelta degli AED in ordine alfabetico nei vari tipi di crisi e sindromi epilettiche (1° scelta in nero, 2° scelta in rosso, rientrate le molecole derivate).

tanto più che non esistono ancora prove convincenti di una loro superiore efficacia (Avanzini e Canger, 2002), secondo le seguenti indicazioni di massima.

Crisi focali. Carbamazepina o fenitoina, oppure oxcarbazepina, eslicarbazepina, lamotrigina e levetiracetam o brivaracetam (AED con minori effetti collaterali all'inizio della terapia rispetto a quelli classici), essenzialmente equivalenti fra loro come efficacia;

Assenze. Etosuccimide o valproato, tenendo conto che a parità di efficacia l'etosuccimide comporta minori effetti collaterali rispetto al valproato, ma quest'ultimo è anche efficace nel controllare eventuali crisi generalizzate tonico-cloniche associate alle assenze.

Crisi miocloniche. Valproato (specie per l'epilessia mioclonica giovanile) e levetiracetam.

Crisi generalizzate tonico-cloniche. Fenobarbital (o analoghi), fenitoina, valproato, lamotrigina. A questo riguardo, l'opzione per il primidone non sembra apportare sostanziali vantaggi rispetto al fenobarbital, mentre quella per il Barbesaclone (composto di PB- fenilexedrina, attualmente disponibile solo su richiesta) comporterebbe minori effetti collaterali attentivo-cognitivi.

Sindrome di West. Oltre all'ACTH, è di indubbia utilità il Vigabatrin (nonostante i rischi di neuropatia ottica).

Sindrome di Dravet. Oltre al topiramato, nei casi gravi refrattari agli altri AED risultano utili lo stiripentolo e in associazione, il cannabiodiolo (Devinsky et al., 2017) e la fenfluramina (Schoonjans et al., 2017).

Sindrome di Lennox-Gastaut. Nei casi farmacorefrattari gravi risulta utile l'associazione di felbamato (rischio di anemia aplastica), e nelle crisi con caduta, il cannabidiolo (Devinsky et al., 2018).

In ogni caso, queste considerazioni non hanno alcuna pretesa vincolante, fatta eccezione per l'epilessia generalizzata tipo assenza, l'epilessia mioclonica giovanile e le sindromi di West, di Dravet e di Lennox-Gastaut, poiché tutti i farmaci attualmente disponibili possono risultare ugualmente efficaci sia nelle epilessie localizzate che nelle epilessie generalizzate.

Indicazioni più precise sugli AED da scegliere per iniziare una monoterapia nelle principali forme di crisi in rapporto all'età sono offerte dalla valutazione dei vari livelli di evidenza derivanti da studi controllati (Tab. 20).

Si può ritenere che il risultato di un trattamento con AED dipenda, oltre che dal tipo di farmaco, anche e soprattutto da fattori "farmacogenetici" intrinseci al soggetto (Patsalos et al., 2002). La preliminare valutazione di questi fattori, peraltro, rimane ancora ben lontana della routine quotidiana.

In ogni caso, come è stato già ampiamente sottolineato, qualunque sia il prodotto utilizzato si dovrà sempre evitare, almeno preliminarmente, l'associazio-

Tabella 20. Livelli di evidenza sull'efficacia degli AED in monoterapia nei vari tipi crisi e sindromi epilettiche.

Tipi di crisi e sindromi epilettiche	A	B	C	D
Crisi Focali				
Bambini	OCX	–	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB	CLB, CZP, LTG, ZNS
Adulti	CBZ, LEV, PHT, ZNS	VPA	GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB	CZP, PRM
Anziani	GBP, LTG	–	CBZ	TPM, VPA
Crisi generalizzate				
Bambini	–	–	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC
Adulti	–	–	CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA	GBP, LEV, VGB
Assenze dell'infanzia	ESM, VPA	–	LTG	–
Epilessia benigna con punte centro-temporali	–	–	CBZ, VPA	GBP, LEV, OXC
Epilessia mioclonica giovanile	–	–	–	TPM, VPA

Classi di efficacia degli AED: A= stabilita, B= probabile, C= possibile, D= potenziale.
Farmaci (in ordine alfabetico): CBZ= carbamazepina; CLB= clobazam: CLZ= clonazepam; ESM= etosuccimide; FBM= felbamato; GBP= gabapentin; LEV= levetiracetam; LTG= lamotrigina; OXC= oxcarbazepina; PHB= fenobarbital; PRM= primidone; PHT= fenitoina; TGB= tiagabina; TPM= topiramato; VGB= vigabatrin; VPA= ac. valproico; ZNS= zonisamide.

(modificata da Glauser et al., 2013).

ne con altri AED. In particolare, la terapia con due o anche tre AED in associazione dovrebbe essere riservata unicamente ai casi in cui la monoterapia si è rivelata inefficace, senza mai dimenticare l'aumentato rischio di effetti collaterali ed a lungo termine, direttamente proporzionale al numero dei farmaci assunti.

Per poter stabilire se un farmaco in monoterapia è efficace o meno occorre che: 1) sia assunto regolarmente; 2) sia trascorso un tempo adeguato perché raggiunga un tassi plasmatici sufficientemente stabili (*steady state*) fra una dose e l'altra, corrispondenti ad un minimo di tre volte l'emivita del farmaco, ma nell'infanzia sensibilmente più brevi rispetto all'adulto; 3) sia trascorso un tempo adeguato per effettuare un bilancio attendibile sull'efficacia dell'AED, come precedentemente specificato.

Risultati più che soddisfacenti sono la una completa remissione delle crisi per un anno o più, o alternativamente, la riduzione delle crisi pari o superiore al 75% della loro frequenza iniziale (Perucca, 1997b), o a partire dall'inizio del trattamento iniziato dopo una seconda crisi, un intervallo fra 2° e 3° crisi superiore a tre volte quello osservato fra la 1° e la 2°.

Nei casi di nuova diagnosi, circa la metà diventa completamente privo di crisi a partire già dalla prima monoterapia (indipendentemente da quale AED sia stato scelto), e tale risultato si può quasi sempre ottenere (in oltre il 90% dei casi responsivi) con dosi medie o addirittura modeste (Kwan e Brodie, 2001).

Se l'AED risulta inefficace, o addirittura sembra peggiorare la situazione, prima di sostituirlo è necessario accertare le seguenti eventualità.

***Compliance* insufficiente.** Se il protocollo terapeutico è stato applicato in maniera impropria, bisogna appurarne i motivi, non di rado legati all'insorgenza di effetti indesiderati o avversi.

Dosi o tassi degli AED inadeguati. Una risposta precisa può essere data da tassi plasmatici del farmaco che non rientrano nel rispettivo *range* terapeutico (Tab. 19).

In tal caso, prima di abbandonare l'AED per sostituirlo con un altro, può essere opportuno aumentarne ulteriormente la dose anche oltrepassando leggermente il limite superiore del *range,* sempre che gli effetti avversi non lo impediscano.

Il vero e unico obiettivo, infatti, è rappresentato non già dal raggiungimento di concentrazioni di AED ottimali, ma dal controllo delle crisi, con assenza o sufficiente tollerabilità degli effetti indesiderati.

Va tuttavia ricordato che l'impiego di alcuni AED tradizionali (come fenitoina e carbamazepina) anche a dosi terapeutiche possono paradossalmente esacerbare un'epilessia generalizzata idiopatica con crisi miste (tonico-cloniche ed assenze), aumentando anche l'incidenza di stati di male refrattari (Osorio et al., 2000);

Crisi erroneamente classificate. Ciò può spiegare i risultati scarsi o nulli di una prescrizione non idonea. L'etosuccimide, ad esempio, può favorire o accentuare l'insorgenza di crisi generalizzate tonico-cloniche nell'ambito di un'epilessia tipo assenza, e quest'ultima essere peggiorata da vigabatrin, tiagabina, carbamazepina e oxcarbazepina.

Analogamente, fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentin e vigabatrin aggravano certe forme di epilessia mioclonica, specie se coesistono crisi generalizzate tonico-cloniche non controllate (Cocito e Primavera, 1998; Murphy e Delanty, 2000; Perucca, 2001).

Il vigabatrin, inoltre, può aggravare le forme di epilessia generalizzata sintomatica (Berkovic, 1998).

Crisi di natura non epilettica. Non tutte le crisi riportate dopo l'inizio della terapia con AED sono necessariamente epilettiche, data la possibilità di pseudocrisi funzionali da identificarsi mediante video-EEG, induzione per via suggestiva e tramite il dosaggio post-accessuale della prolattina, marcatore plasmatico delle crisi epilettiche generalizzate.

Se i vari tentativi falliscono o gli effetti indesiderati sono intollerabili, si deve scegliere un altro farmaco. Si sconsiglia una sostituzione brusca per impedire che, dopo qualche tempo, il soggetto si trovi completamente "scoperto" sia dalla protezione del primo che del secondo AED. Questi inconvenienti si possono evitare iniziando ad azzerare gradualmente le dosi del primo AED, a partire dal momento in cui il secondo ha raggiunto il tasso plasmatico terapeutico, pur con tutti i limiti insiti in questo dato.

Solo quando i vari tentativi in monoterapia siano risultati inefficaci (circa nel 30% dei casi), si potrà intraprendere una biterapia o eventualmente una politerapia, senza dimenticare di esporre la persona a un rischio maggiore di effetti indesiderati o a un'intossicazione cronica. In una certa percentuale di soggetti poco responsivi alla monoterapia vale sicuramente la pena di ricorrere ad una politerapia. Resta fermo che la validità di questa scelta potrà essere stabilita solo dopo una attenta valutazione dei pro e dei contro, previo accordo con il soggetto e/o i suoi congiunti.

Il ricorso alla politerapia solleva il problema dell'interazione farmacologica, sia per l'assunzione di due o più farmaci antiepilettici, sia per interferenza con l'azione di altri farmaci assunti contemporaneamente per altri motivi.

Interazioni farmacologiche

L'interazione farmacologica si manifesta quando l'effetto di un farmaco e/o la sua concentrazione sui liquidi biologici vengono modificati da un altro farmaco. Classicamente si distinguono le interazioni farmacodinamiche dalle interazioni farmacocinetiche.

Interazioni farmacodinamiche – Riguardano i siti di azione del farmaco, possono essere sfruttate utilizzando farmaci che agiscono su "siti" differenti, e pertanto possono tradursi in un sinergismo d'azione tale da giustificare, almeno teoricamente, un eventuale ricorso ad una bi- o politerapia.

Sono stati segnalati vari esempi di sinergismo che potrebbero giustificare, almeno teoricamente, il ricorso alle politerapie:

– l'associazione fenitoina o carbamazepina + fenobarbital, sarebbe indicata nelle crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche;
– l'associazione valproato di sodio + etosuccimide o lamotrigina, particolarmente indicata nelle assenze atipiche;
– l'associazione carbamazepina + valproato di sodio, inspiegabilmente più efficace nelle crisi da focolaio temporale destro;
– l'associazione clonazepam o clobazam + valproato di sodio, indicata in vari tipi di crisi;
– analoghe considerazioni valgono per l'associazione di un nuovo AED ai farmaci tradizionali (come valproato+lamotrigina e vigabatrin+tiagabina), o di nuovi AED fra loro (come lamotrigina+topiramato) (Patsalos et al., 2002).

Interazioni farmacocinetiche – Sono causate dai processi di assorbimento, di distribuzione e di eliminazione dei farmaci e comportano sempre una modifica della loro concentrazione nei liquidi biologici (plasma, saliva, etc.). Le interazioni farmacocinetiche possono realizzarsi anche fra sostanze estremamente disparate, e causare effetti di rilevanza clinica.

Si distinguono le interazioni che implicano una modificazione dei tassi plasmatici degli AED a opera di altri farmaci, da quelle in cui gli AED sono responsabili di variazioni dei livelli plasmatici di altre sostanze assunte per eventuali patologie concomitanti.

PHT. Sii presta a illustrare come esempio emblematico la prima eventualità, essendo la fenitoina sicuramente l'AED più soggetto a interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con una varietà di altri farmaci non antiepilettici:

- antiacidi e tamponanti gastrici in grado di ridurne l'assorbimento a livello gastro-intestinale;
- farmaci come ad es. il fenilbutazone o analoghi, che spiazzano la PHT dalle tasche idrofobiche dell'albumina plasmatica (ove è adsorbita al 90%) e ne aumentano la frazione libera in grado di diffondere nei tessuti e agire sull'organismo, determinando in tal modo effetti tossici acuti, nonostante concentrazione plasmatiche totali comprese nel *range* terapeutico. Questo effetto paradossale può essere ulteriormente aggravato dall'inibizione esercitata dalle stesse sostanze spiazzanti sul citocromo CYP2C9, che è il principale responsabile della conversione catabolca della fenitoina;
- una serie eterogenea di altri farmaci che inibiscono il metabolismo della fenitoina (cloramfenicolo, dicumarolici) o lo accelerano (acido folico, nitrofurantoina), determinando un aumento o una riduzione dei tassi plasmatici della PHT.

Fenomeni più o meno simili simili a quelli elencati per la fenitoina (interazioni a livello dell'albumina plasmatica o metaboliche), sono stati segnalati anche per innumerevoli altri AED (carbamazepina, fenobarbital,

primidone, valproato, etosuccimide, diazepam, lamotrigina, topiramato).

VPA. Merita un cenno a parte perché da un lato è capace di spiazzare la fenitoina dalle proteine plasmatiche, potenziandone così l'efficacia, dall'altro è sua volta spiazzato ad opera dell'acido acetilsalicilico, che ne determina così un potenziamento di azione e di durata.

PB, PHT. Possono interagire a livello gastrointestinale con la griseofulvina e la furosemide, riducendone l'assorbimento.

PHT. Può spiazzare dalle proteine plasmatiche sia il metotrexato che la tiroxina.

PB, PRM, PHT, CBZ. Sono induttori di enzimi catabolici, principalmente di specifiche isoforme del citocromo P450, emoproteine microsomiali e mitocondriali coinvolte nell'idrossilazione, demetilazione e N-ossidazione delle sostanze xenobiotiche.

L'induzione può riguardare sia l'isoforma (o le isoforme) specifiche per l'AED in questione (autoinduzione), sia isoforme specifiche per altri farmaci, ivi compresi altri AED somministrati in politerapia.

Ciò comporta il rischio di una loro più rapida metabolizzazione, con conseguente riduzione delle rispettive concentrazioni plasmatiche (probabilmente anche cerebrali) e graduale perdita della loro efficacia nel tempo.

VPA-TPM. Sono inibitori enzimatici che provocano effetti opposti a quelli sopradescritti, poiché innalzano le concentrazioni di altri AED somministrati in politerapia a livelli potenzialmente tossici (specie PHT, LTG e CBZ).

Altri AED. Sono simultaneamente inibitori di un'isoforma ed induttori di un'altra, come il FBM e la OXC, per cui il segno dell'interazione può drasticamente cambiare a seconda degli altri AED associati in politerapia (Patsalos et al., 2002).

A questo proposito va ricordato, sempre a titolo esemplificativo, che fra i farmaci la cui efficacia può diminuire in presenza di AED rientrano:

- i contraccettivi orali, con rischio di gravidanze indesiderate;
- gli anticoagulanti orali, con possibilità di gravi emorragie, qualora una determinata dose di anticoagulante, tollerabile in presenza di AED che ne accelerano l'eliminazione, diventi eccessiva a seguito della loro sospensione;
- i corticosteroidi, con possibilità di aggravamento dei malati affetti da artrite reumatoide o da asma bronchiale trattati con prednisolone, qualora coesista una assunzione di PB.

Riassumendo, le interazioni relative agli AED sono tutt'altro che rare, e possono dar luogo sia a sinergismi utili per un migliore controllo delle crisi, che ad antagonismi o a reazioni avverse, sfortunatamente più frequenti, con riduzione della loro efficacia. Poiché l'incidenza di reazioni indesiderate aumenta parallelamente al numero degli AED impiegati, è sempre preferibile programmare fin dall'inizio l'uso di un solo farmaco (Perucca, 1997a e b; Perucca, 2001).

Effetti avversi

In mancanza di significative differenze di efficacia fra i vari AED comunemente impiegati, un criterio di scelta alternativo potrebbe emergere dal confronto fra i rispettivi effetti avversi in precoci e tardivi.

Effetti precoci – Comprendono: 1) effetti idiosincrasici, la cui insorgenza fin dal primo contatto e l'assoluta imprevedibilità non dipendono dal dosaggio impiegato, ma dalla sensibilità individuale al farmaco e 2) effetti tossici, riferibili ad un eccesso di concentrazione plasmatica e pertanto dose-dipendenti (Smith e Bleck, 1991).

Effetti idiosincrasici. La manifestazione più comune è rappresentata da una eruzione esantematica maculo-papulare che abitualmente si verifica entro 1-2 mesi dall'inizio del trattamento, specie, se a base di PHT o PB (10% dei soggetti).

Per la loro gravità, anche se assai meno frequenti, devono essere ricordate la temibile sindrome cutaneomucosa pluriorifiziale di Stevens-Johnson, e la ancor più drammatica necrolisi epidermica tossica, o sindrome di Lyell, segnalate soprattutto entro le prime 8 settimane di terapia con PHT, PB, CBZ e LTG (Rzany et al., 1999). Le seguenti complicanze sono meno frequenti:

- anemia aplastica, abitualmente, ma non esclusivamente, determinata da PHT e CBZ;
- agranulocitosi, usualmente associata con altre manifestazioni di ipersensibilità insorgenti entro i primi mesi di terapia, specie con PHT o CBZ, farmaci entrambi spesso responsabili di una transitoria leuco-piastrinopenia;
- epatite tossica, eccezionalmente fatale, con febbre, linfoadenopatie ed eruzioni cutanee, segnalata soprattutto in corso di trattamento con PHT, CBZ e talora anche con PB. Il VPA, a sua volta, puòanche causare un'insufficienza epatica acuta fatale, complicanza che si verifica quasi esclusivamente nei bambini e insorge 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.
- linfoadenopatia, come singola o prevalente manifestazione di un'ipersensibilità generalizzata, determinata in genere all'assunzione di PHT o di PB. Qualora la sospensione del farmaco non sia seguita da regressione, occorrerà procedere ad una biopsia data la possibilità, sia pure rara, che si tratti di un linfoma.

Riassumendo, quasi tutti i farmaci antiepilettici abitualmente utilizzati possono essere responsabili di effetti collaterali di tipo idiosincrasico.

Effetti tossici. Concentrazioni plasmatiche degli AED eccessivamente elevate possono causare una encefalopatia aspecifica caratterizzata in ordine di crescente gravità, da astenia, nistagmo oculare, , disartria, atassia, tremore posturale, stato confusionale e sonnolenza. Tale sintomatologia può essere provocata da tutti gli AED, specie la PHT, che può diventare responsabile, in caso di sovradosaggio, di un grave danno cerebellare con depauperanto delle cellule di Pukinje e conseguente comparsa di una sindrome atassica.

Le alterazioni delle capacità intellettive e del comportamento possono verificarsi anche alle usuali concentrazioni terapeutiche; dal che si deduce ancora una volta che, dal punto di vista pratico, i tassi plasmatici hanno un valore puramente indicativo, specie nei bambini, e più particolarmente nei portatori di disabilità mentale o neurologica. Anche questi inconvenienti, così come quelli descritti nel paragrafo precedente, sono comuni a tutti gli AED, con maggior frequenza per PHT e PB.

In sintesi, gli effetti collaterali precoci, idiosincrasici e tossici non sembrano fornire elementi sufficienti per la scelta del farmaco da usare.

Effetti tardivi – Sono difficilmente evitabili, essendo il trattamento antiepilettico, per definizione, destinato a protrarsi per anni o addirittura per decenni. Gli effetti avversi a lungo termine possono coinvolgere vari organi, apparati o sistemi, e la loro insorgenza è legata non solo alle dosi, ma anche al numero dei farmaci somministrati contemporaneamente. In caso di politerapia, evidentemente, l'identificazione del farmaco eventualmente responsabile può rivelarsi tutt'altro che agevole. Tuttavia solo raramente gli effetti avversi a lungo termine sono clinicamente rilevanti. Possono riguardare:

- il sistema nervoso: alterazioni del comportamento, pseudo-demenza, atrofia cerebellare, neuropatie periferiche;
- l'apparato emopoietico: anemia megaloblastica da carenza di acido folico, trombocitopenia, linfomi maligni;
- il tessuto connettivo: ipertrofia gengivale e del sottocutaneo del viso e delle labbra, con alterazione dei tratti fisionomici e sindrome di Dupuytren, effetti tipici della terapia cronica con PHT;
- la cute: acne, irsutismo, alopecia, cloasma;
- l'apparato endocrino: diminuzione dei livelli plasmatici di tiroxina; aumentata escrezione dei metaboliti steroidei con conseguente diminuzione di efficacia dei contraccettivi orali;
- il sistema immunitario: deficienza di IgA; insorgenza di lupus eritematoso sistemico;
- l'apparato osteoarticolare: periartrite scapolo-omerale; osteomalacia da aumentato metabolismo della vitamina D;
- il fegato: aumento del tasso plasmatico o dell'attività degli enzimi epatici.

Gli effetti avversi a lungo termine, a differenza di quelli a breve (imputabili, sia pure in diversa misura, a quasi tutti gli AED) sono prevalentemente legati a PB, PHT e VGB, quest'ultimo causa di alterazioni del campo visivo. Pertanto, sulla base dei dati attualmente disponibili, sembrerebbe che la valutazione comparativa degli effetti avversi, soprattutto a breve termine, non sia in grado di fornire un criterio di scelta sul farmaco da usare.

Ne consegue che molto spesso la scelta dell'AED resta affidata al personale giudizio dello specialista caso per caso, tenendo conto anche della sensibilità individuale. Il problema della scelta diventa particolarmente acuto in corso di gravidanza, programmata o imprevista.

In conclusione, poiché l'impostazione di una terapia cronica con AED è tutt'altro che semplice, data la massa di nozioni super-specialistiche che implica, è pienamente giustificato lasciare tale compito ai Centri per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, in grado di farsi anche carico delle problematiche spesso molto complesse ed eterogenee che frequentemente emergono nella cura delle persone con epilessia.

Terapia non farmacologica dell'epilessia farmacoresistente

È riservata a quel 25-30% di soggetti in cui sia la mono che la politerapia con AED non riescono a controllare in maniera soddisfacente le crisi. Le opzioni terapeutiche sono la dieta chetogena, la chirurgia dell'epilessia e la stimolazione del nervo vago.

Dieta chetogena – È basata su un regime alimentare con rapporto di grassi/carboidrati-proteine compreso fra 2:1 - 5:1, che deve essere preliminarmente provato ed iniziato gradualmente sotto attento controllo delle costanti metaboliche in idoneo ambiente ospedaliero.

L'effetto si manifesta con gradualità, sia nel bambino (Vining, 1999) che nell'adulto (Sirven et al., 1999), attraverso una riduzione di frequenza delle crisi, che nel 40-50% dei bambini può addirittura dimezzarsi dopo un anno di dieta, permettendo così una riduzione del dosaggio degli AED e dei relativi effetti collaterali.

I problemi principali della dieta chetogena sono rappresentati dalla necessità di un coinvolgimento del

soggetto nell'ottimizzazione personalizzata delle scelte dietetiche (per evitare imposizioni alimentari che possono essere prima o poi rifiutate, specie quando i risultati sono scarsi), e dall'insorgenza di una calcolosi renale (5-8%) che ne può richiedere la sospensione.

Terapia chirurgica – È riservata ad un limitato gruppo di casi farmacoresistenti, sostenuti da patologie cerebrali non evolutive, o comunque a evoluzione lentissima, con particolare preferenza per i casi in cui il focolaio è unico ed occupa un'area la cui rimozione può essere effettuata senza gravi conseguenze.

In genere si tratta di portatori di lesioni epilettogene del lobo temporale, che può essere asportato in blocco o limitatamente alle strutture ippocampo-amigdaloidee (dell'emisfero non cruciale per la memoria), o del lobo frontale, soprattutto a livello della regione fronto-orbitaria.

In alternativa alla resezione corticale, che si prefigge la rimozione del focolaio epilettogeno, si può cercare di neutralizzare la propagazione della scarica epilettogena interrompendo chirurgicamente le vie cerebrali che essa percorre. A tale scopo possono essere indicati sia la sezione del corpo calloso e della commessura dell'ippocampo, che il ricorso a sezioni subpiali multiple.

Nell'epilessia farmacoresistente associata ad emiplegia infantile può essere anche consigliabile la rimozione totale o focale dell'emisfero colpito tramite emisferectomia. Il tipo di intervento più comunemente effettuato è la lobectomia temporale anteriore, seguita, nell'ordine, dalle resezioni corticali extratemporali, (specie in sede frontale), dalla sezione del corpo calloso e dall'emisferectomia.

La farmacoresistenza è una condizione necessaria ma non sufficiente per giustificare il ricorso al trattamento neurochirurgico, essendo la scelta dei candidati subordinata ai risultati di una serie di accertamenti anamnestici, elettrofisiologici, neuroradiologici e neuropsicologici che debbono essere effettuati presso Centri altamente specializzati. Ne consegue che anche nei Paesi più avanzati le casistiche rimangono relativamente limitate. Poiché il 25-30% circa delle persone epilettiche non ottiene sensibili vantaggi dalla terapia farmacologica, appare evidente che, per quanto rigorosa sia la selezione, il numero dei soggetti potenzialmente suscettibili di trarre vantaggio da un trattamento chirurgico è senz'altro più alto.

I risultati ottenuti sono oltremodo incoraggianti, considerato che non meno di 2/3 dei casi operati migliorano grandemente o ottengono una risoluzione dell'epilessia. La terapia con AED, comunque, va protratta per un adeguato periodo dopo l'intervento chirurgico, anche se il soggetto è diventato libero da crisi.

Stimolazione del nervo vago (VNS) – Rappresenta un'interessante alternativa per i soggetti farmacoresistenti non tolleranti la dieta chetogena, o giudicati non idonei al trattamento neurochirurgico, o rimasti senza beneficio da tale trattamento.

Richiede l'impianto di una protesi elettronica sottocutanea toracica, dotata di batteria a lunga vita e di speciali elettrodi avvolti attorno al tronco del nervo vago di sinistra, e la successiva messa a punto di un adeguato protocollo di stimolazione.

Concettualmente, la tecnica si basa sull'azione "soppressiva" dell'attività parossistica e sul blocco della sua diffusione a distanza, svolta dalle afferenze vagali attraverso le proiezioni bilaterali ascendenti dal nucleo del tratto solitario alle regioni ipotalamo-amigdaloidee e cingolate.

L'effetto della stimolazione vagale in tali aree si esprime anche attraverso un'attivazione di proto-oncogeni (c-fos) (Naritoku et al., 1995), capaci di indurre neuroprotezione e fenomeni di tolleranza per innalzamento della soglia epilettogena. Il risultati finora ottenuti dimostrano che un terzo circa dei soggetti farmacoresistenti ottiene una riduzione di incidenza delle crisi di almeno il 50% ed un altro terzo fra il 30 e 50%, mentre nel rimanente terzo i risultati sono modesti o nulli (Hadforth et al., 1998, Vonck et al., 1999).

Terapia delle crisi febbrili

Le convulsioni febbrili richiedono un trattamento particolare che si propone un triplice obiettivo: 1) limitare la durata della crisi in atto, per ridurre il rischio di danno cerebrale; 2) prevenire la comparsa delle convulsioni evitando la comparsa di febbre e 3) impedire la ricorrenza delle crisi mediante profilassi intermittente o cronica.

Nella maggior parte dei casi il pediatra o neuropediatra entrano in scena quando la situazione si è ormai risolta spontaneamente, e non richiede alcun intervento immediato, a parte il trattamento dello stato febbrile.

Se al contrario le convulsioni si protraggono per vari minuti, è indispensabile somministrare un AED ad azione rapida, come ad esempio il diazepam per via rettale (0,30-0,50 mg/kg); se le convulsioni persistono è necessario il ricovero presso un reparto di terapia intensiva, per fronteggiare adeguatamente eventuali complicanze cardio-respiratorie e prevenire possibili danni cerebrali derivanti dal protrarsi delle crisi.

Dopo il primo episodio occorre predisporre una opportuna profilassi per impedire eventuali ricadute.

Esistono attualmente due diverse strategie: la prima, intermittente ed a breve termine, da utilizzare unicamente qualora si verifichi un nuovo episodio febbrile; la seconda, a lungo termine, da realizzare anche indipendentemente dall'occorrenza di nuovi episodi febbrili.

Profilassi intermittente – Questa strategia presuppone, ovviamente, che i congiunti siano in grado di rilevare prontamente un eventuale rialzo termico, essendo un intervento tardivo praticamente inefficace. In particolare, non appena si riscontra un rialzo termico, si deve somministrare un antipiretico (solitamente il paracetamolo) per mantenere la T° al di sotto dei 38°C, eventualmente utilizzando anche la borsa di ghiaccio o spugnature fredde. Se la febbre non scende al di sotto di 38,5°C, si somministra diazepam per via rettale (0,5 mg/kg-1 ogni 12 h per un massimo di 4 somministrazioni; via orale: EN gtt 0,1%, 0,33 mg/ ogni 8 h per 48 h). In tal modo è possibile ridurre del 75% il rischio di possibili crisi. Se nonostante questi provvedimenti insorgono nuovamente convulsioni, si rende indispensabile il ricovero d'emergenza presso un reparto di Terapia Intensiva, ed eventualmente trattare il piccolo paziente con AED iv.

Profilassi cronica – Va considerata per quella ristretta minoranza di casi in cui il rischio di recidive è particolarmente elevato. Si basa sulla somministrazione quotidiana e continuativa di fenobarbital o di valproato a dosi tali da garantire una concentrazione plasmatica non inferiore a 15 µg/ml nel primo caso e a 40 µg/ml nel secondo.

Il limite di questa scelta è rappresentato dalla possibile insorgenza di importanti effetti avversi. La somministrazione continuativa di fenobarbital durante i primi anni di vita può determinare, infatti, la comparsa di turbe del comportamento tali da richiedere la sospensione del farmaco nel 50% circa dei soggetti. In tal caso si potrà fare ricorso al valproato che, sia pure eccezionalmente, può provocare insufficienza epatica.

Al momento non sembrerebbero esistere altre alternative, considerato che sia la fenitoina che la carbamazepina si sono rivelate inadatte.

Tenuto conto dell'entità dei possibili effetti collaterali derivanti da un trattamento continuativo con AED, è indispensabile che questa scelta sia accuratamente discussa con i genitori. In ogni caso va ricordato che la profilassi antiepilettica, sia essa cronica o intermittente, dovrà essere protratta fino all'età di 4 anni.

Terapia degli stati di male

Gli stati epilettici (SE), specie generalizzati tonico-clonici, costituiscono una gravissima emergenza neurologica che richiede l'immediato ricovero presso Reparti di Rianimazione e Terapia Intensiva. Poiché l'efficacia del trattamento farmacologico è tanto maggiore quanto più precocemente effettuata, il fattore tempo è cruciale e bisogneebbe possibilmente intervenire già in fase di primo soccorso e trasporto in ambulanza.

Esistono vari algoritmi basati sulla somministrazione i.v. sequenziale di un primo AED, ed in caso di insuccesso o ripresa del SE di un secondo e un terzo. La scelta dei farmaci si basa, oltre che su linee-guida, anche sulla situazione di ogni caso e sull'esperienza del rianimatore. In linea di massima la terapia si conforma allo schema della Fig. 13.

Non appena possibile, è necessario provvedere al sostegno delle funzioni vitali (misure ABC), alla somministrazione di ossigeno intranasale, garantire un accesso venoso (eventualmente da sostituire con un profondo mediante catetere nella vena cava superiore) ed effettuare ossimetria, ECG, glicemia, eventuale emogasanalisi, emocromo, ionogramma, creatininemia, CKemia.

È indispensabile inizialmente escludere che l'efficacia degli AED che si è in procinto di somministrare possa essere anche drammaticamente ridotta nelle seguenti condizioni, da identificare e correggere:

- coma ipoglicemico (infusione di soluzione glucosata ipertonica);
- eclampsia gravidica (infusione di sali di magnesio), ipocalcemia grave ed iponatriemia (da correggere rispettivamente con sali di calcio e di sodio);
- grave ipovitaminosi B1 (sindrome di Wernicke-Korsakoff: tiamina 100 mg i.m.);
- grave ipovitaminosi B6 (da uso continuativo di Isoniazide: piridossina 100 mg i.v.);

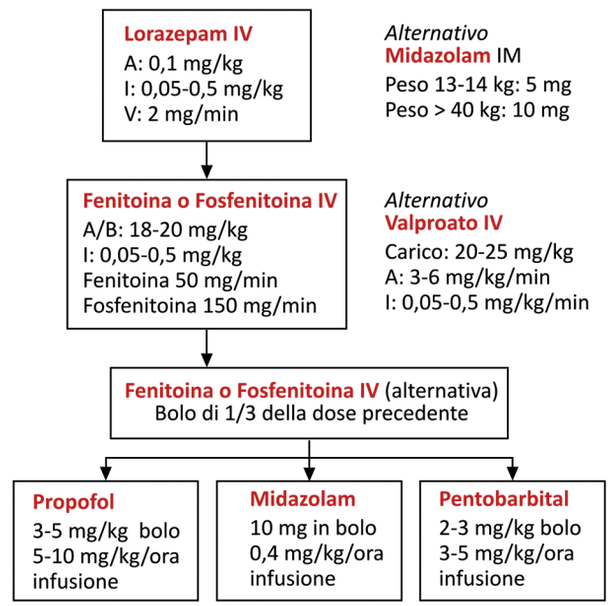


Fig. 13. Algoritmo per la terapia con AED degli stati epilettici (SE). IV= intravena; A= adulti; I= infanzia.

– intossicazione da convulsivanti (esteri organo-fosforici: atropina solfato, 1 mg i.v.), betalattamine/fluorochinoni a dosi eccessive.

Altre misure immediate contemplano la somministrazione di atropina (0,5 mg i.m. in caso di bradicardia), l'intubazione endotracheale con ventilazione meccanica, ed un controllo inotropo o vasopressorio se necessario. Indispensabile è il monitoraggio continuo dell'EEG ed ECG prolungato anche dopo la cessazione del SE, poiché può permanere uno stato confusionale alternante causato da un SE non convulsivo subentrato nel frattempo, da trattare con BDZ (lorazepam i.v.). Nelle fasi post-critiche, il quadro EEG è solitamente più o meno alterato per la presenza di alterazioni lente associate a scariche parossistiche intercritiche, ma tende progressivamente a migliorare nei giorni successivi.

Negli SE farmacoresistenti è richiesta un'anestesia generale i.v. (propofol, midazolam, tiopentale o pentobarbital), ma in casi di porfiria, ove questi farmaci sono assolutamente controindicati, sono usati anestetici volatili (isoflurano), con curarizzazione e ventilazione meccanica per impedire l'aggravamento dell'acidosi lattica e prevenire una eventuale rabdomiolisi/ipertermia da sforzo, comportante un alto rischio di mioglobinuria con tubulonefropatia acuta.

In queste situazioni, poiché la forzata soppressione delle manifestazioni motorie dello SE tonico-clonico non attesta minimamente la sua fine "elettrica", è fondamentale il monitoraggio EEG continuo.

Il rischio di lesioni cerebrali permanenti o esito infausto inizia ad aumentare progressivamente quando un SE generalizzato tonico-clonico si protrae ininterrottamente per oltre un'ora e mezza senz'alcun tipo di neuroprotezione.

Altri provvedimenti terapeutici - Gravi alterazioni nel corso di un SE convulsivo possono riguardare la funzione respiratoria, la pressione arteriosa, la funzione cardiaca, la temperatura corporea, la glicemia, il pH del sangue e il bilancio idroelettrolitico; a parte, infine, va considerata la possibile insorgenza di un edema cerebrale.

Tre sono i fattori responsabili delle alterazioni della funzione respiratoria e precisamente, l'effetto meccanico provocato dalle convulsioni sulla dinamica respiratoria, l'alterazione funzionale dei centri respiratori del tronco encefalico e il coinvolgimento del SNA, cui conseguono aumento delle secrezioni bronchiali, broncospasmo, etc. Tutto questo può sommarsi all'effetto deprimente sulla funzione respiratoria provocato dall'impiego di AED ad alte dosi.

Ciò giustifica l'intubazione endotracheale, specie se il trattamento prevede la l'infusione continua di Lorazepam e la somministrazione di barbiturici ad alte dosi.

Il monitoraggio della pressione arteriosa diventa cruciale allorché (come spesso accade dopo le prime 2-3 crisi di uno SE convulsivo) si verifica la perdita dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale, rendendo l'afflusso di sangue al cervello completamente dipendente dai valori della pressione arteriosa.

Un progressivo calo di quest'ultima può avverarsi nella seconda fase del SE tonico-clonico (durante la prima fase, al contrario, la pressione arteriosa aumenta), fino ad un vero e proprio stato di shock per cui può rendersi necessaria una infusione controllata di dopamina iv.

Da non trascurare, inoltre, l'eventualità che nel SE convulsivo compaiano aritmie cardiache tali da richiedere un trattamento farmacologico specifico, e la temperatura corporea salga eccessivamente, provocando un ulteriore aumento del metabolismo cerebrale ed un conseguente aggravamento.

Nel corso della fase precoce de SE convulsivo si verifica una marcata iperglicemia, mentre nella fase più tardiva si osserva l'evento opposto, per cui può essere giustificato il ricorso ad una infusione di glucosio al 10%, in quanto concentrazioni inferiori potrebbero favorire l'insorgenza di edema cerebrale.

La diminuzione del pH ematico dipende anzitutto dalla iperproduzione di acido lattico e, in minor misura, dall'acidosi respiratoria, per cui è necessario un trattamento con soluzioni tampone, il cui dosaggio dovrà essere particolarmente prudente sotto curarizzazione, pena l'insorgenza di una alcalosi.

Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico sono tutt'altro che rare a causa della frequente occorrenza di ipertermia con eccessiva sudorazione, senza contare l'effetto delle alterazioni dell'equilibrio acido-base e della prolungata attività motoria. Fra le eventualità più temibili vanno segnalate l'ipernatriemia e soprattutto la iperkaliemia, che devono essere rapidamente corrette per evitare l'insorgenza o l'aggravamento di aritmie cardiache (tutt'altro che rare, specie sotto trattamento con fenitoina o fosfenitoina i.v.) ed un peggioramento dello stato di ipereccitabilità già presente nel SNC.

L'insorgenza di un edema cerebrale da danno della barriera può verificarsi qualora lo stato convulsivo si prolunghi per ore o giorni, sia esso generalizzato o parziale (Amato et al., 2001). A questo riguardo, anche se non esistono specifiche indicazioni per un trattamento antiedemigeno, l'impiego di furosemide o idroclorotiazide potrebbe essere complessivamente utile, essendo questi natriuretici dotati anche di attività anticonvulsivante (Hesdorffer et al., 2001).

Gli stati epilettici non convulsivi, generalizzati o parziali, comportano alterazioni metaboliche e cardiocircolatorie assai meno importanti di quelle descritte.

Tuttavia, anche in assenza di convulsioni, il protrarsi dell'attività parossistica può produrre l'insorgenza

di alterazioni cellulari irreversibili con danno cerebrale persistente, specie nei casi di SE generalizzati non convulsivi, rendendo necessario un rapido intervento farmacologico da effettuare con modalità analoghe a quelle descritte per le forme convulsive.

AED e rischio teratogeno

È noto che gli AED (come moltissimi altri farmaci), qualora siano somministrati nel 1° trimestre di gravidanza, possono comportare un certo rischio di embriopatie responsabili di malformazioni fetali più o meno gravi.

La quantificazione degli innumerevoli parametri concorrenti a costituire questo rischio è rimasta per molto tempo approssimativa, in mancanza di studi epidemiologici prospettici accuratamente progettati e svolti su campioni sufficientemente rappresentativi (Battino, 2001). Ciò ha comportato, come inevitabile conseguenza, una diffidenza diffusa verso gli AED, o comunque un rapporto non sereno, soprattutto da parte ostetrica, che per molto tempo ha ritenuto i barbiturici (PB, PRM) come gli AED più sicuri.

Attualmente le conoscenze sulla potenziale teratogenicità degli AED sono state ampliate da studi accurati, ai quali è bene riferirsi direttamente.

Uno studio italiano prospettico su 517 neonati nati da madri trattate con AED ha dimostrato che l'incidenza globale di malformazioni è pari al 9,7%, di cui un 5,3% costituito da forme strutturalmente gravi, un 2,2% da forme minori, un 1,8% da deformità ed uno 0,4% da forme cromosomiche o genetiche (Canger et al., 1999).

Tali dati hanno trovato conferma in un analogo e più vasto studio su 983 neonati (giapponesi, italiani e canadesi) nati da madri in terapia con AED o da madri non esposte a farmaci (Kaneko et al., 1999), dal quale è emerso che l'incidenza globale di malformazioni congenite sale dal 3,1% della popolazione non esposta al 9% nella popolazione esposta ad AED.

L'incidenza di malformazioni relative all'assunzione di singoli AED in monoterapia è risultata in ordine decrescente: primidone (14,3%); valproato (11.1%); fenitoina (9,1%); carbamazepina (5,7%); fenobarbital (5,1%).

Circa il valproato, sia la dose quotidiana che i relativi tassi plasmatici sono risultati positivamente correlati con l'incidenza di malformazioni, e ciò ha finalmente permesso di identificare soglie critiche di dosaggio quotidiano e tasso plasmatico da non oltrepassare qualora il farmaco sia strettamente indispensabile, rispettivamente 600 mg p.o./die e 70 µg/ml. Lo stesso studio è servito anche a dimostrare che l'incidenza di malformazioni cresce in caso di politerapia, in rapporto sia al numero degli AED che alla dose globale di AED quotidianamente assunti. In particolare, è stato osservato che specifiche combinazioni come VPA+CBZ o PHT+PRM+PB si associano ad una più alta incidenza di malformazioni congenite. Fra gli altri fattori di rischio presi in considerazione nello stesso studio, l'unico dato significativamente correlato con l'incidenza di malformazioni è la presenza di malformazioni in fratelli nati dagli stessi genitori.

Nell'insieme, questo due studi indicano che: 1) l'aumentata incidenza di malformazioni congenite è causata principalmente dagli AED; 2) il rischio in eccesso di malformazioni può essere minimizzato (o eliminato) adottando appropriati regimi terapeutici ed evitando politerapie, e limitatamente al valproato, cercando di non oltrepassare le soglie consigliate.

Circa il VPA assunto a pieno dosaggio nel 1° trimestre, oltre alla sindrome fetale da valproato, caratterizzata da spina bifida, malformazioni ed anomalie facciali e d'altro tipo, va ricordato anche un quadro che si manifesta più tardivamente con microcefalia e disabilità cognitivo-comportamentali di grado variabile.

Anche se mancano ancora dati precisi per gli AED di 2° e 3° generazione, per analogia questo principio dovrebbe valere egualmente, utilizzandoli, qualora non se ne possa fare a meno, solo in monoterapia ed a dosi minime efficaci.

Un largo studio di confronto fra neonati di madri esposte ad AED e neonati di madri con o senza epilessia non esposte ad AED (Holmes et al., 2001) ha confermato che solo nel gruppo esposto ad AED il rischio di embriopatia (causa di malformazioni gravi, ipoplasia facciale e delle dita, microcefalia, microsomia) aumenta del 2,8% per 1 solo AED, e sale al 4,2% per 2 o più AED, mentre rimane invariato nel gruppo di casi con antecedenti epilettici ma non esposti ad AED.

Oltre a confermare la teratogenicità degli AED, lo studio contribuisce ulteriormente a sfatare la leggenda che l'epilessia di per sé (come processo o attraverso le crisi) possa favorire l'instaurarsi di malformazioni fetali.

Circa le altre misure di prevenzione da attuare, è particolarmente importante che medico e portatrice di epilessia affrontino assieme sia le tematiche riguardanti i rischi teratogeni connessi all'esposizione agli AED, sia le decisioni da assumere al riguardo, che riguardano l'opportunità di:

1. programmare con adeguato anticipo una gravidanza (evitando cioè gravidanze impreviste);
2. verificare la possibilità di sospendere o ridurre gradualmente l'AED assunto e nelle politerapie ridurre cautamente il numero di AED, iniziando da quelli gravati da maggior rischio teratogeno;

3. aderire strettamente alle prescrizioni (evitando così variazioni di dose o associazione con altri farmaci potenzialmente teratogeni), e soprattutto, non sospendere spontaneamente la terapia dopo il 1° trimestre nell'ottica errata di evitare rischi per il feto;
4. controllare periodicamente il tasso farmacologico plasmatico (specie nel 1° trimestre);
5. assumere ininterrottamente acido folico (Vit. Bc) 5 mg p.o./die a partire da 1-3 mesi prima del concepimento fino al termine della gravidanza. L'ac. folico è un coenzima indispensabile per il trasferimento di molecole monocarboniose necessario per la sintesi del DNA, e la sua disponibilità è considerata di importanza fondamentale per ridurre grandemente il rischio di embriopatia da AED indipendentemente dal tipo di AED usato, a patto che la sua assunzione si continuativa e a dosi piene prima del momento della fecondazione;
6. attuare, nell'ultimo mese di gravidanza, un'adeguata integrazione di Vit K e sali di magnesio (rivelatisi utili nel ridurre un eventuale rischio iposso-ischemico fetale da alterato scambio placentare, ed anche dotati di proprietà anti-eclamptiche).
7. verificare sempre la possibilità di un allattamento al seno, nella maggior parte dei casi considerato sicuro, prima di sostituirlo con quello artificiale.

EPILESSIA NELLA DONNA

L'insorgenza di crisi epilettiche nella donna può essere legata a particolari condizioni funzionali come il ciclo mestruale, la fertilità, la contraccezione, la gravidanza con i relativi rischi per il feto, il parto e il periodo dell'allattamento.

Non esiste la certezza che il menarca possa scatenare l'inizio della sintomatologia epilettica, ma è indubbio che in alcune donne gli attacchi si verificano solo nei giorni che precedono immediatamente la mestruazione o durante la mestruazione, condizione nota come epilessia catameniale. Ciò avviene, tuttavia, solo in una piccola minoranza, meno del 5% dei casi, ove è possibile effettuare un trattamento preventivo tattico, basato sulla somministrazione di clobazam nei 3-4 giorni prima e dopo le mestruazioni, o un prodotto progestinico, considerando la sua trasformazione astrocitaia in neurosteroidi a potente azione GABAergica.

Nelle donne in trattamento con AED (specie fenitoina e carbamazepina), l'efficacia dei contraccettivi orali è sensibilmente ridotta, per cui è opportuno un adeguato aumento del dosaggio degli estrogeni o una diversa strategia anticoncezionale; oppure la sostituzione con altri AED che non comportino un aumentato rischio di gravidanze non programmate.

Le strategie terapeutiche da adottare in vista di una futura gravidanza variano in base alla situazione:

1. se la donna è libera da crisi da almeno 2 anni e non è portatrice di lesioni cerebrali, si può gradualmente ridurre o anche sospendere la terapia prima di programmare una gravidanza, e se non si dovessero verificare nuove crisi, questa sarebbe la situazione ideale, in realtà non del tutto infrequente;
2. se la terapia è indispensabile per un adeguato controllo delle crisi, e ciò nondimeno la gravidanza è desiderata, è da preferirsi la monoterapia, con aggiustamento delle dosi nel corso della gestazione;
3. l'inizio di una gravidanza non programmata in presenza di AED richiede immediata copertura con ac. folico a dosi piene valutando molto rapidamente se modificare o meno la terapia, poiché l'azione teratogena si esplica entro le prime otto settimane di gestazione.

Nelle donne con epilessia la gravidanza comporta sempre un certo margine di rischio, e non solo per il nascituro, ma soprattutto per l'aumento della frequenza delle crisi nel 25-33% dei casi.

Tale eventualità non è purtroppo prevedibile, neanche facendo riferimento ad eventuali gravidanze precedenti.

I rischi connessi all'aumento di frequenza delle crisi dipendono anche dalla loro tipologia. Le crisi generalizzate tonico-cloniche comportano un rischio maggiore, ai fini dell'incolumità della gestante e del feto, rispetto alle crisi focali o non convulsive, e se dovessero ripresentarsi dopo il 3° mese, la terapia preesistente, spesso effettuata a dosi ridotte, può all'occorrenza essere potenziata.

L'aumento di frequenza delle crisi dipende quasi sempre dal progressivo calo dei tassi plasmatici degli AED che si verifica con l'avanzare della gravidanza, a meno che la gestante non abbia operato un'autoriduzione degli AED. La diminuzione dei tassi viene abitualmente imputata ad un aumento del volume plasmatico, ma non è improbabile che il fenomeno dipenda, in qualche misura, anche da un aumento della clearance degli AED o di alcuni di essi.

In ogni caso, data la scarsa prevedibilità delle modificazioni dei tassi in corso di gravidanza, è opportuno un loro frequente controllo e, possibilmente, il loro mantenimento entro i limiti ottimali.

Tutti gli AED attualmente in uso sono in grado di attraversare la placenta ed entrare nel circolo fetale. Ciò può spiegare, almeno in parte, l'aumentata frequenza di malformazioni congenite nei bambini nati da madri con epilessia, circa il triplo rispetto alla popolazione generale.

Tale rischio è maggiore se i farmaci vengono somministrati in politerapia, anzichè in monoterapia.

A controbilanciare l'insieme di questi rilievi, sta il fatto che oltre il 90% delle donne curate con AED durante la gravidanza partorisce felicemente bambini sani e privi di malformazioni.

Fra gli inconvenienti cui può andare incontro il neonato va ricordata la tendenza al sanguinamento, conseguente alla riduzione dei livelli dei fattori di coagulazione vitamina K dipendenti, evento che può essere evitato somministrando vitamina K sia alla madre, a partire dalla 36° settimana di gestazione, che al neonato, subito dopo la nascita.

L'assunzione di fenobarbital in corso di gravidanza può comportare nel neonato una certa sedazione con ipotonia muscolare e incapacità di attaccarsi al seno, analogamente a quanto può avvenire in seguito a somministrazione di PB quale induttore enzimatico per contrastare una grave iperbilirubinemia del neonato; per contro, nel neonato nutrito artificialmente va considerata la rara eventualità di una sindrome da astinenza con tremore e agitazione.

Poichè tutti gli AED vengono secreti nel latte, sia pure in concentrazione minore rispetto a quella plasmatica materna, la decisione se alternare l'allattamento al seno all'allattamento artificiale per evitare una sedazione del neonato, oppure passare a quest'ultimo, va decisa dal pediatra caso per caso.

DISTURBI PSICHICI IN CORSO DI EPILESSIA

È un tema noto fin da Ippocrate, il primo ad avere notato correlazioni fra "epilessia" e "melancolia", suggerendo la depressione aumenti il rischio di sviluppare epilessia e viceversa. In effetti, i disturbi depressivi costituiscono il motivo più frequente di comorbidità nelle persone con epilessia, con una prevalenza *lifetime* del 30-35%, superiore a quella della popolazione generale, ed ancora maggiore nei soggetti con scarso controllo delle crisi. La relazione fra epilessia e disturbi depressivi è piuttosto complessa e bidirezionale, poiché se da un lato l'epilessia comporta un aumentato rischio di depressione, dall'altro la depressione primaria comporta un aumentato rischio di epilessia.

A questo proposito va ricordato il fenomeno della "normalizzazione forzata" che si riferisce ad una improvvisa scomparsa delle crisi e delle alterazioni EEG intercritiche in un soggetto con epilessia farmacoresistente, accompagnata dall'insergenza di un quadro di depressione maggiore o francamente psicotico (Landolt, 1953), successivamente studiato anche in fase post-operatoria e ridenominato "psicopatologia alternante" (Savard et al., 1998).

Sebbene il fenomeno sia stato più spesso identificato durante un episodio psicotico, gli episodi depressivi sono più frequenti ma spesso passano inosservati o non adeguatamente curati.

La remissione o miglioramento della sintomatologia psichiatrica fa seguito alla ricomparsa delle crisi epilettiche, anche se talvolta può risultare efficace un trattamento sintomatico antidepressivo.

A questo proposito, mentre i farmaci triciclici (ad es. l'imipramina) hanno un'intrinseca azione pro-convulsivante e sono controindicati, alcuni SSRI come la fluoxetina in associazione ad AED si sono dimostrati doppiamente utili, non solo per controllare la sintomatologia depressiva, ma anche nel ridurre del 30% la frequenza delle crisi (Favale et al., 1995).

Di particolare rilevanza è il problema intercorrente fra epilessia, AED e suicidio o ideazione suicidiaria, sollevato in USA dalla FDA (2008), recepito anche in Europa, con la raccomandazione ai medici di informare adeguatamente il proprio assistito sul rischio di comportamento o ideazione suicidiari connesso all'uso di 11 differenti AED (0,43%), raddoppiato rispetto ai controlli (0,24%), valutabile mediante apposite scale (Hersdorffer et al., 2013).

Circa l'allarmismo suscitato, confermato da studi metanalitici, un vasto studio di coorte mirato a valutare gli effetti degli AED più usati ha dimostrato che i barbiturici, gli AED convenzionali (CBZ, VPA, PHT, ETS, AZM) ed alcuni nuovi AED (OXC, LTG, GBP, PGB) comportano un rischio pari a quello della popolazione generale, mentre altri nuovi AED (LEV, TGB, TPM, VGB) comportano un rischio aumentato 3 volte (Andershon et al., 2010). In particolare, l'AED più indiziato appare il LEV.

La comorbidità psichiatrica o l'aumentato rischio di epilessia non si limitano alla depressione, ma includono anche altre manifestazioni psicopatologiche di rilevo, quali il disturbo da iperattività con deficit dell'attenzione, il disturbo bipolare ed i disturbi di tipo schizofrenico.

I particolari tratti di personalità attribuiti in passato all'epilessia temporale (vischiosità, ossessività, iperreligiosità e ipergrafia, Waxman e Geschwind, 1974), sono molto discutibili.

Infatti, ove la casistica venga depurata dalle problematiche psicologiche, peraltro non infrequenti, e dalle psicosi intercritiche precedentemente descritte, i test mentali e di personalità non evidenziano significative differenze fra i soggetti con epilessia ed il resto della popolazione, escludendo ovviamente i soggetti portatori di disabilità cognitiva datanti da epoca infantile.

Piuttosto, va valutato il ruolo dell'adattamento non sempre agevole al disagio psicologico connesso non

solo al tipo di crisi ed alle loro possibili ripercussioni sociali, ma anche alla loro imprevedibilità, di fronte alla quale l'individuo si sente completamente indifeso, sviluppando la tendenza a celare il proprio disturbo e ad isolarsi. Si aggiungono le preoccupazioni derivanti da limitazioni delle possibili attività lavorative, specie se si tratta di crisi con alterazioni della coscienza.

Poiché tutti i gli AED, specie quelli tradizionali (in ordine descrescente PB, PHT, VP, CBZ) tendono a ridurre le performance cognitive, si profila il rischio di una perdita di fiducia nelle proprie capacità ad affrontare le problematiche quotidiane connesse al lavoro ed agli impegni famigliari.

Per tale motivo è molto importante che oltre alla gestione del disturbo epilettico attraverso una ottimizzazione della terapia, siano contemporaneamente valutati globalmente anche gli altri aspetti riguardanti la qualità complessiva della vita, offrendo anche supporto psicoterapeutico qualora ve ne fosse necessità.

PROBLEMI SOCIALI

Tradizionalmente la società tende ad escludere chi è affetto da epilessia da ambiti più o meno vasti della vita pubblica, per un atteggiamento pregiudiziale che non tiene conto del fatto che, a seconda della tipologia e della frequenza delle crisi, le possibilità di intregrazione sociale di molte persone con epilessia sono praticamente sovrapponibili a quelle della popolazione normale.

Normative assistenziali, invalidità civile e lavoro – Nel 1966 il riconoscimento dell'epilessia quale malattia sociale ha portato alla costituzione di appositi "Centri per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia" presso le principali strutture ospedaliere di riferimento Regionale, e dal 1989, le persone con epilessia diagnosticata e certificata su appositi registri sono esonerati dal pagamento del ticket sugli AED e sulle prestazioni diagnostiche correlate (ad es. controllo dei tassi plasmatici degli AED, EEG, etc.).

Il riconoscimento dell'invalidità civile è previsto dal DM G.U 43 del 5/2/1992 in proporzione al tipo di epilessia ed alla frequenza delle crisi: se questa risulta ≥ 46%, è contemplata l'iscrizione a liste di collocamento nell'ambito delle categorie protette, mentre se l'invalidità è pari al 100%, oltre alla pensione di invalidità può essere assegnata in determinate situazioni anche un'indennità di accompagnamento.

La Legge n. 68 del 13/3/1999 sull'inserimento occupazionale dei disabili prevede un inserimento mirato, o consensuale, per favorire un'integrazione lavorativa personalizzata, poiché l'epilessia di per sé non impedisce lo svolgimento di un normale lavoro, anche se quelli a rischio sono controindicati, specie in presenza di crisi abbastanza frequenti non ben controllate dai farmaci.

Le normative al riguardo, tuttavia sono tuttora scarsamente applicate, al punto che la discriminazione maggiore nei confronti delle persone epilettiche avviene proprio nel mondo lavorativo ove il tasso di disoccupazione dei soggetti con epilessia è più alto rispetto alla popolazione generale.

Il problema riguarda soprattutto l'atteggiamento del datore di lavoro, soprattutto se privato e con pochi dipendenti, che spesso spinge il richiedente (o già dipendente) a nascondere il proprio problema ed a svolgere attività inadatte e pericolose per sé e gli altri (macchine utensili, edilizia, trasporti, etc.).

Scuola - Le problematiche fra scuola dell'obbligo ed epilessia riguardano sia le forme che tipicamente esordiscono nel periodo dell'età scolare e la cui identificazione può avvenire in ambito scolastico (come ad es. le assenze tipiche), sia quelle già identificate ed in cura con AED, sia infine i rapporti fra i ragazzi con epilessia e gli altri compagni.

Nel primo caso, l'educazione degli insegnanti sul tema specifico è essenziale per segnalare in maniera adeguata ai famigliari (ed eventualmente al medico scolastico) ogni motivato sospetto, in modo da evitare sia falsi allarmismi che ritardi diagnostici.

Lo stesso vale per gli altri due casi, qualora si notino problematiche discognitive connesse all'assunzione di AED, riguardanti le funzioni attentivo-mnesiche e le capacità di concentrazione ed impegno, e/o atteggiamenti discriminatori preconcetti da parte di alcuni compagni tendenti ad emarginare quello con epilessia, specie se ha presentato una o più crisi durante l'orario delle lezioni, ciò che non è del tutto infrequente, specie se le crisi non sono soddisfacentemente controllate (fino al 20% dei casi).

L'importanza che gli insegnanti siano opportunamente informati è quindi cruciale, sia per ridimensionare timori e pregiudizi, sia perché sappiano come comportarsi di fronte ad una crisi che insorga durante le lezioni. Se l'insegnante è informato ed il controllo terapeutico è soddisfacente, ciò viene a far parte del segreto professionale e del diritto alla riservatezza del bambino e dei suoi famigliari.

Arruolamento nelle Forze Armate - La diagnosi di epilessia impedisce l'arruolamento, tranne in Polizia, ove è previsto l'inserimento di soggetti con epilessia in ruoli da ufficio, mentre per l'Aereonautica ed altri corpi speciali è anche richiesta la normalità del reperto EEG, poiché il rilievo di alterazioni anche del tutto aspecifiche preclude l'arruolamento.

Patente di guida - L'ordinamento attuale, conforme al DM GU 301 27 dicembre 2010 in accordo alla Diret-

tiva UE 113/09 sulle normative riguardanti l' idoneità alla guida per persone affette da epilessia, ed al successivo DL 18 aprile 2011, n. 59 (G.U. n. 99, 30 aprile 2011) riduce da due anni ad uno il periodo di libertà da crisi necessario per la guida ad uso privato e riconosce situazioni differenziate che permettono la guida dopo periodi di tempo inferiori o addirittura senza proibizioni di sorta (v. sito AICE, www.aice-epilessia.it/images/documenti/DLgs18042011_n1__59.pdf).

È questo il caso, ad esempio, di persone con sole crisi notturne, con crisi non accompagnate a perdita di coscienza o con crisi provocate da danni acuti del SNC senza tendenza a ripresentarsi. Inoltre, chi presenti crisi in corso di sospensione del trattamento su indicazione del neurologo può tornare alla guida dopo tre mesi se accetta di riassumere il trattamento.

Altra importante novità è il riconoscimento della guarigione in coloro che non lamentano crisi da almeno 10 anni e non sono più in trattamento. Infine, per coloro che sono liberi da crisi da almeno 5 anni, le apposite commissioni mediche locali possono riconoscere periodi di idoneità superiori agli attuali due anni.

Sport - Lo sport non agonistico non è controindicato per principio per chi è portatore di un'epilessia, a meno che non faccia parte di sindromi neurologiche di per sé limitanti ed incompatibili. Va ricordato che la lattacidosi connessa all'esercizio fisico compensa ampiamente l'alcalosi respiratoria connessa all'aumentata ventilazione polmonare sotto sforzo, e non costituisce un fattore facilitante le crisi come l'iperpnea a riposo, che fa parte delle tecniche di attivazione EEG.

Tassativamente sconsigliabili sono gli sport amatoriali di per sé rischiosi (alpinismo, paracadutismo, pugilato, *windsurf, diving,* ciclismo, etc.), mentre altri come il nuoto, lo sci e l'equitazione meritano cautela ed adeguata sorveglianza, preferendo possibilmente ad essi gli sport di gruppo.

Mancano invece disposizioni del CONI/Comitato olimpico su epilessia e sport agonistico, anche se la relativa diagnosi o la presenza di alterazioni EEG precludono in genere il rilascio dell'idoneità sportiva da parte delle Autorità competenti (ad es., la Federazione Motociclistica Italiana nega esplicitamente la licenza).

Donazione di sangue – In Italia le persone con epilessia non sono autorizzate a donare il sangue per due discutibili motivi: 1) la presenza di AED nel plasma, nonostante il sangue per trasfusione provenga da vari donatori di cui al massimo, solo uno potrebbe essere in trattamento con AED e quindi le concentrazioni degli AED eventualmente presenti sarebbero comunque trascurabili, e 2) la possibilità che durante la donazione si verifichi una crisi epilettica, quando il rischio dovrebbe semmai riguardare l'occorrenza di un possibile episodio sincopale.

Qualora la donazione fosse ammessa, per ridurre al minimo il rischio di una crisi durante il prelievo basterebbe preferire i soggetti che ne sono liberi da almeno due anni, lo stesso periodo di tempo che si richiede per l'autorizzazione al conseguimento della patente o al suo rinnovo.

Ordinazione sacerdotale- Fino al 1993 il Diritto Canonico escludeva le persone affette da epilessia dal sacerdozio. L'attuale legislazione preclude il sacerdozio solo a coloro che sono affetti da "qualche forma di pazzia o da altra infermità psichica" mentre, a differenza della normativa precedente, non menziona più "coloro che sono o sono stati epilettici".

Riferimenti bibliografici

Amato, C., Elia, M., Musumeci, S. A., et al. (2001). Transient MRI abnormalities associated with partial status epilepticus: a case report. Eur J Radiol, 38(1), 50-54.

Andersohn, F., Schade, R., Willich, S. N., et al. (2010). Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. Neurology, 75(4), 335-340.

Auer, R. N., & Siesjö, B. K. (1988). Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. Ann Neurol, 24(6), 699-707.

Avanzini, G., & Canger, R. (2002). Libro Bianco sull'Epilessia in Europa. Boll. LICE, 115, 27.

Ayala, G. F. (1983). The paroxysmal depolarizing shift. Prog Clin Biol Res, 124, 15-21.

Battino, D. (2001). Assessment of teratogenic risk. Epilepsy Res, 45(1-3), 171-173; discussion 175-176.

Ben-Ari, Y., Aniksztejn, L., & Bregestovski, P. (1992). Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. Trends Neurosci, 15(9), 333-339.

Benuzzi, F., Mirandola, L., Pugnaghi, M., et al. (2012). Increased cortical BOLD signal anticipates generalized spike and wave discharges in adolescents and adults with idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, 53(4), 622-630.

Berg, A. T. (1992). Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology. Paediatr Perinat Epidemiol, 6(2), 145-152.

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia, 51(4), 676-685.

Berg, A. T., & Millichap, J. J. (2013). The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. Continuum (Minneap Minn), 19(3 Epilepsy), 571-597.

Berg, A. T., & Shinnar, S. (1997). Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. J Clin Neurophysiol, 14(2), 102-110.

Berg, A. T., Shinnar, S., Hauser, W. A., et al. (1990). Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. J Pediatr, 116(3), 329-337.

Berkovic, S. F. (1998). Aggravation of generalized epilepsies. Epilepsia, 39(Suppl 3), S11-14.

Browne, T. R., & Holmes, G. L. (2001). Epilepsy. N Engl J Med, 344(15), 1145-1151.

Canger, R., Battino, D., Canevini, M. P., et al. (1999). Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia, 40(9), 1231-1236.

Cesnik, E., Pedelini, F., Faggioli, R., et al. (2013). Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy. Neurol Sci, 34(12), 2167-2172.

Christensen, J., & Sidenius, P. (2012). Epidemiology of epilepsy in adults: implementing the ILAE classification and terminology into population-based epidemiologic studies. Epilepsia, 53 Suppl 2, 14-17.

Clasadonte, J., & Haydon, P. G. (2012). Astrocytes and Epilepsy. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen & A. V. Delgado-Escueta (Eds.), Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (4th ed ed., Eds). New York: Oxford University Press.

Cocito, L., & Primavera, A. (1998). Vigabatrin aggravates absences and absence status. Neurology, 51(5), 1519-1520.

Compston, A. (2011). Brain. Editorial. Brain, 134(Pt 10), 2791-2794.

Csordás, A., Mazlo, M., & Gallyas, F. (2003). Recovery versus death of "dark" (compacted) neurons in non-impaired parenchymal environment: light and electron microscopic observations. Acta Neuropathol, 106(1), 37-49.

Czuczwar, S. J., & Patsalos, P. N. (2001). The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. CNS Drugs, 15(5), 339-350.

De Negri, M. (1997). Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? Brain Dev, 19(7), 447-451.

Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med, 376(21), 2011-2020.

Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., et al. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med, 378(20), 1888-1897.

Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., et al. (2005). Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. Adv Neurol, 95, 71–102.

Favale, E., Rubino, V., Mainardi, P., et al. (1995). Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. Neurology, 45(10), 1926-1927.

Fisher, R. S. (2016). Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. www.ilae.org.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4), 475-482.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 46(4), 470-472.

Gallyas, F., Kiglics, V., Baracskay, P., et al. (2008). The mode of death of epilepsy-induced "dark" neurons is neither necrosis nor apoptosis: an electron-microscopic study. Brain Res, 1239, 207-215.

Gallyas, F., Zoltay, G., Horvath, Z., et al. (1993). An immediate morphopathologic response of neurons to electroshock; a reliable model for producing "dark" neurons in experimental neuropathology. Neurobiology, 1(2), 133-146.

Gambardella, A., Annesi, G., De Fusco, M., et al. (2000). A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. Neurology, 55(10), 1467-1471.

Giussani, G., Cricelli, C., Mazzoleni, F., et al. (2014). Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. Neuroepidemiology, 43(3-4), 228-232.

Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al. (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia, 54(3), 551-563.

Gross, D. W., Wiebe, S., & Blume, W. T. (1999). The periodicity of lateralized epileptiform discharges. Clin Neurophysiol, 110(9), 1516-1520.

Handforth, A., DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., et al. (1998). Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology, 51(1), 48-55.

Hesdorffer, D. C., French, J. A., Posner, K., et al. (2013). Suicidal ideation and behavior screening in intractable focal epilepsy eligible for drug trials. Epilepsia, 54(5), 879-887.

Hesdorffer, D. C., Stables, J. P., Hauser, W. A., et al. (2001). Are certain diuretics also anticonvulsants? Ann Neurol, 50(4), 458-462.

Holmes, L. B., Harvey, E. A., Coull, B. A., et al. (2001). The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med, 344(15), 1132-1138.

Husain, A. M., Mebust, K. A., & Radtke, R. A. (1999). Generalized periodic epileptiform discharges: etiologies, relationship to status epilepticus, and prognosis. J Clin Neurophysiol, 16(1), 51-58.

Jafarian, M., Karimzadeh, F., Alipour, F., et al. (2015). Cognitive impairments and neuronal injury in different brain regions of a genetic rat model of absence epilepsy. Neuroscience, 298, 161-170.

Jette, N., Beghi, E., Hesdorffer, D., et al. (2015). ICD coding for epilepsy: past, present, and future--a report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy. Epilepsia, 56(3), 348-355.

Johnston, D., & Brown, T. H. (1981). Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. Science, 211(4479), 294-297.

Johnston, D., & Brown, T. H. (1986). Control theory applied to neural networks illuminates synaptic basis of interictal epileptiform activity. Adv Neurol, 44, 263-274.

Kaczmarek, L. K. (2013). Slack, Slick and Sodium-Activated Potassium Channels. ISRN Neurosci, 2013(2013).

Kandel, E. R., Schwartz, J., Jessell, T., et al. (2013). Principles of neural science (5th ed.). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, I, 1709 p.

Kaneko, S., Battino, D., Andermann, E., et al. (1999). Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res, 33(2-3), 145-158.

Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia, 42(10), 1255-1260.

Lado, F. A., & Moshé, S. L. (2008). How do seizures stop? Epilepsia, 49(10), 1651-1664.

Landau, W. M., & Kleffner, F. R. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology, 7(8), 523-530.

Landoldt, H. (1953). Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychosis (twilight states). Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 5:, 121 (abstract).

Lowenstein, D. H. (1999). Status epilepticus: an overview of the clinical problem. Epilepsia, 40(Suppl 1), S3-8; discussion S21-22.

Lynch, M. W., Rutecki, P. A., & Sutula, T. P. (1996). The effects of seizures on the brain. Curr Opin Neurol, 9(2), 97-102.

Matsumoto, H., & Ajmone-Marsan, C. (1964a). Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: Interictal Manifestations. Exp Neurol, 9, 286-304.

Matsumoto, H., & Marsan, C. A. (1964b). Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: Ictal Manifestations. Exp Neurol, 9, 305-326.

Mohanraj, R., & Brodie, M. J. (2003). Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. Seizure, 12(7), 413-443.
Murphy, K., & Delanty, N. (2000). Primary Generalized Epilepsies. Curr Treat Options Neurol, 2(6), 527-542.
Naritoku, D. K., Terry, W. J., & Helfert, R. H. (1995). Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. Epilepsy Res, 22(1), 53-62.
Okada, K., Ayala, G. F., & Sung, J. H. (1971). Ultrastructure of penicillin-induced epileptogenic lesion of the cerebral cortex in cats. J Neuropathol Exp Neurol, 30(3), 337-353.
Osorio, I., Reed, R. C., & Peltzer, J. N. (2000). Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. Epilepsia, 41(7), 887-894.
Patsalos, P. N., Froscher, W., Pisani, F., et al. (2002). The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia, 43(4), 365-385.
Pitkänen, A., & Sutula, T. P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. Lancet Neurol, 1(3), 173-181.
Prince, D. A. (1968). The depolarization shift in "epileptic" neurons. Exp Neurol, 21(4), 467-485.
Rantala, H., Uhari, M., & Hietala, J. (1995). Factors triggering the first febrile seizure. Acta Paediatr, 84(4), 407-410.
Robello, M., Amico, C., & Cupello, A. (1993). Regulation of GABAA receptor in cerebellar granule cells in culture: differential involvement of kinase activities. Neuroscience, 53(1), 131-138.
Robinson, R. B., & Siegelbaum, S. A. (2003). Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. Annu Rev Physiol, 65, 453-480.
Rzany, B., Correia, O., Kelly, J. P., et al. (1999). Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet, 353(9171), 2190-2194.
Salmenpera, T., Kalviainen, R., Partanen, K., et al. (2000). MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. Epilepsy Res, 40(2-3), 155-170.
Savard, G., Andermann, L. F., Reutens, D., et al. (1998). Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: A re-evaluation of the evidence. In M. Trimble & B. Schmitz (Eds.), Forced normalization and alternative psychosis of epilepsy (Eds: pp. 179–192). Petersfield: Writson Biomedical Publishing Ltd.
Scheffer, I. E., & Berkovic, S. F. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain, 120 (Pt 3), 479-490.
Scheffer, I. E., French, J., Hirsch, E., et al. (2016). Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. Epilepsia Open, 1(1), 37–44.
Scheffer, I. E., Jones, L., Pozzebon, M., et al. (1995). Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. Ann Neurol, 38(4), 633-642.
Schoonjans, A., Paelinck, B. P., Marchau, F., et al. (2017). Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. Eur J Neurol, 24(2), 309-314.
Schwartzkroin, P. A., & Wyler, A. R. (1980). Mechanisms underlying epileptiform burst discharge. Ann Neurol, 7(2), 95-107.
Shorvon, S., & Guerrini, R. (2011). Acute symptomatic seizures--should we retain the term? Epilepsia, 51(4), 722-723.
Sirven, J., Whedon, B., Caplan, D., et al. (1999). The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. Epilepsia, 40(12), 1721-1726.
Sloviter, R. S. (1987). Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. Science, 235(4784), 73-76.
Smith, M. C., & Bleck, T. P. (1991). Convulsive disorders: toxicity of anticonvulsants. Clin Neuropharmacol, 14(2), 97-115.
Sutula, T. (2002). Seizure-Induced Axonal Sprouting: Assessing Connections Between Injury, Local Circuits, and Epileptogenesis. Epilepsy Curr, 2(3), 86-91.
Sutula, T., Cascino, G., Cavazos, J., et al. (1989). Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol, 26(3), 321-330.
Sutula, T., He, X. X., Cavazos, J., et al. (1988). Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. Science, 239(4844), 1147-1150.
Sutula, T. P. (2004). Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. Epilepsy Res, 60(2-3), 161-171.
Swope, S. L., Moss, S. J., Blackstone, C. D., et al. (1992). Phosphorylation of ligand-gated ion channels: a possible mode of synaptic plasticity. Faseb J, 6(8), 2514-2523.
Theodore, W., & Wasterlain, C. G. (1999). Do early seizures beget epilepsy? Neurology, 53(5), 898-899.
Tian, G. F., Azmi, H., Takano, T., et al. (2005). An astrocytic basis of epilepsy. Nat Med, 11(9), 973-981.
Timofeev, I., & Steriade, M. (2004). Neocortical seizures: initiation, development and cessation. Neuroscience, 123(2), 299-336.
Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., et al. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 56(10), 1515-1523.
Trinka, E., Hofler, J., & Zerbs, A. (2012). Causes of status epilepticus. Epilepsia, 53 Suppl 4, 127-138.
Vonck, K., Boon, P., D'Have, M., et al. (1999). Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. Seizure, 8(6), 328-334.
Waxman, S. G., & Geschwind, N. (1974). Hypergraphia in temporal lobe epilepsy. Neurology, 24(7), 629-636.
Wong, M. (2008). Stabilizing dendritic structure as a novel therapeutic approach for epilepsy. Expert Rev Neurother, 8(6), 907-915.
Wyler, A. R., Ojemann, G. A., & Ward, A. A., Jr. (1982). Neurons in human epileptic cortex: correlation between unit and EEG activity. Ann Neurol, 11(3), 301-308.
Wyler, A. R., & Ward, A. A., Jr. (1986). Neuronal firing patterns from epileptogenic foci of monkey and human. Adv Neurol, 44, 967-989.
Ziemann, A. E., Schnizler, M. K., Albert, G. W., et al. (2008). Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. Nat Neurosci, 11(7), 816-822.

Testi di riferimento

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). In. London, New York: Elsevier, 2 Vol., xxii, 2655 p.
Engel, J. (2013). Seizures and epilepsy (2nd ed.). New York: Oxford University Press, xxiv, 706 p.
Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, L. L., et al. (Eds.) (2012). Harrison's principles of internal medicine (18th ed.). New York:
McGraw-Hill, xliii, 3610, 3158 p.

Panayiotopoulos, C. P. (2010). A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment (2nd ed.). London: Springer, xvi, 620 p.

Patsalos, P. N. (2013). Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide (2nd ed.). London: Springer, lxv, 437 p.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.) (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

Shorvon, S. D., Perucca, E., & Engel, J. (2016).(Eds.). The treatment of epilepsy (4th ed.). Oxford: John Wiley & Sons, Ltd., xxxiii, 1038 p..

Shorvon, S. D., Guerrini, R., Cook, M., et al. (2013 (Eds.). Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures, x, 384 p.

Tortori-Donati, P. (Ed.). (2005). Pediatric Neuroradiology. Berlin, New York: Springer, XIX, 1-1752 p.

Trimble, M. R., & Schmitz, B. (2011). The neuropsychiatry of epilepsy (2nd ed.). Cambridge; New York: Cambridge University Press, vii, 225 p.

Urbach, H. (Ed.). (2013). MRI in Epilepsy. In M. F. Reiser, H. Hricak & M. Knauth (Eds.), Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Heidelberg: Springer.

Capitolo 41

Atassie e Paraparesi spastiche ereditarie

A. Filla, C. Finocchi, G. De Michele

Diverse classificazioni delle atassie ereditarie sono state proposte in base a criteri patologici, clinici e genetici (Harding, 1984) e più recentemente patogenetici (De Michele et al., 2004; Taroni e Didonato, 2004; Coppola e Filla, 2004; Brice e Pulst, 2007).

La classificazione adottata in questo capitolo è illustrata nella Tab. 1, mentre le caratteristiche cliniche e genetiche delle forme autosomiche recessive, ad esordio per lo più precoce, e dominanti, ad esordio generalmente più tardivo, sono riassunte nelle successive Tab. 2 e 3.

ATASSIE CEREBELLARI CONGENITE

Costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie rare e probabilmente sottodiagnosticate in cui l'atassia è presente già alla nascita. La valutazione della funzione cerebellare è difficile nei primi anni di vita, quando il cervelletto e le vie cerebellari non hanno ancora completato la loro maturazione. Un ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie può quindi rappresentare il segno più precoce di un'atassia congenita.

Ipotonia, nistagmo e tremore intenzionale possono essere evidenti prima dell'atassia. Ritardo mentale, spasticità e microcefalia sono spesso presenti. L'atassia non è progressiva e talora può esservi miglioramento nel corso degli anni. Il 50% dei casi è ereditario, per lo più a trasmissione autosomica recessiva. Spesso le forme sporadiche sono erroneamente considerate paralisi cerebrali infantili. La presentazione clinica dell'ipoplasia pontocerebellare, dell'ipoplasia delle cellule dei granuli e della sindrome con disequilibrio è piuttosto aspecifica.

Più caratteristico è il quadro della *sindrome di Gillespie* con aniridia parziale, e della *sindrome di Joubert*, in cui alcuni dei geni implicati codificano per proteine localizzate nelle cilia. La sindrome è caratterizzata da ipotonia, ritardo psicomotorio, anomalie della respirazione (tachipnea o apnea) e aprassia oculare e dai seguenti reperti RM patognomonici: ipoplasia del verme cerebellare, profonda fossa interpeduncolare e peduncoli cerebellari superiori ispessiti e allungati (*molar tooth sign*).

Un'atrofia olivopontocerebellare ad esordio neonatale può essere causata dalla sindrome da glicoproteine deficienti in carboidrati tipo 1, in cui molte glicoproteine difettano in acido sialico, galattosio e acetilglucosamina. La sindrome è geneticamente eterogenea ed è caratterizzata da ritardo di crescita e psicomotorio, atassia non progressiva, episodi ictali, neuropatia demielinizzante ed epatopatia. La diagnosi si basa sull'analisi delle isoforme della transferrina mediante *isoelectrofocusing*. Le forme riportate sono autosomiche recessive.

È invece X-*linked* recessiva la *sindrome di Paine*, caratterizzata da microcefalia, ritardo psicomotorio, convulsioni, mioclonie, atrofia ottica, spasticità e ipoplasia olivopontocerebellare.

ATASSIE CEREBELLARI AD ESORDIO PRECOCE (V. TAB. 2)

Atassie Mitocondriali

Le encefalomiopatie mitocondriali sono un gruppo eterogeneo di malattie multisistemiche caratterizzate da alterazioni morfologiche e biochimiche derivanti dalla disfunzione del metabolismo mitocondriale (v. Cap. Malattie metaboliche genetiche; Cap. 45 Malattie muscolari).

Particolarmente coinvolti sono i muscoli strati (scheletrici e cardiaco), il SNC e il sistema endocrino. Il difetto può riguardare le proteine mitocondriali codificate dal DNA nucleare (nDNA) o mitocondriale (mtDNA).

Mutazioni nel nDNA sono responsabili di FRDA, MIRAS e IOSCA. Mutazioni puntiformi nel mtDNA causa-

Tabella 1. Classificazione delle eredoatassie.

Atassie cerebellari congenite
Atassie cerebellari ad esordio precoce
Atassie mitocondriali
- Atassia di Friedreich
- MIRAS
- IOSCA
- Atassia da mutazione e delezione del DNA mitocondriale
Atassie associate a difetti della riparazione del DNA
- Atassia telangiectasia
- Atassia con aprassia oculomotoria
- Xeroderma pigmentosum e sindrome di Cockayne
Atassie associate a difetti metabolici noti
- Atassie metaboliche intermittenti
- Atassie metaboliche progressive
Altre atassie ad esordio precoce
- ARSACS
- Atassia mioclonica progressiva
- EOCA
- Atassia con ipogonadismo
- Sindrome di Marinesco-Sjögren
- Atassia cerebellare autosomica recessiva tipo 1 (ARCA1)
- Sindrome di Behr
Atassie cerebellari ad esordio tardivo
ADCA I
ADCA II
ADCA III
Altre atassie cerebellari dominanti
Atassie episodiche dominanti
Atassia idiopatica ad esordio tardivo (ILOCA)

no diverse malattie quali l'epilessia mioclonica *"ragged red fibers"* (MERRF) e la sindrome neuropatia, atassia e retinite pigmentosa (NARP). Grosse delezioni del mtDNA causano la sindrome di Kearns-Sayre (KSS).

Atassia di Friedreich (FRDA)

Descritta da Friedrich nel 1863-1876, è la forma più comune di atassia recessiva in Europa e rappresenta il 50% dei soggetti atassici nelle casistiche più numerose. La prevalenza è 2:100.000 nell'Italia meridionale, e la frequenza del portatore è di 1:100 (Filla et al., 1992). La malattia è apparentemente assente nelle popolazioni cinese, giapponese e negra sub-sahariana.

Eziologia e patogenesi – La FRDA é causata da alterazioni del gene *FXN* che codifica per la *fratassina*, proteina mitocondriale ubiquitariamente espressa che interviene nell'omeostasi del ferro. Il 98% dei cromosomi affetti ha un'espansione anomala di una sequenza di triplette guanina-adenina-adenina (GAA) all'interno del primo introne del gene; nel rimanente 2% sono presenti mutazioni missenso e troncanti. L'espansione GAA inibisce l'espressione del gene, causando in omozigosi una marcata riduzione della sintesi della proteina (Campuzano et al., 1996).

La maggior parte dei soggetti è omozigote per l'espansione GAA. Il numero delle ripetizioni GAA varia da 5 a 33 negli alleli normali e da 110 a 1400 in quelli patologici. L'espansione, che in genere non è identica

Tabella 2. Atassie autosomiche recessive.

ATASSIE	OMIM	Gene	Proteina	Mutazione	Esordio	Segni associati	
						Neurologici	**Non neurologici**
Mitocondriali							
FRDA	229300	*FXN*	Fratassina	Espansione GAA	15 aa. (2-70)	Disartria, areflessia, Babinski, ipostenia, ipopallestesia	Cardiomiopatia, diabete, scoliosi, piede cavo
Metaboliche							
AVED	183090	*TTPA*	Proteina di trasporto di α-tocoferolo	Troncante-missenso	< 25 aa. (2-52)	FRDA-*like*, decorso lento, tremore al capo, distonia	
Associate a difetto di riparazione del DNA							
A-T	208900	*ATM*	ATM	In prevalenza troncanti	1-3 aa.	Aprassia oculomotoria, neuropatia, segni extrapiramidali	Teleangiectasie, immunodeficienza, predisposizione a infezioni e tumori, aumento di α-fetoproteina, instabilità cromosomica e aumentata radiosensibilità
AOA1	208920	*APTX*	Apratassina	Missenso-troncanti	7 aa. (2-40)	Aprassia oculomotoria, coreoatetosi, neuropatia	ipoalbuminemia, ipercolesterolemia, incremento di CK
AOA2	606002	*SETX*	Senatassina	Missenso-troncanti	15 aa. (10-25)		aumento di α-fetoproteina, CK e colesterolemia, ipoalbuminemia

Segue

Continua

Altre forme							
ARSACS	270550	*SACS*	Sacsina	Missenso-troncanti	12-18 mesi	Spasticità, neuropatia, strie retiniche	
Marinesco-Sjögren	248800	*SIL1*	SIL1		Infanzia	Ritardo mentale	Cataratta, ipogonadismo ipergonadotropo, miopatia, bassa statura, anomalie scheletriche, aumento di CK
EOCA	212895	Etero-geneo			2-25 aa.	Iperreflessia, Babinski, neuropatia	
Atassia con ipogonadismo	212840 605672	Etero-geneo			Infanzia-40 aa	Segni piramidali, neuropatia, demenza	ipogonadismo ipergonadotropo o ipergonadotropo

sui due alleli, è in media di 860 negli alleli maggiori e 660 negli alleli minori. C'è una correlazione inversa tra il numero di ripetizioni GAA sull'allele minore e l'età di esordio (Filla et al., 1996, Fig. 1) e una correlazione diretta con la gravità della malattia. Una piccola percentuale dei malati è eterozigote composto per l'espansione GAA su un allele ed una mutazione puntiforme, missenso o troncante, sull'altro allele. Non sono stati descritti soggetti omozigoti per mutazioni puntiformi.

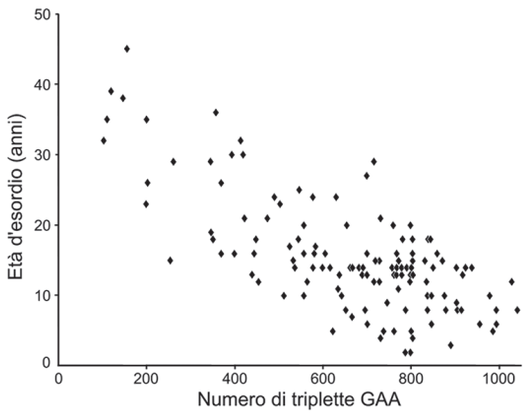


Fig. 1. Atassia di Friedreich. Correlazione inversa fra età d'esordio e numero di triplette GAA.

Le ipotesi patogenetiche derivano da un modello filogeneticamente molto lontano. Il lievito *S. cerevisiae*, knock-out per il gene omologo della fratassina, mostra una riduzione del consumo di ossigeno, deficit della fosforilazione ossidativa, perdita del DNA mitocondriale ed un incremento di 10 volte del ferro intramitocondriale con riduzione di quello citoplasmatico. Nell'uomo è stato dimostrato un accumulo di ferro nel cuore e una riduzione dei complessi I-II-III della catena respiratoria e dell'aconitasi citosolica e mitocondriale in biopsie endomiocardiche. Gli studi sperimentali su modelli animali suggeriscono che la fratassina abbia un ruolo nell'assemblaggio dei *cluster* ferro-zolfo e che l'alterazione di questo processo preceda l'accumulo di ferro (Pandolfo, 1999; Puccio e Koenig, 2000; Pandolfo, 2008).

Neuropatologia – Sono prevalentemente colpiti i sistemi di connessione lunghi del midollo spinale, i loro centri trofici (somi), e le rispettive connessioni di secondo ordine nel tronco encefalico e nel cervelletto. Il reperto più importante è costituito dall'atrofia delle vie lunghe *ascendenti* (fasci spinobulbari o colonne dorsali, fasci spinocerebellari dorsali e ventrali) e *discendenti* (via corticospinale), rivelata da un assottigliamento macroscopico del midollo.

L'atrofia delle colonne dorsali e delle vie spinocerebellari è riferibile ad una degenerazione diffusa dei neuroni ganglionari sensitivi di diametro maggiore (gangliopatia), con conseguente depauperamento dei loro assoni mielinici periferici di grosso diametro (Fig. 2).

Nel tronco encefalico coesiste un'atrofia dei rispettivi nuclei bulbari di 2° ordine (n. gracile, n. cuneato interno ed esterno), e nel cervelletto si osserva un depauperamento delle cellule del Purkinje ed un'atrofia del n. dentato e dei peduncoli cerebellari, specie inferiore e superiore. Analogamente, la degenerazione dei fasci corticospinali fa seguito ad un progressivo depauperamento delle cellule di Betz della corteccia motoria. Il quadro degenerativo contempla infine un'atrofia dei nervi ottici, di entità più o meno rilevante.

Sintomatologia – L'età di esordio varia tra 2 e 45 anni con una media di 15 e un picco tra tra 10 e 15.

Il sintomo iniziale di malattia più frequente è l'atassia del tronco e degli arti di tipo misto, sensitiva e cerebellare, che si rivela nella statica (caduta immediata alla prova di Romberg) e nella marcia (sbandamenti).

Coesistono una disartria cerebellare, con parola rallentata, scandita, nasale e in un terzo dei soggetti un nistagmo orizzontale di fissazione.

Altre anomalie dei movimenti oculari, quasi costanti, consistono in instabilità della fissazione, frammentazione saccadica dei movimenti lenti di inseguimento e dismetria dei movimenti saccadici.

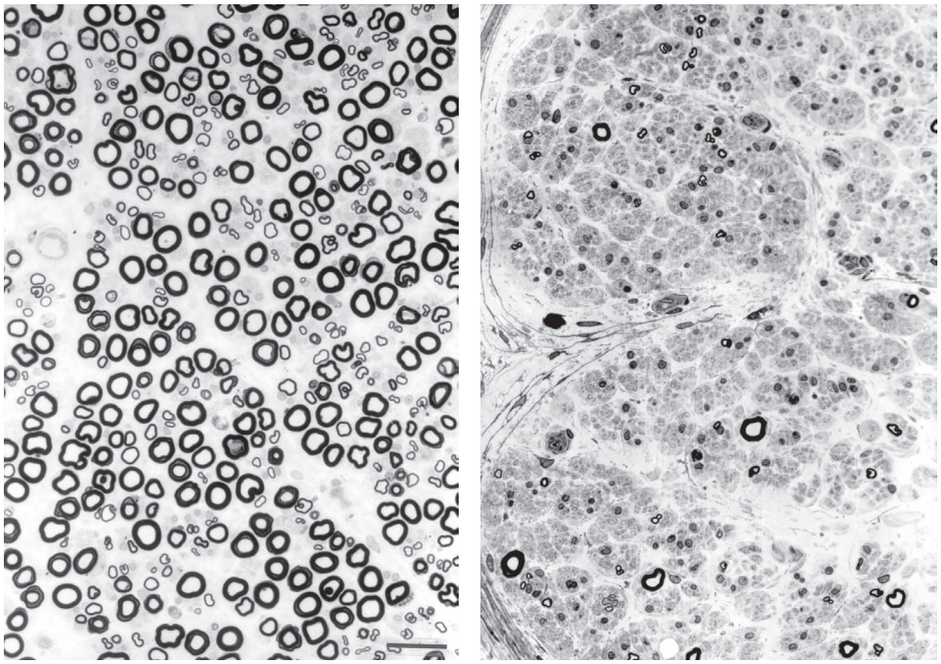


Fig. 2. Biopsia di nervo surale. A. Soggetto normale di controllo. B. Atassia di Friedreich. Si nota la paucità di assoni mielinici di grosso calibro. Sezioni semifini. Blu di toluidina, 370x. Barra = 30 υm (per gentile concessione del prof. Fabrizio Barbieri, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli).

La compromissione corticospinale è dimostrata dalla frequente presenza del segno di Babinski (75%) e dall'ipostenia prossimale, presente nel 50% dei soggetti in fase precoce di malattia, mentre i riflessi profondi sono generalmente assenti a causa della grave neuropatia sensitiva, considerando che solo il 10% circa dei casi conserva i riflessi rotulei o esprime un'iperreflessia profonda talora associata a spasticità.

La riduzione della sensibilità vibratoria e chinestesica è presente nella maggior parte dei soggetti all'esordio e diventa costante nel corso della malattia. Il 90% dei soggetti presenta scoliosi e deformità del piede usualmente di tipo cavo equino-varo. Comuni sono la disfagia per i liquidi e l'acrocianosi. Possono essere presenti atrofia ottica ed ipoacusia, mentre cecità e sordità sono eccezionali. Le funzioni cognitive sono normali anche in fase avanzata di malattia.

Alterazioni ECG sono presenti nell'80% dei malati e consistono usualmente in anomalie della ripolarizzazione con alterazioni del tratto ST e inversione dell'onda T. L'ecocardiogramma è alterato nel 40% dei casi ed usualmente mostra ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Il diabete mellito, presente nel 12% dei soggetti, è causato da ridotta increzione ed aumentata resistenza all'insulina e compare in genere tardivamente, in soggetti ormai notevolmente disabili. La progressione dell'atassia e soprattutto dell'ipostenia sono responsabili della progressiva limitazione motoria che dopo circa 15 anni costringe alla carrozzina e dopo circa 36 anni porta all'*exitus* (De Michele et al., 1996), a meno che la coesistenza di un diabete e di una cardiomiopatia ipertrofica non riducano l'attesa di sopravvivenza.

La clonazione del gene *FXN* (responsabile di FRDA) ha consentito di ampliare il fenotipo. In particolare sono state identificate due varianti: il 12% dei soggetti ha FRDA con esordio dopo i 25 anni fino alla sesta decade (LOFA); il 13% ha FRDA con conservazione dei riflessi profondi (FARR). Esordio tardivo e conservazione dei riflessi coesistono frequentemente, suggerendo una prognosi migliore. Entrambi i segni sono associati ad un'espansione GAA significativamente minore nell'allele più corto (Filla et al., 1996).

Diagnosi – È clinicamente suggerita dall'associazione di atassia con assenza dei riflessi rotulei e positività del segno di Babinski con esordio nell'adolescenza. Si basa su esami di laboratorio e strumentali.

1. Test molecolare per la ricerca dell'espansione GAA nel gene *FXN* (*gold standard*). È anche possibile la ricerca dei portatori e la diagnosi prenatale.
2. RM. Dimostra frequentemente una precoce atrofia del midollo cervicale; una modesta atrofia cerebellare e del tronco sono frequenti in fase avanzata di malattia.
3. Potenziali evocati. I potenziali somestesici (SEP) sono costantemente alterati; quelli troncoencefalici (BAEP) e motori (MEP) possono essere normali negli stadi precoci di malattia ma sono sempre alterati in fase avanzata; i potenziali evocati visivi (VEP) sono alterati nel 60% dei soggetti.
4. Elettroneurografia (ENG). Dimostra segni di neuropatia assonale prevalentemente sensitiva.

Terapia – Il trattamento con *idebenone* (5mg/kg/die) riduce l'ipertrofia del miocardio ma non sembra in grado di migliorare il quadro clinico neurologico o la pro-

gressione. Il diabete, l'aritmia e lo scompenso cardiaco richiedono specifici trattamenti. La chirurgia della scoliosi e delle deformità del piede può giovare ad alcuni soggetti, ma è necessario ridurre al minimo il periodo di allettamento. Come nelle altre forme di atassia, il trattamento riabilitativo è molto utile per migliorare la qualità della vita e prolungare l'autonomia funzionale del malato.

Sindrome mitocondriale con atassia recessiva (MIRAS)

È frequente nel Nord Europa e rappresenta la forma più frequente di atassia recessiva in Finlandia. La subunità gamma della DNA polimerasi (POLG), l'elicasi TWINKLE e la proteina di legame al singolo filamento di mtDNA formano l'apparato minimo di replicazione del mtDNA.

POLG, l'unica DNA polimerasi dedicata alla sintesi di mtDNA, è costituita da due subunità accessorie β ed una subunità catalitica α codificata dal gene *POLG*, le cui mutazioni si associano a più fenotipi.

Mutazioni dominanti – Si manifestano con un'oftalmoplegia esterna progressiva con delezioni multiple nel mtDNA.

Mutazioni recessive – Possono manifestarsi come MIRAS o come sindrome di Alpers, encefalopatia con compromissione epatica che insorge usualmente molto prima dei 20 anni. I segni clinici più frequenti comprendono, oltre all'atassia, epilessia, mioclono, emicrania, oftalmoplegia, ritardo mentale, demenza e neuropatia periferica.

I reperti RM sono caratteristici e mostrano un alterato segnale nel talamo, nelle olive inferiori e nei poli occipitali con atrofia della corteccia cerebrale e cerebellare.

Atassia spinocerebellare ad esordio infantile (IOSCA)

Descritta solo nella popolazione finlandese, dipende da mutazioni di *TWNK,* gene che codifica per Twinkle, una elicasi del mtDNA. La forma autosomica dominante si esprime con un'oftalmoplegia esterna progressiva. La forma recessiva, invece, si manifesta nel 1° anno come IOSCA *(Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia)*, grave forma di atassia associata a epilessia, oftalmoplegia, deficit cognitivo, coreoatetosi, atrofia ottica, sordità, neuropatia periferica ed ipogonadismo ipergonadotropo.

Atassie da mutazione o delezione del DNA mitocondriale

Le forme causate da mutazioni puntiformi mitocondriali presentano trasmissione matrilineare.

Epilessia mioclonica con "ragged red fibers" (MERRF) – A prevalenza di 1:4.000, esordisce spesso tardivamente con mioclono d'azione, epilessia mioclonica, atassia, sordità, demenza, atrofia ottica e aumento del lattato e CK plasmatici. Alla biopsia, le miofibre appaiono "sfilacciate" per accumulo subsarcolemmale ed intermiofibrillare di mitocondri anormali, fenomeno prevalentemente riferibile a mutazione del tRNA della lisina.

Sindrome di Kearns-Sayre (KSS) – Molto rara (prevalenza 1-9:100.000), dipende quasi sempre da macrodelezioni del DNA mitocondriale e si manifesta sporadicamente con un'oftalmoplegia cronica progressiva ad esordio entro i 20 anni, retinite pigmentosa, atassia, blocco di conduzione A-V, iperproteinorrachia, bassa statura, sordità neurosensoriale e reperto di *ragged red fibers.*

Sindrome neuropatia, atassia, retinite pigmentosa (NARP) – Molto rara (prevalenza 0,8-1:100.000), è causata da mutazione di MT-ATP6 (ATPasi 6) e può anche comprendere epilessia, demenza, miopatia prossimale, ritardo di sviluppo. Percentuali molto alte di mtDNA mutato configurano una sindrome di Leigh.

Sindrome di Leigh – Molto rara (prevalenza 2-3:100.000) è geneticamente eterogenea e generalmente s'associa a deficit di citocromo-c ossidasi (COX), ma anche di NADH-deidrogenasi, piruvato deidrogenasi o piruvato carbossilasi. Sono state recentemente identificate mutazioni del gene *SURF1*, necessario per nell'assemblaggio della COX.

L'esordio avviene in genere nella prima infanzia, ma può essere più tardivo con ritardo di sviluppo, regressione psicomotoria, atassia, epilessia, atrofia ottica, oftalmoplegia, neuropatia periferica, ipercinesie, vomito e disturbi respiratori. Neuropatologicamente si riscontra una necrosi simmetrica del talamo, del ponte, delle olive inferiori e dei cordoni posteriori.

ATASSIE ASSOCIATE A DIFETTI DELLA RIPARAZIONE DEL DNA

Si tratta di atassie a trasmissione autosomica recessiva associate ad un difetto della riparazione del DNA, che possono essere distinte in due gruppi a seconda che il meccanismo di riparazione deficitario riguardi la doppia o la singola elica del DNA (*double* o *single strand break*, rispettivamente DSB e SSB, Paulson e Miller, 2005).

Sono accomunate da atassia, neuropatia periferica, aprassia oculomotoria (nel fissare gli oggetti lateralmente il capo è ruotato in maniera eccessiva mentre la versione dello sguardo è assai più lenta) e segni extrapiramidali. Possono coesistere manifestazioni non neurologiche (ad es. neoplasie), soprattutto quando il difetto del riparazione del danno riguarda il DNA a doppia elica (DSB). I marker biochimici sono costituiti da un incremento dell'α-fetoproteina e del colesterolo e da una riduzione dell'albumina.

Difetto di riparazione del danno della doppia elica del DNA (DSB)

Comprende l'atassia teleangectasia o sindrome di Louis-Bar (AT).

Atassia-teleangectasia (AT) – Descritta da Louis-Bar[1] (1941), è la forma più comune di atassia cerebellare progressiva della prima infanzia, causata da mutazioni di ATM. La proteina ATM è una serina-treonina chinasi che funge da *master controller* nella riparazione del danno DSB del DNA (Lavin et al., 2005), ed è anche coinvolta anche nella regolazione del ciclo e nella proliferazione cellulare e nella soppressione tumorale.

La malattia è autosomica recessiva e ha una prevalenza di 1:100.000. Esordisce entro i primi 1-2 anni con una triade sintomatologica ingravescente: 1) atassia cerebellare assiale ed agli arti, tremore alle mani ed al capo, disartria, coreoatetosi; 2) teleangiectasie curtaneo-mucose con aumentato rischio di neoplasie (presenti nel 35% dei casi > 20 anni) e 3) deficit immunitario e aumentato rischio di infezioni respiratorie.

L'aprassia oculomotoria è un segno tipico; nistagmo rotatorio, ipostenia, deficit della sensibilità con areflessia profonda possono comparire in stadi avanzati.

In epoca puberale la maggioranza dei soggetti perde la deambulazione autonoma e la morte si verifica nella seconda-terza decade di vita per infezioni broncopolmonari o neoplasie.

Le teleangectasie si sviluppano verso i 3-6 anni e sono più evidenti nelle congiuntive ed al volto, ma anche sul collo e sugli arti. Altri segni clinici sono: progeria, bassa statura, ipogonadismo ed intolleranza al glucosio. Coesistono inoltre un deficit immunitario umorale e cellulare con riduzione delle Ig circolanti (specialmente le IgA), un'atrofia del timo, dei linfonodi e delle tonsille, che comporta un aumentato rischio per le infezioni respiratorie ricorrenti (con sviluppo di bronchiectasie) e, nei portatori eterozigoti, per lo sviluppo di neoplasie (specie mammarie).

Poiché la particolare fragilità cromosomica rende i linfociti ed i fibroblasti di questi soggetti ipersensibili alle radiazioni ionizzanti di qualunque tipo, gli esami radiologici e scintigrafici, la radioterapia ed i farmaci radioattivi devono essere ridotti al minimo o meglio evitati.

Utile per la diagnosi è il dosaggio dell'α-fetoproteina su siero che risulta aumentata nel 95% dei casi. L'atrofia è cerebellare nei casi iniziali ed anche cerebrale in quelli avanzati. Lo studio delle velocità di conduzione del nervo periferico evidenzia una neuropatia assonale prevalentemente sensitiva. Sul piano istopatologico si riscontra un depauperamento neuronale cerebellare e di assoni mielinici nei fasci spinocerebellari, nelle colonne dorsali e nei nervi periferici.

[1] Denise Bar preferì usare nelle pubblicazioni scientifiche il cognome misto, anteponendo quello del marito (Louis) al suo.

Difetto di riparazione del danno della singola elica del DNA (SSB)

Questo gruppo comprende l'atassia con aprassia oculomotoria tipo 1 (AOA1), l'atassia spinocerebellare tipo 1 (SCAN1), lo *xeroderma pigmentosum,* la sindrome di Cockayne e probabilmente l'atassia con aprassia oculomotoria tipo 2 (AOA2).

Atassia con aprassia oculomotoria – L'atassia con aprassia oculomotoria tipo 1 (AOA1), la forma più frequente di atassia recessiva in Giappone e la seconda in Portogallo, rappresenta meno del 10% delle atassie recessive dopo esclusione di FRDA. La frequenza di atassia con aprassia oculomotoria tipo 2 (AOA2) è simile.

Sono responsabili di AOA1 mutazioni del gene *APTX* che codifica per *aprataxina,* una proteina nucleare, ubiquitariamente espressa, coinvolta nel riparazione del danno alla singola elica (SSB). Mutazioni recessive del gene STX che codifica per *senataxina* sono, invece, responsabili di AOA2. La funzione di questa proteina è al momento sconosciuta. L'esordio si verifica nella prima decade in AOA1 e nella seconda in AOA2. Sono costanti in entrambe le forme atassia e neuropatia periferica.

Sono frequenti l'aprassia oculomotoria, la coreoatetosi e la distonia. I dati di laboratorio che orientano verso la diagnosi sono l'aumento dell'α-fetoproteina in AOA2, aumento della creatinchinasi, riduzione dell'albumina ed aumento del colesterolo in entrambe.

Xeroderma pigmentosum (XP) e sindrome di Cockayne (SC) – Sono malattie geneticamente eterogenee causate da mutazioni in geni coinvolti nel meccanismo di riparazione del danno alla singola elica (SSB).

Xeroderma pigmentosum (XP). È caratterizzato da marcata fotosensibilità della cute e degli occhi ed altissimo rischio di neoplasie cutanee ed oculari (circa 1000 volte la media). Nel 30% circa dei soggetti si sviluppano usualmente segni neurologici prima dei 30 anni, costituiti da atassia, coreoatetosi, neuropatia, ritardo mentale e demenza, convulsioni, tetraparesi spastica ed ipoacusia. Coesistono di solito microcefalia, bassa statura ed ipogonadismo. L'associazione di xeroderma pigmentosum con gravi segni neurologici, nanismo e ipogonadismo definisce la *sindrome di De Sanctis-Cacchione*.

Sindrome di Cockayne (SC). È caratterizzata da sensibilità cutanea alla luce solare senza particolare rischio di neoplasie cutanee. I caratteri principali della malattia sono un marcato ritardo postnatale dello sviluppo somatico e psicomotorio associato a segni di degenerazione progressiva del SNC e SNP con atassia, spasticità, atrofia ottica, retinite pigmentosa e neuropatia demielinizzante.

Atassie associate a difetti metabolici noti

Harding (1984) ha distinto le atassie cerebellari da difetto metabolico noto in forme intermittenti e pro-

gressive. Sono entità cliniche rare, con esordio precoce e trasmissione per lo più autosomica recessiva. Una diagnosi accurata è importante in quanto trattamenti dietetici e farmacologici possono essere utili. L'atassia può essere anche sintomo di altre malattie metaboliche come leucodistrofie, lipidosi sfingomieliniche, ceroidolipofuscinosi, sialidosi e m. di Wilson (Scriver et al.).

Atassie metaboliche intermittenti

Sono causate da alterazioni del ciclo dell'urea con iperammoniemia, del metabolismo aminoacidico ed energetico dipendente dal ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs).

Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC) – L'OCT mitocondriale catalizza la sintesi di citrullina da ornitina. Il difetto è X-*linked* autosomico dominante o recessivo, ha prevalenza di 1-9:100.000 e si presenta in forma grave, spesso incompatibile con la vita, con la triade: 1) iperammoniemia; 2) encefalopatia, e 3) alcalosi respiratoria.

Nelle portatrici il deficit può restare asintomatico o esprimersi con ritardo psicomotorio e di crescita, crisi di vomito, atassia, confusione o convulsioni precipitate da infezioni o eccesso di proteine.

La diagnosi si basa sulla valutazione dell'attività enzimatica nel fegato, nella mucosa del digiuno o nei leucociti, assente nei maschi e ridotta nelle femmine.

La terapia comprende dieta ipoproteica integrata con citrullina, benzoato e fenilbutirrato di sodio e sulla somministrazione di liquidi durante gli attacchi.

Quadri simile a trasmissione autosomica recessiva si osservano in altre rare iperammoniemie da deficit di argininosuccinato sintetasi, arginino succinasi, arginasi o deficit del trasportatore mitocondriale di ornitina SLC25A15, che si manifesta con la sindrome iperornitinemia–iperammoniemia–omocitrullinuria.

Malattia di Hartnup – Causata da mutazioni di *SLC6A19*, codifcante per il trasportatore di aminoacidi neutri monoamino-monocarbossilici intestinali e renali, sii manifesta con: 1) eritema fotosensibile; 2) episodi di atassia cerebellare precipitati da infezioni, stress e restrizioni dietetiche; 3) disturbi psichiatrici, talora ritardo mentale e 4) aminoaciduria.

La terapia si basa su dieta iperproteica integrata con nicotinamide.

Chetoaciduria a catene ramificate intermittente – Variante della MSUD (*Maple syrup urine disease*), dipende da un difetto del complesso di deidrogenasi mitocondriali degli α-chetoacidi a catena ramificata.

Si manifesta con attacchi di atassia, vomito, confusione, acidosi metabolica e aumentata escrezione urinaria di chetoacidi.

Deficit di piruvato deidrogenasi – È un raro difetto X-*linked* del complesso piruvato-deidrogenasi (PDH), particolarmente espresso nel verme cerebellare, cruciale per la decarbossilazione del piruvato, la sintesi di acetil-CoA nel ciclo di Krebs e la produzione di ATP.

Le forme più gravi si presentano nel maschio con acidosi lattica, ritardo mentale, convulsioni e *exitus* in età infantile. Le forme con difetto enzimatico più modesto (portatrici) si manifestano con episodi acuti di atassia e coreo-atetosi. La terapia si basa sulla dieta chetogena e l'integrazione con tiamina (Vit. B1).

Atassie metaboliche progressive

Possono essere causate sia da deficit di Vit. E (abetalipoproteinemia, difetto del trasportatore) sia da malattie da accumulo.(tesaurismosi) a trasmissione autosomica recessiva.

Abetalipoproteinemia (m. di Bassen-Kornzweig) – È una malattia autosomica recessiva, più frequente tra gli ebrei Ashkenazi, che dipende da mutazioni del gene *MTT* (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) e alterazioni di subunità della relativa proteina microsomiale di trasporto intestinale dei lipidi, il cui difetto si traduce in una ridotta sintesi epatica di VLDL, lipoproteine indispensabili per l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili come la Vit. E.

Il quadro neuropatologico è caratterizzato da degenerazione delle colonne dorsali, dei fasci spinocerebellari e dei relativi assoni afferenti dei nervi periferici.

La malattia esordisce con segni di malassorbimento e difficoltà di crescita, e durante la 1°-2° decade di vita evolve in un quadro simile a quello della FRDA con atassia e ipo-anestesia profonda areflessica ingravescente, talora associate a retinite pigmentosa, ptosi, oftalmoplegia, segno di Babinski, scoliosi, piede cavo, cardiomiopatia.

Gli esami paraclinici dimostrano steatorrea, acantocitosi, riduzione sierica del colesterolo, delle LDL-VLDL e delle vitamine liposolubili come la Vit. E.

La terapia con dosi elevate di Vit. E e supplemento di Vit. A e K può migliorare il quadro clinico.

Atassia con deficit isolato di Vitamina E (AVED) – È una rara forma di atassia descritta soprattutto in soggetti nordafricani, causata da mutazioni dei trasportatori intestinali dell'α-tocoferolo, che permettono alla Vit. E di essere assorbita e convogliata tramite i chilomicroni al fegato per essere incorporata nelle VLDL.

L'atassia insorge progressivamente nelle prime due decadi di vita con un quadro clinico simile alla FRDA, associandosi a ipoanestesia profonda, areflessia, ipostenia e segno di Babinski, talora scoliosi, piede cavo, tremore del capo, cardiomiopatia e a bassi tassi plasmatici di Vit, la cui somministrazione a dosi alte (800-1500 mg/die) ne normalizza il livello plasmatico e arresta la progressione della malattia.

***Deficit di esosaminidasi* A –** Mutazioni di *HEXA* si esprimono In età infantile con la gangliosidosi GM2 o malattia di Tay-Sachs, mentre nelle forme ad esordio tardivo (3-30 annii) si manifestano con atassia cerebellare, segni di sofferenza del 1° e 2° motoneurone, oftalmoplegia, demenza o gravi turbe mentali.

Le neuroimmagini TC e RM dimostrano un'atrofia del cervelletto e del tronco encefalico, la biopsia rettale inclusioni citoplasmatiche lamellari di GM2

***Malattia di Niemann-Pick tipo C* –** È una lipidosi lisosomiale complessa geneticamente eterogenea, con età d'esordio fra 6 mesi e 18 anni. Si presenta con atassia, deficit intellettivo, paralisi dello sguardo verticale, distonia, convulsioni, segni piramidali, disfagia, visceromegalia, pneumopatia. Nel midollo osseo e nel fegato si riscontrano macrofagi "schiumosi" infarciti di lipidi, e nei fibroblasti in coltura blocco dell'esterificazione del colesterolo esogeno.

***Xantomatosi cerebrotendinea (colestanolosi)* –** È causata da mutazioni di *CYP27A1* codificante per la sterolo 27-idrossilasi, deputato alla sintesi degli acidi biliari, il cui difetto determina un aumento sierico del colestanolo, metabolita del colesterolo, e un accumulo di colesteanolo e colesterolo nei tessuti.

La malattia si manifesta precocemente con xantomi, specie in corrispondenza del tendine di Achille, e cataratta; più tardivamente insorgono atassia, spasticità, segni pseudobulbari, demenza, mioclono palatino e neuropatia periferica. La RM in T2 mostra frequentemente lesioni cerebellari simmetriche iperintense.

L'assunzione di acido chenodeossicolico riduce i livelli di colestanolo e migliora il quadro clinico.

Altre atassie ad esordio precoce

Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS) – È frequente nella regione nord orientale del Quebec. Diverse famiglie sono state descritte nell'area mediterranea e in Giappone. Mutazioni del gene *SACS* sono responsabili di ARSACS. Il quadro clinico è costante e caratterizzato da atassia spastica ad esordio molto precoce, neuropatia periferica progressiva, deformità scheletriche e strie retiniche mieliniche con normale acuità visiva.

Atassia mioclonica progressiva

Definita in letteratura come "sindrome di Ramsay-Hunt" o anche "dissinergia cerebellare mioclonica", si riferisce a un gruppo eterogeneo di soggetti accomunati da un'associazione mutevole di atassia progressiva, mioclonie ed epilessia, senza ulteriori precisazioni cliniche.

Più razionale appare la distinzione in due grandi categorie in base alla prevalenza del disturbo epilettico o atassico: epilessia mioclonica progressiva (PME) ed atassia mioclonica progressiva (PMA).

Comunque il limite tra le due categorie è poco definito. Membri della stessa famiglia possono presentare PME o PMA, e PMA può evolvere in una tipica PME.

La PMA è rara e comprende mioclono, atassia progressiva, crisi epilettiche rare o assenti e compromissione cognitiva modesta o assente. Possibili cause sono la degenerazione spinocerebellare, la m. di Unverricht-Lundborg, la MERRF, la m. di Lafora, la celiachia, la ceroidolipofuscinosi neuronale e la sialidosi. Frequentemente non si riesce ad arrivare ad una diagnosi specifica.

Atassia cerebellare ad esordio precoce con conservazione dei riflessi profondi (EOCA)

Descritta da Marie nel 1893 in famiglie con atassia spastica, è caratterizzata dalla progressiva associazione tra una sindrome cerebellare e piramidale, riflessi profondi vivaci, salvo gli achillei, e varie alterazioni delle sensibilità profonde.

Differisce dall'atassia di Friedreich (FRDA) per la mancanza di areflessia profonda, cardiomiopatia, diabete, atrofia ottica, gravi anomalie scheletriche e prognosi meno grave.

La trasmissione è usualmente autosomica recessiva, anche se non si può escludere che alcune forme siano fenocopie non ereditarie. Non si tratta quindi di una malattia unica e ben definita, ma di una sindrome geneticamente eterogenea ad eziologia solo in parte nota. Dopo la scoperta del gene *FXN,* alcuni fenotipi EOCA sono stati attribuiti a FRDA, mentre altri, con mutazioni del gene *SACS,* a ARSACS.

Il quadro clinico si manifesta usualmente entro i 10 anni d'età con un'atassia cerebellare a cui si associano in maniera variabile: 1) in due terzi dei soggetti, segni di compromissione piramidale (iperreflessia profonda, spasticità ingravescente, segno di Babinski); 2) nel restante terzo, areflessia achillea ed ipo-anestesia profonda. Il decorso è di solito lentamente progressivo.

Atassia cerebellare con ipogonadismo

L'associazione di atassia cerebellare ed ipogonadismo è rara ed è stata descritta da Holmes nel (1907) in una famiglia recessiva composta da tre fratelli ed una sorella con atassia progressiva esordita dopo i 40 anni, tutti portatori di ipogonadismo. In un caso autoptico era presente marcata atrofia del cervelletto, più marcata dorsalmente e delle olive inferiori.

Tuttavia, la dizione "degenerazione cerebello-olivare tipo Holmes" fu poi impropriamente applicata anche a forme di atassia dominante senza ipogonadismo.

L'atassia può esordire in un intervallo di tempo compreso fra la prima infanzia e la quarta decade di vita. L'ipogonadismo può essere ipo o ipergonadotropo, ma il primo è più frequente. Anche il quadro clinico è variabile: ai costanti segni cerebellari si accompagnano frequentemente segni di compromissione corticospinale, demenza, neuropatia assonale.

La variabilità dell'età di esordio, dei dati clinici ed endocrinologici suggeriscono che l'atassia con ipogonadismo sia una sindrome eterogenea. Delezione del DNA mitocondriale e deficit del complesso IV della catena respiratoria sono stati dimostrati in casi isolati. Nella *sindrome di Boucher-Neuhäuser* l'atassia si accompagna a ipogonadismo ipogonadotropo e distrofia corioretinica.

La RM dimostra un'atrofia cerebellare che si può associare ad aumentato segnale della sostanza bianca nelle immagini T2-dipendenti.

Il dosaggio degli ormoni sessuali e delle gonadotropine permette di distinguere le forme ipogonadotrope da quelle ipergonadotrope e il test di stimolazione con LHRH nelle forme ipogonadotrope può essere utile per distinguere le forme primitive da quelle secondarie a deficit ipotalamico.

Sindrome di Marinesco-Sjögren

È caratterizzata dalla triade ritardo mentale, atassia cerebellare, cataratta. Altri segni includono: miopatia, anomalie scheletriche, bassa statura e ipogonadismo ipergonadotropo. La maggior parte dei soggetti presenta un aumento della CK serica.

Atassia cerebellare autosomica recessiva tipo 1 (ARCA1)

È una forma di atassia cerebellare pura descritta nel Quebec ad esordio nel giovane adulto e caratterizzata clinicamente da un'atassia cerebellare pura a lenta progressione con il correlato neuroradiologico di un'atrofia cerebellare marcata. Altre forme di atassia spastica recentemente identificate sono l'atassia spastica autosomica recessiva con leucoencefalopatia (ARSAL) descritta in Québec, legata al cromosoma 2q e una forma legata al cromosoma 17p.

Sindrome di Behr

Descritta da Behr nel 1909, si manifesta con atrofia ottica, spasticità, atassia e ritardo mentale. Altre rare forme di atassia ad esordio precoce sono associate a sordità e segni extrapiramidali.

Tutte queste forme hanno una trasmissione autosomica recessiva. Sono state descritte rare forme X-*linked*. Il fenotipo è caratterizzato da esordio nell'infanzia o adolescenza e da paraparesi spastica che precede la comparsa di atassia e disartria.

Atassie cerebellari ad esordio tardivo (v. Tab. 3).

Atassie cerebellari autosomiche dominanti (ADCA)

La prevalenza di queste atassie è pari a 3:100.000 (van de Warrenburg et al., 2002). La prima descrizione di ADCA *(Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia)* fatta da Menzel (1891) riguardava un soggetto con atassia progressiva esordita a 28 anni, iperreflessia profonda e movimenti coreiformi, autopticamente risultato poi affetto da atrofia olivopontocerebellare con degenerazione delle vie lunghe spinali. In seguito, numerose descrizioni di casi analoghi, talora assai difformi fra loro, portarono a tentativi di inquadramento su base essenzialmente autoptica, risultati complessi ed insoddisfacenti, finché Harding (1984) non propose una classificazione clinica ancor oggi ampiamente accettata:

1. ADCA tipo I, la forma più frequente, caratterizzata da atassia cerebellare progressiva, variamente associata con oftalmoplegia, demenza, atrofia ottica, amiotrofia, segni piramidali ed extrapiramidali;
2. ADCA tipo II, caratterizzata da degenerazione retinica pigmentaria;
3. ADCA tipo III, forma cerebellare "pura" ad esordio più tardivo, priva di segni oculari, extrapiramidali e demenza.

Senza nulla togliere all'indubbia utilità clinica di tale classificazione, nell'ultimo decennio la genetica molecolare ha documentato un'estrema eterogeneità genetica nell'ambito delle atassie dominanti, oggi denominate SCA (*SpinoCerebellar Ataxia*).

Il *locus* è stato identificato in 28 forme ed il gene è stato clonato in 16 di esse. Nel 25% delle famiglie il gene non è stato ancora localizzato. La classificazione genetica delle SCA è riportata in Tab. 3.

Eziologia e patogenesi – Molte SCA rientrano nell'ambito delle malattie da triplette e la patogenesi è simile a quella della corea di Huntington. L'espansione patologica di una sequenza di triplette citosina-adenina-guanina (CAG) è stata inizialmente identificata in SCA1 (Orr et al., 1993). Tale espansione, presente nella parte codificante del gene, viene tradotta in una sequenza di poliglutamine (poli-Q). Espansioni CAG sono state successivamente identificate in altre sei forme: SCA2, 3, 6, 7, 17 e DRPLA o atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (Subramony e Filla, 2001; Shöls et al., 2004). Con l'esclusione di SCA6, il cui gene codifica per la subunità α1A di un canale del calcio neuronale, e di SCA17, il cui gene codifica per il fattore di trascrizione TATA *box-binding protein,* le proteine associate alla malattia hanno una funzione sconosciuta e sono dissimili tra loro. L'unico elemento in comune è la presenza di una sequenza CAG.

L'ipotesi patogenetica è pertanto che l'espansione del tratto poli-Q conferisca alla proteina mutata una

Tabella 3. Classificazione genetica delle atassie dominanti.

Forma	OMIM	Locus	Proteina mutata	Numero di triplette		Frequenza	Fenotipo
				Normale	Patologico		
SCA 1	601556	6p	ataxina-1 (a)	6-39	41-83	3-15%	saccadi ipometriche, segni piramidali precoci
SCA 2	601517	12q	ataxina-2 (a)	14-32	34-77	6-15%	saccadi lente, iporeflessia, (parkinsonismo)
SCA 3	109150	14q	ataxina-3 (a)	12-40	62-86	30-40%	diplopia, spasticità, neuropatia
SCA 4	600223	16q	sconosciuta			2 famiglie	neuropatia sensitiva
16qADCA	117210	16q	puratrofina-I (b)			molte famiglie (c)	ipoacusia neurosensoriale
SCA 5	600224	11cen	spectrina beta-III			3 famiglie	prevalentemente cerebellare
SCA 6	601011	19p	CACNA1A (a)	4-18	21-30	5-15%	prevalentemente cerebellare
SCA 7	164500	3p	ataxina-3 (a)	7-18	38-200	3-5%	degenerazione maculare pigmentaria
SCA 8	603680	13q	ataxina-8 (d)	16-91	107-250	3%	spasticità
SCA 10	603516	22q	ataxina-10 (e)	10-22	550-4500	alcune famiglie (f)	epilessia
SCA 11	604432	15q	sconosciuta			1 famiglia	prevalentemente cerebellare
SCA 12	604325	5q	PP2A (a)	7-28	66-78	7 famiglie	tremore, bradicinesia e demenza
SCA 13	605259	19q	KCNC3			2 famiglie	ritardo mentale in 1 famiglia
SCA 14	605361	19q	PKC-gamma			alcune famiglie	miochimie facciali, mioclono, distonia
SCA 15	606658	3p	*Itpr 1*			3 famiglie	prevalentemente cerebellare
SCA 16	606364	8q	sconosciuta			1 famiglia	prevalentemente cerebellare
SCA 17	600075	6q	TBP (a)	25-43	45-63	alcune famiglie	demenza, segni extrapiramidali, epilessia
SCA 18	607458	7q	sconosciuta			1 famiglia	neuropatia
SCA 19	607346	1	sconosciuta			1 famiglia	tremore, mioclono
SCA 20	608647	11	sconosciuta			1 famiglia	disfonia, calcificazioni nucleo dentato
SCA 21	607454	7p	sconosciuta			1 famiglia	parkinsonismo
SCA 22	607346	1	sconosciuta			1 famiglia	prevalentemente cerebellare
SCA 23	610245	20p	sconosciuta			1 famiglia	prevalentemente cerebellare
SCA 25	608703	2p	sconosciuta			1 famiglia	neuropatia sensitiva
SCA 26	609306	19p	sconosciuta			1 famiglia	prevalentemente cerebellare
SCA 27	609307	13q	FGF14			2 famiglie	tremore, ritardo mentale, depressione
SCA 28	610246	18p-q	sconosciuta			1 famiglia	atassia, iperreflessia, nistagmo, oftalmoparesi
SCA 29	117360	3p	sconosciuta			1 famiglia	atassia congenita, non progressiva
DRPLA	125370	12p	atrofina 1 (a)	7-35	49-88	3% (g)	epilessia, coreoatetosi, demenza, mioclono

(a) espansione trinucleotidica CAG; (b) 16qADCA (ADCA in *linkage* con 16q22.1) e SCA4 potrebbero essere forme alleliche (c) descritta solo in Giappone; (d) espansione trinucleotidica CTG; (e) espansione pentanucleotidica (ATTCT); (f) famiglie messicane e brasiliane; (g) comune in Giappone. SCA6 è allelica ad atassia episodica-2 e ad emicrania emiplegica familiare 1. SCA9, locus non assegnato; SCA19 e SCA22 potrebbero avere lo stesso gene; SCA24 autosomica recessiva.

nuova funzione, totalmente differente rispetto a quella fisiologica, ma tossica per alcune popolazioni neuronali. La presenza del tratto espanso di poli-Q, al di là di una certa soglia variabile da forma a forma ma in genere vicina al valore di 40 triplette CAG, provocherebbe una modifica conformazionale della proteina tale da portare alla formazione di oligomeri solubili, poi di aggregati insolubili ed infine di particolari inclusioni intranucleari o intracitoplasmatiche riconoscibili con anticorpi per le poli-Q e per l'ubiquitina. La penetrazione della proteina patologica all'interno del nucleo è importante perché possa esplicarsi la sua azione patologica (Shöls et al., 2004).

Un altro carattere delle SCA da poli-Q è l'instabilità degli alleli espansi. In SCA1,2,3,7 e DRPLA nel passaggio dai genitori ai figli vi è tendenza all'allungamento delle sequenze CAG, soprattutto quando trasmesse da individui di sesso maschile. Poiché è presente una correlazione inversa tra il numero di ripetizioni CAG e l'età d'esordio, l'instabilità intergenerazionale rappresen-

ta il substrato biologico dell'anticipazione, ovvero un esordio più precoce nelle generazioni più recenti.

Non è invece chiarita la patogenesi di SCA12, anch'essa causata da un'espansione CAG, ma nella regione 5' non codificante del gene *PPP2R2B*, che codifica per una subunità regolatoria di una fosfatasi implicata in numerosi processi cellulari che coinvolgono la fosforilazione proteica.

Un'espansione citosina-timina-guanina (CTG) è stata trovata in SCA8. La patogenesi di questa forma potrebbe ricondursi al guadagno di una funzione tossica a livello dell'RNA, ma, poiché anche in questa forma vi sono inclusioni intranucleari poli-Q, potrebbe coesistere anche un effetto neurotossico causato dalla stessa proteina.

Un'espansione intronica di un pentanucleotide, adenina-timina-timina-citosina-timina (ATTCT), è associata a SCA10. Anche in questa forma, come in SCA8, FRAXA e distrofia miotonica, si ipotizza accumulo nucleare e tossicità di RNA alterato. Altre SCA, identificate più recentemente, non sono causate da espansioni polinucleotidiche, ma da mutazioni puntiformi di geni:

- in ADCA in linkage con 16q22.1, *PLEKHG4,* che codifica per *puratrofina*, una proteina che potrebbe avere un ruolo nelle comunicazioni cellulari e nelle interazioni col citoscheletro;
- in SCA5, *SPTBN2*, che codifica per *spectrina* β-III, una proteina del citoscheletro; in SCA13, *KCN3*, che codifica per un canale del potassio;
- in SCA14, *PRKCG*, che codifica per l'isoforma gamma della proteina chinasi C;
- in SCA27, *FGF14,* che codifica per un fattore di crescita dei fibroblasti. Infine è stata recentemente identificata in SCA15 una delezione di 18 bp nel gene *Itpr1*, che codifica per il recettore dell'inositolo trifosfato 1;
- in SCA28, una mutazione 18p11.22-q11.2 di *AFG3L2.* Assieme alla *paraplegina* (causa della paraplegia spastica recessiva) AFG3L2 è è la subunità catalitica del complesso metalloproteasico ATP-dipendente m-AAA della membrana mitocondriale interna, coinvolto nel mantenimento del proteoma mitocondriale e nell'uomo altamente e selettivamente espresso nei neuroni di Purkinje. La carenza di m-AAA causa deficit della catena respiratoria a livello del complesso IV mitocondriale e ridotta attività proteolitica.

Atassia cerebellare dominante tipo I

La prevalenza europea è compresa fra 0,3-1:100.000, ma valori più alti sono stati riportati nelle Azzorre, nella regione di Holguin (Cuba) ed in un zona della Calabria, probabilmente per la presenza di un effetto fondatore.

Eziologia – Espansioni patologiche CAG in SCA1,2,3,12 e CTG in SCA8 sono associate ad ADCA tipo I.

Neuropatologia – Dimostra un quadro di atrofia olivopontocerebellare che coinvolge peduncolo cerebellare medio, parte ventrale del ponte, corteccia cerebellare (con depauperamento dei granuli e delle cellule di Purkinje), olive inferiori e nuclei pontini, associata a degenerazione delle colonne dorsali, delle vie spinocerebellari e frequentemente anche della sostanza nera e dello striato.

Sintomatologia – L'età all'esordio varia fra i 10 e 70 anni, con media a 34 anni. La malattia esordisce prima dei 20 anni nel 10% circa dei soggetti, ed è già presente nel 95% dei casi all'età di 65 anni. L'anticipazione è comune e più pronunciata nella trasmissione paterna. L'età di esordio ed il quadro clinico sono estremamente variabili non solo tra famiglie, ma anche all'interno della stessa famiglia.

Il quadro clinico è dominato da un'atassia della marcia, il sintomo di esordio più frequente, da una disartria quasi costante e da una dismetria molto frequente. Anomalie dei movimenti oculari sono presenti in oltre il 70% dei soggetti. L'oftalmoplegia sopranucleare si evidenzia inizialmente con una paralisi dello sguardo verticale che può sfociare dopo anni in una paralisi dello sguardo omnidirezionale. Può essere presente rallentamento dei movimenti saccadici, che è tipico in SCA2. Segni di compromissione corticospinale (iperreflessia profonda, spasticità e segno di Babinski) sono presenti nel 50% circa dei soggetti, specie in SCA1, e nistagmo in un terzo di essi.

In fase avanzata di malattia sono frequenti deterioramento cognitivo, in genere modesto, disfagia prevalentemente per i liquidi, disturbi sfinterici (usualmente minzione imperiosa) e riduzione della sensibilità vibratoria. Possono essere presenti fascicolazioni periorali, crampi ed atrofia muscolare e raramente segni extrapiramidali quali ipomimia, rigidità, corea, atetosi e distonia. L'atrofia ottica è rara e tardiva. La maggior parte dei malati perde la deambulazione autonoma dopo 15-20 anni di malattia. L'attesa di vita è ridotta, con decesso usualmente nella 6° decade.

La grande variabilità intra e interfamiliare dei reperti clinici e patologici rende impossibile una diagnosi clinica delle varie forme di SCA. È vero tuttavia che alcuni segni clinici sono preferenzialmente associati con la mutazione di uno specifico gene. In Tabella 2 sono riassunte queste caratteristiche. Le diverse mutazioni hanno anche una differente distribuzione geografica: SCA3, o *m. di Machado-Joseph*, è in assoluto la forma più frequente nel mondo, ma è pressoché assente in Italia, dove SCA1 e 2 sono responsabili del 70% delle forme dominanti.

Diagnosi – Il sospetto clinico viene confermato da esami di laboratorio e strumentali:

1. Test per l'espansione patologica della tripletta CAG/CTG in SCA1, SCA2, SCA3, SCA8, SCA12 *(gold standard)*, che

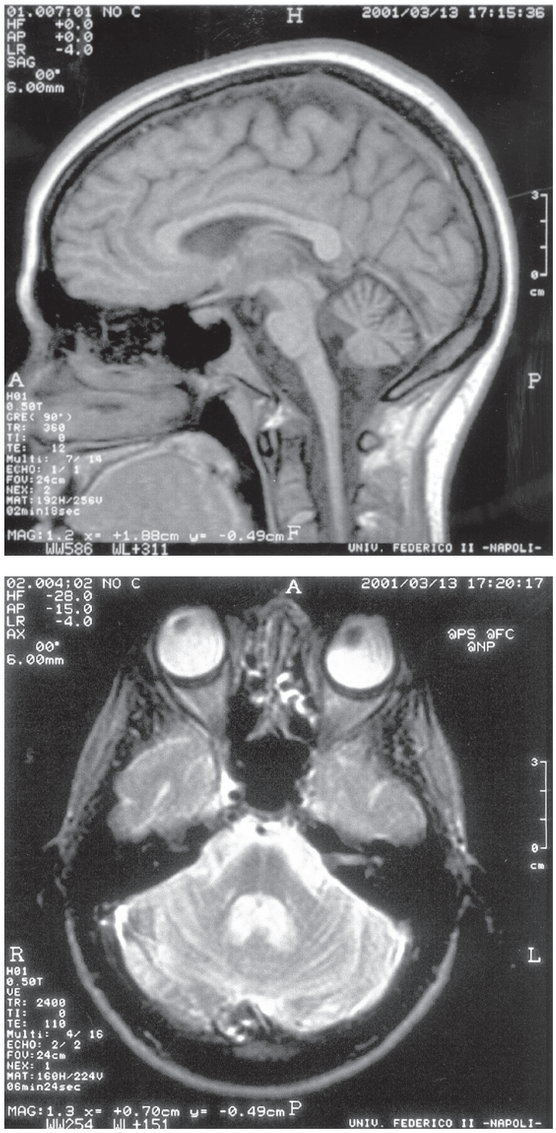


Fig. 3. Soggetto con SCA2. A, immagine sagittale T1-pesata che mostra atrofia del cervelletto e del ponte. B, immagine assiale attraverso il peduncolo cerebellare medio, T2-pesata, che mostra atrofia del ponte, dilatazione del IV ventricolo e delle cisterne prepontine e iperintensità del rafe mediano.

permette una diagnosi predittiva e prenatale. Singole famiglie con fenotipo di ADCA I sono state identificate per *linkage* a SCA18,21,25,28.

2. RM. Dimostra una costante atrofia cerebellare, usualmente associata ad atrofia della parte ventrale del tronco (Figura 3). L'aumento di segnale in T2 delle proiezioni ponto-cerebellari trasverse e del rafe mediano configura il cosiddetto *"hot cross bun sign"*. Frequentemente s'associano atrofia della corteccia e del midollo.
3. Potenziali evocati. Nell'80% circa dei soggetti sono alterati i potenziali evocati troncoencefalici (BAEP), somestesici (SEP) e motori (MEP), e nel 50% i potenziali evocati visivi (VEP).
4. Elettroneurografia. Nel 60% circa dei soggetti è documentabile la presenza di una neuropatia assonale prevalentemente sensitiva.

Atassia cerebellare dominante tipo II

ADCA tipo II è caratterizzata da distrofia maculare pigmentaria e rappresenta il 5% circa delle famiglie dominanti. I reperti patologici sono quelli di un'atrofia olivopontocerebellare. Un'espansione patologica CAG nel gene coinvolto in SCA7 è causa della malattia.

Sintomatologia – L'età d'esordio è usualmente più precoce rispetto all'ADCA tipo I, ma può variare da 6 mesi a 60 anni. Sono descritti casi di penetranza incompleta. La malattia esordisce usualmente con atassia, preceduta da disturbo visivo in un terzo dei casi. Il quadro clinico non è specifico ed è caratterizzato da atassia, segni piramidali, oftalmoplegia sopranucleare, movimenti saccadici rallentati occasionali movimenti coreiformi e talora demenza.

I sintomi visivi consistono in ridotta acuità visiva centrale con conservazione delle visione periferica, con progressione verso la cecità, correlata al riscontro oftalmoscopico di un accumulo di granuli pigmentati nella macula, e negli stadi tardivi, segni di atrofia ottica.

Diagnosi – Si basa su criteri simili a quelli sopradescritti per l'ADCA tipo I, molecolari (ricerca di espansione CAG in SCA7) ed RM.

Atassia cerebellare dominante tipo III

Rappresenta il 5-15% di ampie casistiche di atassie dominanti. Il reperto patologico è usualmente quello di un'atrofia cerebellare corticale.

Eziologia – Espansioni CAG nel gene di SCA6 sono causa frequente di ADCA tipo III. Mutazioni puntiformi del gene di SCA5 provocano forme cerebellari pure. SCA4 e 16qADCA mappano sulla stessa regione cromosomica e potrebbero essere considerate forme cerebellari pure, ma in SCA4 vi è prominente neuropatia sensitiva, in 16qADCA tardiva comparsa di ipoacusia.

Sintomatologia – L'età d'esordio, più tardiva che nelle altre forme di ADCA, cade più frequentemente nella 5° e 6° decade. Il quadro clinico è quello di un'atassia cerebellare pura in assenza di oftalmoplegia, amiotrofia, segni extrapiramidali e demenza. Iperreflessia profonda e spasticità sono presenti in un terzo dei soggetti e riduzione della pallestesia nella metà. Il decorso è usualmente mite e l'attesa di vita normale.

Diagnosi – Si basa sui reperti degli esami di laboratorio e strumentali.

1. Test molecolare per l'espansione CAG in SCA6. La ricerca di mutazioni di puratrofina (16qADCA), spec-

trina β-III (SCA5), Itpr 1 (SCA15) e studi di *linkage* per SCA4, 11, 16, 22, 23, 26 su famiglie di dimensioni adeguate possono essere condotti solo in laboratori di ricerca. Espansioni CAG in altri geni SCA, usualmente causa di ADCA tipo I, se di piccole dimensioni, possono essere associate a forme cerebellari pure ad esordio tardivo.
2. RM. Dimostra la presenza di atrofia cerebellare vermiana ed emisferica.
3. Elettroneurografia. Rivela la non infrequente presenza si segni di neuropatia assonale sensitiva.

Altre atassie cerebellari dominanti

Alcune SCA non trovano corrispondenza con la classificazione clinica proposta da Harding. Tali sono SCA10 che è stata esclusivamente descritta in famiglie messicane e brasiliane ed è caratterizzata da crisi epilettiche; SCA13 caratterizzata da ritardo mentale; SCA14 con mioclono; SCA17, non rarissima in Italia, caratterizzata da demenza, disturbi psichiatrici, segni extrapiramidali ed epilessia; SCA27 con tremore, ritardo mentale e disturbi psichiatrici; e le rarissime SCA19, 20, 29.

Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA)

È particolarmente frequente in Giappone, mentre solo pochi casi sono stati descritti in Europa e Nord-America. Le alterazioni neuropatologiche consistono in una degenerazione combinata dei sistemi dentato-rubro e pallidoluysiano. L'età d'esordio è compresa fra 10- 70 anni, con un'anticipazione marcata soprattutto quando la malattia è trasmessa per via paterna.

La malattia è caratterizzata da una combinazione di atassia, coreoatetosi, mioclono, epilessia e demenza. I soggetti con esordio prima dei 20 anni presentano un fenotipo di epilessia mioclonica progressiva, caratterizzata da mioclono, crisi epilettiche, atassia e demenza, mentre le forme ad esordio più tardivo sono caratterizzate da atassia cerebellare, coreoatetosi e demenza talora non distinguibile dalla m. di Huntington.

La RM mostra atrofia marcata cerebrale e cerebellare, e del tronco. Nelle immagini T2-pesate possono essere presenti lesioni simmetriche di elevato segnale della sostanza bianca, globo pallido, talamo, mesencefalo e ponte.

M. di Gerstmann-Sträussler-Scheinker

È un'encefalopatia prionica che si presenta con atassia e demenza con esordio nell'età adulta ed è usualmente causata da mutazione al codone 102 del gene della proteina prionica (v. 2° Vol, Cap. 33 Malattie Infettive del SNC). L'età di esordio è compresa tra la 3ª e la 6ª decade e la durata media di malattia è 5 anni.

Atassie episodiche dominanti

Le atassie episodiche sono forme rare trasmesse in maniera autosomica dominante e caratterizzate da improvvisi attacchi di atassia. L'età d'esordio varia fra 10 e 50 anni. Gli attacchi sono precipitati da stress fisici, emozioni, esercizio, alcool, mestruazioni. L'acetazolamide rappresenta il trattamento di elezione.

Atassia episodica-1 (EA1)

È causata da mutazioni puntiformi nel gene del canale del potassio (*KCNA1*) ed è caratterizzata da brevi episodi di atassia della durata da secondi a minuti. L'esame neurologico mostra la presenza di miochimie dei muscoli palpebrali e alle mani anche nelle fasi intercritiche.

Atassia episodica-2 (EA2)

È generalmente causata da mutazioni troncanti del gene codificante per la subunità α1A del canale del calcio (*CACNA1A*) ed è allelica a SCA6, causata da espansione CAG, e a una forma di emicrania emiplegica familiare causata per lo più da mutazioni nonsenso. Gli attacchi durano da ore a giornate e si accompagnano a vertigini, nausea e cefalea. Può coesistere atassia progressiva e può esservi buona risposta al trattamento con acetazolamide. La RM può mostrare atrofia cerebellare in EA2.

Sono state identificate altre forme molto rare di atassia episodica (EA3,4,5,6). È possibile in laboratori di ricerca effettuare l'analisi delle mutazioni dei geni *KCNA1* e *CACNA1A* e, in famiglie di dimensioni adeguate, lo studio di *linkage*.

Atassia cerebellare idiopatica ad esordio tardivo

Harding ha proposto la denominazione di *ILOCA (Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia)* per le forme di atassia cerebellare ad esordio tardivo ed eziologia sconosciuta. Tale definizione comprende le forme precedentemente descritte come atrofia olivopontocerebellare da Dejerine e Thomas nel 1900 e come atrofia cerebellare corticale da Marie, Foix, Alajouanine nel 1922. La distinzione tra ILOCA e atrofia multisistemica non è possibile in fase precoce di malattia. Il 25% dei soggetti con ILOCA evolve in una atrofia multisistemica entro cinque anni dall'esordio.

La malattia è rara, ma presumibilmente sottodiagnosticata. La frequenza è probabilmente simile a quella delle atassie dominanti. La diagnosi di ILOCA è una diagnosi di esclusione di cause genetiche ed acquisite.

Una storia familiare negativa non esclude forme recessive o anche forme dominanti in casi di ridotta penetranza, precoce scomparsa del portatore del gene,

adozione o non paternità. Possibili cause di degenerazione cerebellare sono alcolismo, terapia cronica con farmaci antiepilettici, sindrome paraneoplastica in corso di tumori ginecologici e linfoma di Hodgkin, celiachia e ipotiroidismo.

Sintomatologia – Nella maggior parte dei casi, l'esordio avviene entro la 5-6 decade, variando dalla quarta all'ottava con prevalenza maschile. L'atassia della marcia è il primo disturbo. La dismetria è pressoché costante, la disartria molto frequente, i riflessi rotulei possono essere normali, vivaci o ridotti, l'achilleo è assente in un terzo dei soggetti. Il segno di Babinski è presente nel 50% dei casi e la sensibilità vibratoria è frequentemente diminuita.

Alcuni soggetti presentano anche tremore intenzionale o posturale, nistagmo, disfagia, compromissione cognitiva e disturbi sfinterici. Più raramente si osserva la coesistenza di segni parkinsoniani, di ipercinesie, di oftalmoplegia sopranucleare ed amiotrofia, mentre mancano segni di compromissione retinica (degenerazione pigmentaria, atrofia ottica).

La malattia è progressiva con perdita della deambulazione autonoma dopo 5-20 anni dall'esordio. L'attesa di vita è ridotta. I soggetti con una forma cerebellare pura hanno una prognosi di sopravvivenza migliore (mediamente 21 anni dall'esordio) rispetto ai soggetti con altri segni associati (8 anni).

Diagnosi – Si basa su criteri di esclusione e su specifici reperti RM.

1. Esclusione di forme sintomatiche: autoimmuni (ricerca di anticorpi anti-endomisio, anti-Hu/Yo/Ri, anti-transglutaminasi, anti-gliadina, anti-GAD e di bande liquorali oligoclonali deponenti per una patologia demielinizzante); disendocrine (T3-T4-FT4); carenziali (dosaggio di Vit. B12 ed E). Rare positività per l'espansione GAA del gene di FRDA e per l'espansione CAG, prevalentemente nel gene SCA6, sono state riportate in alcune casistiche (Abele et al., 2002). In presenza di tremore e disturbi cognitivi associati all'atassia occorre escludere mutazioni del gene *FMR1*.
2. RM. Dimostra la presenza pressoché costante di atrofia cerebellare vermiana ed emisferica, associata ad atrofia del tronco o della corteccia cerebrale nel 50% dei soggetti. Può essere presente un elevato segnale delle proiezioni pontine trasverse *("hot cross bun sign")*. La RM risulta anche utile per escludere forme progressive di sclerosi multipla.

PARAPARESI SPASTICHE EREDITARIE

Formano un gruppo di malattie eterogenee da un punto di vista genetico e clinico, aventi in comune una progressiva spasticità degli arti inferiori. In Italia, la prevalenza è compresa tra 1,3 e 4,3 per 100.000, ma è possibile che la reale frequenza della malattia sia sottostimata per la sua frequente benignità, con un quarto circa dei casi asintomatici. La trasmissione dominante è la più frequente.

La prima chiara descrizione si deve a von Strümpell nel 1880, anche se un disturbo simile era stato descritto da Seeligmüller quattro anni prima. Harding (1984) ha distinto *forme pure*, con compromissione neurologica limitata ad ipostenia e spasticità progressiva degli arti inferiori, vescica spastica e riduzione delle sensibilità profonde (pallestesia, batiestesia, chinestesia) agli arti inferiori, e *forme complicate*, con altri segni neurologici o interessamento di altri sistemi: epilessia, ritardo mentale/demenza, atassia, amiotrofia, segni extrapiramidali, neuropatia periferica, sordità, atrofia ottica, retinopatia, cataratta, reflusso esofageo, ittiosi e depigmentazione cutanea.

Eziologia e patogenesi – Dal punto di vista genetico sono state localizzate 31 forme (SPG1-17, 19-31, 33), tredici con trasmissione autosomica dominante, quattordici recessive e quattro X-*linked* (Tab. 4). Sono stati identificati sedici geni che codificano per proteine abbastanza differenti per localizzazione e funzione (Tallaksen et al., 2001).

Numerose evidenze, ed in particolare le principali mutazioni proteiche descritte oltre, suggeriscono che questo particolare tipo di patologia neurodegenerativa dipenda da alterazioni del trasporto assonale (Reid, 2003), funzione cruciale per mantenere l'integrità degli assoni, specie quelli più lunghi, la cui sopravvivenza dipende dalla produzione mitocondriale di energia e dall'integrità del citoscheletro microtubulare deputato al trasporto orto-antidromico kinesina-dineina mediato.

Spastina (SPG4). È una proteina mutata (Hazan et al., 1999) che appartiene al gruppo delle ATPasi associate a diverse attività cellulari (AAA) e che possiede un dominio interattivo con i microtubuli ed un altro per il trasporto di organelli. Interagendo con il citoscheletro, ha un probabile ruolo nell'organizzazione e la dinamica dei microtubuli.

Spartina (SPG20). Condivide un dominio con spastina e potrebbe anch'essa essere coinvolta nell'interazione coi microtubuli.

Atlastina (SPG3A). Dotata di attività GTPasica, legandosi a spastina potrebbe interagire in una via finale comune.

Protrudina (SPG33). Interagirebbe con spastina promuovendo la formazione di neuriti.

KIF5A (SPG10). Catena pesante della chinesina neuronale, interviene nel trasporto assonale anterogrado di organelli e macromolecole.

Tabella 4. Classificazione genetica delle paraparesi spastiche ereditarie.

Forma	OMIM	Eredità	Locus	Proteina mutata	Forma	Fenotipo
SPG1	308840	XL	Xq	L1CAM	complicata	CRASH
SPG2	312080	XL	Xq	PLP	pura o complicata	segni cerebellari e ritardo mentale
SPG3A	182600	AD	14q	atlastina	pura	
SPG4	604277	AD	2p	spastina	pura	
SPG5	605229	AR	8p		pura	
SPG6	600363	AD	15q	NIPA1	pura	
SPG7	602783	AR	16q	paraplegina	pura o complicata	disartria, atrofia ottica, segni cerebellari
SPG8	603563	AD	8q	strumpellina	pura	
SPG9	601162	AD	10q		complicata	cataratta, reflusso esofageo, neuropatia motoria
SPG10	604187	AD	12q	KIF5A	pura	
SPG11	604360	AR	15q	spataxina	pura o complicata	ritardo mentale, neuropatia, ipoplasia corpo calloso
SPG12	604805	AD	19q		pura	
SPG13	605280	AD	2q	HSPD1 60	pura	
SPG14	605229	AR	3q		complicata	ritardo mentale, neuropatia motoria
SPG15	270700	AR	14q		complicata	ritardo mentale, maculopatia, amiotrofie
SPG16	300266	XL	Xq		complicata	ritardo mentale
SPG17	270685	AD	11q	seipina	complicata	amiotrofie
SPG19	607152	AD	9q		pura	
SPG20	275900	AR	13q	spartina	complicata	disartria, amiotrofie
SPG21	248900	AR	15q	maspardina	complicata	ritardo mentale, ipoplasia corpo calloso
SPG22	300523	XL	Xq	MCT8	complicata	ritardo mentale, disartria, amiotrofie, atetosi
SPG23	270750	AR	1q		complicata	alterazioni pigmentazione cute e capelli
SPG24	607584	AR	13q		pura	
SPG25	608220	AR	6q		pura	
SPG26	609195	AR	12p		complicata	amiotrofie, lieve ritardo mentale
SPG27	609041	AR	10q		pura	
SPG28	609340	AR	14q		pura	
SPG29	609727	AD	1p		complicata	ipoacusia, ernia iatale
SPG30	610357	AR	2q		complicata	atrofia cerebellare, neuropatia sensitiva
SPG31	610250	AD	2p	Reep1	pura	
SPG33	610244	AD	10q	protrudina	pura	

Maspardina (SPG21). Si localizza nelle vescicole intracellulari ed avrebbe un ruolo nel trasporto di proteine.

Paraplegina (SPG7) *e HSPD1* (SPG13). Hanno attività di chaperonine (*chaperon proteins*). La paraplegina appartiene al gruppo di proteine AAA e si localizza nel compartimento subcellulare mitocondriale (Casari et al., 1998).

Una sua carenza potrebbe causare un'alterazione della fosforilazione ossidativa mitocondriale. In un modello murino la mancanza di paraplegina provoca anomalie dei mitocondri e rigonfiamento assonale, probabilmente da riportare ad un difetto del trasporto assonale.

Altre proteine mutate. *Strumpellina* (SPG8), *spataxina* (SPG11), *NIPA1* (SPG6), hanno putativi domini di membrana e potrebbero avere funzione di trasportatori o recettori. *Seipina* (SPG17, gene *BSCL2*) è una proteina di membrana del reticolo endoplasmico. *Reep1* (SPG31) ha due domini transmembrana di cui uno potrebbe funzionare come peptide di segnale. *SLC16A2,* il gene mutato in SPG22, X-*linked*, codifica per MCT8, un trasportatore dell'ormone tiroideo che permette l'ingresso di T3 nei neuroni. I geni responsabili delle altre nella forma X-linked SPG2, hanno un ruolo nella mielinizzazione. SPG1 è causata da mutazioni del gene della glicoproteina transmembrana L1CAM (L1 Cell Adhesion Molecule), espressa nelle cellule nervose e di Schwann, implicata nella migrazione neuronale e nella mielinizzazione e rigenerazione dei nervi periferici. Mutazioni del gene della proteina proteolipidica (PLP) sono responsabili di SPG2. PLP è una delle principali proteine mieliniche ed interviene nella maturazione e nella conservazione della mielina nel SNC.

Eziologia e patogenesi – Le scarse evidenze disponibili nel midollo spinale dimostrano la presenza di una degenerazione assonale tipo *dying back* più pronunciata nei tratti distali delle vie lunghe discendenti (tratto corti-

cospinale) ed ascendenti (cordoni dorsali), senza evidente perdita delle cellule da cui tali assoni originano. Le porzioni più colpite sono il tratto cortico-lombosacrale ed il fascicolo gracile (riguardanti gli arti inferiori). I tratti spinocerebellari sono interessati nel 50% dei casi. In alcuni casi è stata tuttavia riportata anche una riduzione dei neuroni gigantopiramidali di Betz, del nucleo di Clarke, del cervelletto e dei nuclei della base. Usualmente normali sono i gangli delle radici dorsali, le radici dorsali, i nervi periferici e le corna anteriori del midollo spinale.

Forme dominanti

La forma più frequente (40%) è SPG4, seguita da SPG3A, che predomina quando l'esordio avviene prima dei 10 anni.

Nelle forme pure l'età di esordio della malattia varia dall'infanzia agli 80 anni, con elevata variabilità sia tra famiglie, sia all'interno della stessa famiglia. Il disturbo iniziale riguarda la deambulazione e nei casi infantili può essere riferito ad un ritardo nella sua acquisizione. Il 25% circa dei soggetti rimane asintomatico.

I segni principali sono rappresentati da spasticità, iperreflessia, segno di Babinski ed ipostenia agli arti inferiori, ma spesso vi è discrepanza tra spasticità (marcata) ed ipostenia (modesta o assente). Nel 10-65% dei soggetti coesiste un'ipoestesia profonda vibratoria con areflessia achillea, che assieme a modesta ipotrofia dei piccoli muscoli del piede e del tibiale anteriore tende ad accentuarsi dopo anni di malattia. Coesistono disturbi sfinterici (minzione imperiosa, pollachiuria, talora difficoltà alla minzione), mentre le disfunzioni sessuali sono usualmente assenti. La funzione motoria degli arti superiori rimane quasi sempre indenne, e la sua compromissione si limita al massimo ad una modesta iperreflessia profonda senza deficit di forza.

I caratteri differenziali tra le varie forme dominanti sono riportate in Tabella 4. L'età d'esordio di SPG4 varia dalla prima alla quinta decade. La malattia si può presentare come forma pura o complicata con deficit cognitivo. C'è una notevole variabilità intra e interfamiliare dell'età d'esordio e di gravità di malattia. SPG3, 6, 8, 10, 1, 13 si manifestano come forme pure con esordio dalla prima alla terza decade. SPG9 ha un fenotipo particolare con cataratta, reflusso esofageo e neuropatia motoria. SPG17 (*sindrome di Silver*) è caratterizzata da amiotrofie distali, soprattutto agli arti superiori.

Forme recessive

Sono più rare rispetto alle forme dominanti rappresentando circa il 30% del totale. La forma più frequente è probabilmente SPG11. L'età di esordio è compresa i 10 e 50 anni, rispetto alle forme dominanti sono più frequenti le forme complicate con disturbi bulbari (disfagia e disartria), cognitivi ed atrofia ottica.

Fra le forme recessive, alcune si mostrano come pure (Tab. 4), SPG7 come forma pura o complicata, mentre la SPG11 si può associare ad ipoplasia o agenesia del corpo calloso, alterazioni della sostanza bianca periventricolare, ritardo mentale e neuropatia sensitivomotoria. Nelle forme recessive complicate, frequenti sono il ritardo mentale e la neuropatia. SPG20 (*sindrome di Troyer*) ed SPG21 (*sindrome Mast*) sono peculiari degli Amish, popolazione dell'Ohio (USA) geneticamente isolata.

Forme X-linked

Estremamente rare, rappresentano l'1-2% del totale. Sono stati identificati geni in tre loci, le cui mutazioni sono responsabili di: SPG1, 2 e 22. Le mutazioni del gene L1CAM determinano la sindrome MASA (*Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait and Adducted thumbs*), idrocefalo ed agenesia del corpo calloso (Tab. 4). Tali difetti sono attualmente considerati parte della sindrome CRASH (*Corpus callosum hypoplasia, Retardation, Adducted thumbs, Spastic paraplegia and Hydrocephalus*). Anche SPG2 si presenta generalmente come forma complicata da segni cerebellari e ritardo mentale. Allelica a SPG2 è la *m. di Pelizaeus-Merzbacher*, una leucodistrofia che si manifesta con segni cerebellari e piramidali con esito letale nell'infanzia. La *sindrome di Allan-Herndon-Dudley (SPG22*) è caratterizzata da ritardo mentale, disartria, ipotonia alla nascita con successiva evoluzione in paraparesi spastica associata ad ipotrofia di alcuni gruppi muscolari, talora con livelli plasmatici di T3 aumentati e di T4 ridotti.

Diagnosi – Si basa sui seguenti reperti:

1. Analisi mutazionale diretta per i geni noti e di *linkage* nelle famiglie di dimensioni adeguate.
2. RM: presenza di modesta atrofia del midollo, raramente atrofia del cervelletto e alterato segnale in T2 della sostanza bianca. L'ipoplasia del corpo calloso è caratteristica ma non esclusiva di SPG11.
3. Potenziali evocati motori (MEP) e sensitivi (SEP): alterazioni della conduzione della via motoria centrale sono pressoché costanti all'arto inferiore e rare all'arto superiore, ma anche la via somatosensitiva centrale può essere coinvolta, specie nel contingente a partenza dall'arto inferiore.
4. Elettroneurografia: aspetti di neuropatia assonale in alcuni soggetti.

Terapia – Non esistono terapie specifiche, ma solo farmaci che possano attenuare la spasticità (benzodiazepine, baclofen, anche in somministrazione intratecale, dantrolene, tizanidina, infiltrazioni con tossina botulinica), associati ad un trattamento riabilitativo mirato ad attenuare la spasticità e migliorare la forza.

Bibliografia

Abele, M., Burk, K., Schols, L., et al. (2002). The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain, 125(Pt 5), 961-968.

Campuzano, V., Montermini, L., Molto, M. D., et al. (1996). Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science, 271(5254), 1423-1427.

Casari, G., De Fusco, M., Ciarmatori, S., et al. (1998). Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. Cell, 93(6), 973-983.

Coppola, G., & Filla, A. (2004). Disorders of the cerebellum. In G. R. C. & R. J. Joint (Eds.), Baker and Joynt's clinical neurology on CD-ROM: Lippincott Williams & Wilkins.

Dejerine, J. J., & Thomas, A. (1900). L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière (Paris), 13, 330-370.

De Michele, G., Coppola, G., Cocozza, S., et al. (2004). A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? J Neurol, 251(8), 913-922.

De Michele, G., Perrone, F., Filla, A., et al. (1996). Age of onset, sex, and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study on 119 patients. Neurology, 47(5), 1260-1264.

Filla, A., De Michele, G., Cavalcanti, F., et al. (1996). The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. Am J Hum Genet, 59(3), 554-560.

Filla, A., De Michele, G., Marconi, R., et al. (1992). Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. J Neurol, 239(6), 351-353.

Fink, J. K. (2003). The hereditary spastic paraplegias: nine genes and counting. Arch Neurol, 60(8), 1045-1049.

Friedreich, N. (1863). Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin (Berlin), 26, 391-419, 433-459.

Friedreich, N. (1876). Über Ataxien mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin (Berlin), 68, 145-245.

Hazan, J., Fonknechten, N., Mavel, D., et al. (1999). Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. Nat Genet, 23(3), 296-303.

Holmes, G. M. (1907). A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain, 30, 466-489.

Lavin, M. F., Birrell, G., Chen, P., et al. (2005). ATM signaling and genomic stability in response to DNA damage. Mutat Res, 569(1-2), 123-132.

Louis-Bar, D. (1941). Sur un syndrome progressif cormprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. Confinia Neurologica, 4, 32-42.

Marie, P. (1893). Sur l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Clinique des maladies nerveuses. La semaine médicale (Paris), 13, 444-447.

Marie, P., Foix, C., & Alajouanine, T. (1922). De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. Rev Neurol (Paris), 38, 849-885, 1082-1111.

Menzel, P. (1890). Beitrag zur Kenntniss der hereditären Ataxia und Kleinhirnatrophie. Virchow Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin), 22, 160-190.

Orr, H. T., Chung, M. Y., Banfi, S., et al. (1993). Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. Nat Genet, 4(3), 221-226.

Pandolfo, M. (1999). Molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. Arch Neurol, 56(10), 1201-1208.

Pandolfo, M. (2008). Friedreich ataxia. Arch Neurol, 65(10), 1296-1303.

Paulson, H. L., & Miller, V. M. (2005). Breaks in coordination: DNA repair in inherited ataxia. Neuron, 46(6), 845-848.

Puccio, H., & Koenig, M. (2000). Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. Hum Mol Genet, 9(6), 887-892.

Reid, E. (2003). Science in motion: common molecular pathological themes emerge in the hereditary spastic paraplegias. J Med Genet, 40(2), 81-86.

Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., et al. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol, 3(5), 291-304.

Subramony, S. H., & Filla, A. (2001). Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? Neurology, 56(3), 287-289.

Tallaksen, C. M., Durr, A., & Brice, A. (2001). Recent advances in hereditary spastic paraplegia. Curr Opin Neurol, 14(4), 457-463.

Taroni, F., & DiDonato, S. (2004). Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. Nat Rev Neurosci, 5(8), 641-655.

van de Warrenburg, B. P., Sinke, R. J., Verschuuren-Bemelmans, C. C., et al. (2002). Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. Neurology, 58(5), 702-708.

von Strümpell, A. G. G. (1880). Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin), 10, 676-717.

Testi di riferimento

Brice, A., & Pulst, S. M. (2007). Spinocerebellar degenerations. The ataxias and spastic paraplegias. Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elsevier.

Harding, A. E. (1984). The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone.

OMIM. (2000). Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/): McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web.

Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., et al. (2001). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill.

Capitolo 42

Malattie motoneuronali

C. Caponnetto

Il termine molto generico di "malattie motoneuronali" si riferisce in questa sede all'insieme di malattie eterogenee che colpiscono in maniera selettiva i motoneuroni centrali superiori, inferiori o entrambi, causandone la progressiva scomparsa.

L'equivalente inglese MND (*Motor Neuron Disease*) è stato introdotto ed usato in letteratura soprattutto quale contenitore della malattia più rilevante di questo gruppo, la sclerosi laterale amiotrofica o SLA, e delle varie forme ad essa collegate (MND/ALS, vedi ad es. Swash e Devai, 2000; Ince et al., 2008).

Le malattie motoneuronali sono in massima parte neurodegenerative e con crescente frequenza collegate ad alterazioni genetiche che possono favorirne l'insorgenza o determinarla in vari periodi della vita, dall'infanzia all'età avanzata, assumendo tipiche caratteristiche eredo-familiari solitamente infantili o giovanili, e nel caso della sclerosi laterale amiotrofica, quella molto più frequente di malattia sporadica o idiopatica dell'età medio-avanzata.

Va precisato che nelle malattie neurodegenerative i termini "genetico", "ereditario" o "eredo-familiare" (cioè trasmesso da DNA germinale o attraverso mutazioni *de novo*) tendono a confondersi, poiché il numero delle forme sporadiche senza storia di familiarità ma correlate a mutazioni genetiche è in continuo aumento in rapporto all'espandersi delle ricerche di singoli polimorfismi genetici correlati a tratti di malattia sull'intero genoma di larghe popolazioni (GWAS, *Genetic Wide Association Study)*, rendendo sempre più arduo distinguerne i relativi meccanismi patogenetici.

Accanto alle malattie motoneuronali primarie o neurodegenerative vere e proprie (eredo-familiari o sporadiche idiopatiche), che peraltro contemplano varianti con difetti genetici comuni ad altre patologie coesistenti (come nel caso della SLA associata a demenza frontotemporale, o a parkinsonismo e demenza), ne esistono altre secondarie ad un difetto genetico metabolico ereditario a particolare impatto sul sistema motorio centrale, o associate ad altre malattie neurodegenerative anche a carattere multisistemico, o derivanti da una molteplicità di altre cause.

Le forme secondarie o acquisite possono manifestarsi in maniera acuta (come nel caso delle mieliti virali, specie la poliomielite), subacuta o cronica, e in questo caso assumere un decorso ingravescente difficilmente distinguibile da quello caratteristico delle forme neurodegenerative primarie.

Circa la patologia puramente limitata ai motoneuroni inferiori (α-motoneuroni), vi è da aggiungere che non esiste uniformità di vedute sulla distinzione fra sofferenza primaria del loro complesso somato-dendritico (centrale) e dei loro prolungamenti assonali (periferici) tipica delle neuropatie motorie.

Tale ambiguità ha portato all'uso spesso fuorviante del termine "neuronopatia" al posto di "neuropatia" motoria riguardante i nervi periferici, che di per sé non pregiudica necessariamente la sopravvivenza del centro trofico α-motoneuronale (ovviamente se la neuropatia ha possibilità di terapie efficaci e queste sono applicate tempestivamente).

L'argomento è trattato diffusamente sia nel 1° Volume (Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP, e Cap. 27 Neuroimmunologia), sia nel 2° Volume (Cap. 44, Malattie del SNP), e non se ne farà quindi menzione, salvo ribadire ulteriormente che la patologia motoneuronale va intesa come "neuronopatia", cioè patologia del soma dei neuroni d'interfaccia fra SNC e SNP (Statland et al., 2015).

Da quanto sopra emergono le difficoltà finora incontrate nel giungere ad una classificazione eziologica ufficiale universalmente accettata delle malattie motoneuronali, poiché quelle pubblicate su importanti Trattati o Monografie di Neurologia, Neuropatologia o Medicina Interna (Leigh, 2007; Ince et al. 2008; Shaw, 2012; Ropper, 2014) o portali scientifici Web[1] differi-

[1] v. ad es.: http://neuromuscular.wustl.edu/motor.html#hopkins

scono sensibilmente fra loro, data l'embricazione di criteri nosologici eterogenei (genetici, neuroanatomici, anatomopatologici, clinici, etc.).

Per maggiore semplicità e chiarezza, è stata quindi scelta un'impostazione tradizionale basata su tre gruppi di malattie che colpiscono rispettivamente i motoneuroni superiori, inferiori o entrambi, inserendo in ciascuno di essi un comune sottogruppo riguardante il *continuum* o "spettro della SLA", costituito da varianti anatomo-cliniche anche molto dissimili, ma ad esso riferibili (Tab. 1).

Tabella 1. Classificazione delle principali malattie motoneuronali in funzione delle classi neuronali lese.

Malattie del motoneurone superiore e inferiore

Spettro della SLA
- Sclerosi laterale amiotrofica classica o comune (SLA)
  - Familiare (f-SLA): età giovanile, adulta
  - Sporadica (s-SLA): età medio-avanzata
- SLA-plus
  - SLA-FTD (SLA+Demenza frontotemporale)
  - SLA-PDC (SLA+Parkinsonismo+Demenza)

Forme tossiche (o presunte tali) causate da:
- L-BMAA (*Cycas*) → SLA-PDC
- L-BOAA (*Lathyrus* → neurolatirismo)
- Cianuri (cassava o manioca → Konzo)
- Metalli pesanti (Pb, Hg, U)

Malattie del motoneurone superiore

Spettro della SLA
- Sclerosi laterale primaria (PLS)

Altre malattie eredo-familiari
- Paraparesi spastiche ereditarie
- Atassia spinocerebellare tipo 3 (SCA3)
- Adrenoleucodistrofia X-*linked*

Malattie del motoneurone inferiore

Spettro della SLA
- Atrofia muscolare progressiva (PMA)
- Atrofia muscolare monomelica

Altre malattie eredo-familiari
- Atrofie muscolari spinali ereditarie SMA I-IV, da mutazioni del gene *SMN1*
- Atrofia muscolare bulbospinale X-*linked*
- Paralisi bulbare progressiva infantile (RTD)
- Deficit di esosaminidasi (gangliosidosi GM2)

Forme acquisite
- M. infettive: da poliovirus, West Nile virus, HTLV1-2, HIV, enterovirus 71, rabbia, *Borrelia* (m. di Lyme), prioni (m. di Creutzfeldt-Jacob, forma amiotrofica)
- Sindrome post-polio
- Neuronopatia motoria post-irradiazione
- Endocrinopatie: ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipoglicemia
- Metalli pesanti (Pb, Hg)
- Carenza di rame
- Neuromiotonia
- Sindrome fascicolatoria benigna

SLA= Sclerosi Laterale Amiotrofica; L-BMAA= β-N-metil-amino-L-alanina; L-BOAA= β-*N*-oxalil-amino-L-alanina.

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

La sclerosi laterale amiotrofica è la terza malattia neurodegenerativa più frequente in assoluto, dopo la malattia di Alzheimer e la malattia Parkinson e la prima fra quelle motoneuronali. Descritta sul piano clinico e neuropatologico come "*Sclérose Latérale Amyotrophique*" (Charcot, 1865; Charcot e Joffroy, 1869; Charcot, 1874) usata per l'acronimo SLA qui adottato (in inglese ALS, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*), la malattia diventò colloquialmente nota in Europa come "malattia di Charcot", mentre in USA acquisì diffusa notorietà come "malattia di Lou Gehrig", in omaggio all'omonimo campione di baseball che nel 1939 si era accomiatato dai suoi tifosi comunicando di esserne affetto.

L'eziopatogenesi sfuggente della SLA, la sua prognosi infausta, e l'assenza di terapie efficaci per arrestarne l'ineluttabile decorso rendono tuttora la SLA un beffardo rompicapo, oltre che una delle principali sfide per la ricerca di base e clinica, come dimostrano gli innumerevoli trial clinici attualmente in corso[2] e l'incessante ricerca preclinica a tappeto svolta su modelli transgenici murini portatori della mutazione della superossido-dismutasi umana tipo 1 (hSOD1^{G93A}, cfr. Genç e Özdinler, 2014).

In questi ultimi anni, il fatto che in Italia la categoria dei calciatori professionisti sia apparsa particolarmente bersagliata dalla SLA (Chiò et al., 2005-2009a) e l'emergere di problematiche bioetiche riguardanti i soggetti colpiti, hanno portato la malattia alla ribalta nell'intera Unione Europea, grazie alla costituzione di specifiche Associazioni Nazionali ed alla diffusione mediatica.

Clinicamente, nella sua forma classica la SLA si presenta con un esordio insidioso e un decorso invariabilmente peggiorativo dominato da una paralisi amiotrofica generalizzata degli arti, del tronco e dei settori craniali inferiori, che rende la deambulazione, la comunicazione verbale, la masticazione, la deglutizione e la respirazione sempre più precarie fino a costringere all'immobilità con necessità di alimentazione e respirazione assistite.

Caratteristicamente risparmiate sono le funzioni sensitive e sfinteriche, i movimenti oculari e, nella maggioranza dei malati, le capacità intellettive. Ciò permette al malato di assistere, il più delle volte in piena consapevolezza, al progredire della sua disabilità, mentre altri vanno incontro ad un certo deterioramento cognitivo o una demenza frontotemporale.

La SLA si può presentare sotto una molteplicità di fenotipi clinici che possono essere distinti fra loro in base

[2]https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ALS&Search=Search

alla presenza o meno di familiarità, età d'esordio, distretto muscolare inizialmente colpito, proporzione e modo d'interessamento iniziale dei motoneuroni superiori e inferiori (entrambi fin dall'esordio, oppure l'una o l'altra delle due popolazioni), al grado d'isolamento distrettuale o generalizzazione della sintomatologia e durata di sopravvivenza, correlata allo stato di compromissione generale.

Di fatto, la SLA è oggi intesa come uno "spettro" continuo di fenotipi compresi fra due poli opposti (v. Fig. 4), rispettivamente costituiti dalla *sclerosi laterale primaria* (espressione di danno pressoché esclusivo dei motoneuroni superiori) e dall'*atrofia muscolare progressiva* (espressione di danno pressoché esclusivo dei motoneuroni inferiori).

Il riscontro di una discreta incidenza nella SLA di alterazioni genetiche e disturbi cognitivo-comportamentali condivisi con la demenza frontotemporale (FTD) ha permesso di delineare un secondo "spettro" cognitivo di fenotipi fra queste due malattie (v. Fig. 4), accanto al quale, sempre sulla base di comunanze genetiche con la SLA, ne è stato recentemente ipotizzato anche un altro nei confronti di certe forme di miopatie eredofamiliari e sporadiche (miosite a corpi inclusi e miopatie distali, Sabatelli et al., 2016). La SLA appare quindi una malattia particolarmente complessa, data la sua eterogeneità, multifattorialità ed i suoi polimorfismi e pleiotropismi genetici.

Epidemiologia

Negli ultimi vent'anni, l'incidenza della SLA sporadica in Italia è stata abbastanza costante e in linea con i dati globali, pari a 2,9:100.000, con prevalenza di 10:100.000, età di esordio fra 50-80 anni (media 64,8 anni) e rapporto M>F = 1,3:1, con divario e rischio *lifetime* crescente dopo i 50 anni (PARALS, 2001; Chiò et al., 2009b). Tali valori sono simili a quelli europei (incidenza media 2,08:100.000, prevalenza media 5,6:100.000, Chiò et al., 2011a), con incremento statisticamente significativo nella popolazione rurale agricola a bassa densità abitativa (Mandrioli et al., 2014).

Fanno eccezione la popolazione Chamorro dell'isola di Guam dell'arcipelago delle Marianne (Pacifico occidentale), colpita soprattutto in passato da un'incidenza di SLA associata a parkinsonismo e demenza (SLA-PDC, *Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinson/Dementia Complex*) fino a 1.000 volte superiore al resto del mondo, e due altre popolazioni con incidenza altrettanto aumentata (Giappone, penisola di Kii, Honshu, JP; Indonesia, popolazione Auyu-Jaqai della Papua occidentale, Nuova Guinea, Spencer et al., 1987a-b-c).

La SLA esordisce con maggiore frequenza nella quinta-sesta decade e più precocemente nelle forme familiari, con una prevalenza M>F pari a 1,6:1 che aumenta a 4:1 nelle forme pseudopolineuropatiche.

La malattia si presenta come forma *sporadica* (s-SLA) nel 90% circa dei casi e come forma *eredo-familiare* (f-SLA) nel restante 10%, manifestandosi in più membri della stessa famiglia con modalità di trasmissione autosomica dominante, più raramente recessiva o X-*linked* (f-SLA).

Eziopatogenesi

Rimane tuttora sfuggente. Gli innumerevoli dati sperimentali, clinico-neuropatologici e soprattutto genetici (GWAS) raccolti in tema di malattie motoneuronali

Tabella 2. Principali ipotesi patogenetiche ed aspetti istopatologici nella SLA.

Fattori genetici (v. Tab. 3)
Eccitotossicità • Sovrastimolazione glutamatergica per ridotta ricaptazione di GLU da parte del trasportatore gliale EAAT2 • Assorbimento di aminoacidi neuroeccitotossici non proteici (BMAA, BOAA)
Stress ossidativo • Eccessiva produzione per alterazioni di SOD1 (guadagno di funzione patologico) • Aumentata sensibilità neuronale ai ROS
Disfunzione mitocondriale • Aumentati livelli di Ca^{2+} • Ridotta attività dei complessi respiratori I-IV • Mutazioni del mtDNA
Alterato trasporto assonale • Mutazioni della kinesina (alterato trasporto anterogrado) • Mutazioni della dineina/dinactina (alterato trasporto retrogrado)
Aggregazione dei neurofilamenti • Depositi intracellulari di neurofilamenti intermedi e di periferina
Disfunzioni proteasomiche/autofagosomiche • Inclusioni citoplasmatiche ubiquitinate, α-sinucleina negative, contenenti TDP-43, a matassa o a corpi inclusi (Bunina *bodies*) • Conglomerati ialini argirofili (neurofilamenti intermedi fosforilati e non) • Autofagosomi perinucleari
Infiammazione • Attivazione di cellule dendritiche e microglia • Produzione di, interleuchine (IL-6), COX-2, TNFα e micro-RNA proinfiammmatorio
Disfunzioni neurotrofiche • Deficit di neurotrofine (BDNF, CTNF, GDNF), IGF-1 e VGNF
EAAT2= *Excitatory Amino Acid Transporter 2* (astrocitario); BMAA= β-N-metil-amino-L-alanina; neurotrofine rispettivamente derivate dall'encefalo (BDNF), corpo ciliare (CTNF), glia (GDNF); IGF-1= *Insulin-like Growth Factor-1* (somatomedina C); VEGF= *Vascular Endothelial Growth Factor*; ROS= *Reactive Oxygen Species*; IL-6= interleuchina-6; COX-2= ciclo-ossigenasi 2; TNFα= *Tumor Necrosis Factor* (cfr. Boillée et al., 2006; Wijesekera et al., 2009; Ferrucci et al., 2011; Parisi et al., 2013).

degenerative rendono probabile un'origine multifattoriale della SLA, derivante dall'interazione fra innumerevoli alterazioni genetiche, di cui non poche polimorfe o pleiotrope a trasmissione familiare (f-SLA) o a carattere sporadico (s-SLA), e fattori ambientali favorenti. Le principali ipotesi patogenetiche ed i relativi aspetti istopatologici sono riportati nella Tab. 2. Per altri approfondimenti, v. 1° Vol., Cap. 30 Neurodegenerazione e malattie neurodegenerative).

Fattori genetici – Circa i due terzi dei casi di SLA familiare sono associati a mutazioni di cinque geni maggiori (in grassetto nella Tab. 3), riassuntiva di tutte le mutazioni finora osservate, di cui le prime sette sono state identificate fra il 2014 e il 2016.

La scoperta di mutazioni *SOD1,* codificante per l'enzima Cu^{2+}/Zn^{2+}-superossido dismutasi (Rosen et al., 1993) sia nella s-SLA che f-SLA ha aperto nuovi orizzonti alla ricerca genetica e fisiopatologica sulla malattia, portando all'identificazione di un guadagno di funzione patologico dell'enzima, fisiologicamente deputato alla conversione degli anioni superossido prodotti della respirazione cellulare in H_2O_2 (successivamente scissa da perossidasi e catalasi in $O_2 + H_2O$).

Tabella 3. Principali difetti genetici associati a SLA familiare (f-SLA), SLA sporadica (s-SLA) e ad altre malattie neurodegenerative.

Gene	Chr	Trasmissione	f-SLA%	s-SLA%	Funzione	Associazioni
C21ORF2	21q22.3	AD, rf	–	–	Citoscheletro	SLA tipica, FTD, sindrome di Down
CCNF	16p13.3	AD	4	2	Proteostasi	–
NEK1	4q33	AD-AR	2	2	Citoscheletro, DNA, ciclo cell.	SLA tipica
TBK1	12q14.2	AD, dn, rf	<1	<1	Autofagia, neuroinfammazione	SLA tipica, FTD
CHCHD10	22q11.23	AD	<1	<1	Funzione mitocondriale	SLA tipica, FTD, atassia, miopatia
MATR3	5q31.2	AD	<1	<1	Ribostasi	SLA tipica lenta, FTD, miopatia
TUBA4A	2q35	AD	<1	<1	Citoscheletro, trasporto assonale	SLA tipica, FTD
FIG4	6q21	AD-AR	–	–	Traffico vescicolare	SLA, PLS, CMT4, polimicrogiria
HNRNPA1	12q13	AD, dn, rf	–	–	Ribostasi	SLA tipica, miopatia a corpi inclusi
HNRNPA2B1	7p15	AD, rf	–	–	Ribostasi	SLA tipica, miopatia a corpi inclusi
PFN1	17p13	AD	<1	<1	Citoscheletro, trasporto assonale	SLA tipica
C9ORF72	9p21	AD	40	7	Traffico intracellulare, autofagia, proteostasi, trasporto RNA	SLA, FTD
SQSTM1	5q35	AD	1	<1	Autofagia, neuroinfiammazione	SLA tipica, FTD, miopatia distale, atassia
UBQLN2	Xp11	X AD	<1	<1	Proteostasi	SLA giovanile, adulta
ATXN2	12q24	AD, rf	–	–	Ribostasi	SLA tipica, atassia spinocerebellare-2
OPTN	10p13	AD-AR	<1	<1	Autofagia, neuroinfiammazione	SLA atipica lenta, glaucoma (a.a.)
SPG11	15q14	AR	–	–	Riparazione DNA	SLA giovanile lenta, CMT-2X, paraplegia spastica ereditaria
VCP	9p13	AD, dn	1	1	Proteostasi	SLA tipica, FTD, CMT-2Y, miopatia a corpi inclusi
ELP3	8p21	fr	–	–	Angiogenesi	SLA, FTD
FUS	16p11	AD-AR, rf	4	1	Ribostasi	SLA tipica/atipica giovanile/adulta, FTD
TARDBP	1p36	AD-AR,dn	4	1	Ribostasi	SLA tipica, FTD
ANG	14q11	rf	–	–	Angiogenesi	SLA tipica, FTD
CHMP2B	3p11	AD	–	–	Ribostasi	SLA tipica
VAPB	20q13	AD	–	–	Proteostasi	SLA tipica/atipica
DCTN1	2p13	AD, rf	–	–	Trasporto assonale	SLA giovanile lenta, miopatia ereditaria distale VII-B
ALS2	2q33	AR	–	–	Traffico vescicolare	PLS/ paraplegia spastica ereditaria giovanili
SETX	9q34	AD	–	–	Ribostasi	SLA giovanile lenta, atassia spinocerebellare AR tipo 2
NEFH	22q12	AD	–	–	Trasporto assonale	SLA tipica, CMT-2 CC
SOD1	21q22	AD-AR, dn	12	1-2	Proteostasi, stress ossidativo	SLA tipica

CMT= m. di Charcot-Marie Tooth; dn= de novo; FTD= dmenza frontotemporale; PLS= sclerosi laterale primaria, rf= fattore di rischio.
(modificata da Renton et al., 2014; Ropper et al., 2014; Chia et al., 2018)

Il meccanismo patogenetico riguardante la SOD1 mutata non è chiaro, anche se il suo effetto tossico con precoce danno mitocondriale (Tan et al., 2014) appare strettamente correlato con la sua espressione astrocitaria (Clement et al., 2003; Pehar et al., 2014) e con la formazione di aggregati da *misfolding* proteico (Grad e Cashman, 2014).

Esistono più di 120 mutazioni di *SOD1 (http://alsod.iop.kcl.ac.uk/)* presenti in circa il 20% dei casi familiari e nell'1-2% dei casi apparentemente sporadici (Battistini et al., 2005), con fenotipo per lo più indistinguibile nei casi mutati e non mutati (Ferrera et al., 2003).

La mutazione più frequente è la D90A, seguita da G93A, la più utilizzata nei modelli murini transgenici. Nei casi eredo-familiari la trasmissione è prevalentemente autosomica dominante, fatta eccezione per la mutazione D90A, che nei paesi scandinavi ha trasmissione recessiva.

Altre mutazioni riguardano i geni TARDBP e FUS e le relative proteine associate a mRNA, presenti anche in forme di demenza frontotemporale.

La mutazione più frequente è quella di C9ORF72 (2007-2011: 457 casi, Chiò et al., 2012), per abnormi ripetizioni nucleotidiche GGGGCC (da 20-30 fino a 100-1000), i cui trascritti alterano il traffico eso-endosomale, nucleare e l'autofagia.

Lo sviluppo del sequenziamento *next-generation* ha ampliato il numero delle mutazioni relative allo spettro delle forme di SLA (familiari, sporadiche, giovanili, adulte, con interessamento prevalente del motoneurone superiore o inferiore) permettendone la valutazione non solo come probabile meccanismo patogenetico, ma anche come fattore di rischio ed alterazione comune ad altre malattie neurodegenerative quali: 1) demenza frontotemporale; 2) paraparesi spatiche ereditarie; 3) atassie spinocerebellari; 4) neuropatie ereditarie assonali (malattia di Charcot-Marie-Tooth 2X); 5) miopatie distali ed a corpi inclusi (Chia et al., 2018).

Tali mutazioni comportano una varietà di alterazioni che riguardano principalmente: 1) l'organizzazione del citoscheletro; 2) il trasporto assonale; 3) il traffico intracellulare; 4) la ribostasi; 5) l'attività proteosomale o autofagica delle proteine *misfolded (C9ORF72)*; 6) il traffico del RNA, la riparazione del DNA ed il ciclo cellulare; 6) l'attività anti-ossidativa *(SOD1)* e mitocondriale *(CHCHD10)*; 7) la risposta neuroinfiammatoria NFKb mediata *(SQSTM1)*; 8) l'angiogenesi *(ANG)*.

Fattori eccitotossici – L'ipotesi di una sovrastimolazione glutamatergica quale causa di degenerazione motoneuronale è stata finora una delle più accreditate. È noto, infatti, che elevate e persistenti concentrazioni di glutammato/aspartato (GLU/ASP) depolarizzano i neuroni attraverso l'attivazione dei recettori-ionofori AMPA (Na^+), quindi NMDA (Na^+/Ca^{2+}), determinando una successiva cascata di eventi intracellulari Ca^{2+}-dipendenti che si traducono in un iperconsumo di ATP, danno mitocondriale, deficit energetico ed attivazione di enzimi litici che si concludono con la morte neuronale.

Come nella SLA s'inneschi la cascata neuroeccitotossica non è chiaro, ma un'ipotesi sintetica è stata proposta nel modello transgenico $hSOD1^{G93A}$ (Boillée et al., 2006), in cui in una prima fase asintomatica si formano aggregati intraneuronali di SOD1 mutata con disorganizzazione di mitocondri e neurofilamenti e blocco del trasporto assonale, mentre in una seconda fase sintomatica si verificherebbe una mancata espressione del trasportatore gliale di glutammato EAAT2, fondamentale per la *clearance* del GLU rilasciato negli spazi sinaptici.

Inoltre, microglia e astrociti potrebbero essi stessi inibire la produzione di fattori neurotrofici o rilasciare molecole tossiche sui motoneuroni, portando in una terza fase alla loro degenerazione e scomparsa.

Tale ipotesi è stata alla base dell'introduzione del riluzolo, unico farmaco al momento approvato per la terapia della SLA, i cui meccanismi antieccitatori a concentrazioni µM sono molteplici, ma convergenti nel ridurre la trasmissione glutamatergica (Doble, 1996, cfr. Bellingham, 2011), ed in ordine di concentrazione crescente: inibizione delle correnti persistenti del Na^+ (e della scarica ripetitiva) < potenziamento delle correnti di $K^+(Ca^{2+})$-mediate < inibizione del rilascio di GLU < inibizione delle correnti rapide del Na^+, a cui s'aggiunge l'inibizione della fosforilazione ed attivazione dei recettori NMDA presinaptici favorenti l'esocitosi di GLU da parte della proteina chinasi C (PKC) (Lamanauskas e Nistri, 2008).

Un altro argomento a favore del danno eccitotossico è derivato dalla ricerca sulle possibili cause ambientali della SLA-PDC, particolare forma di SLA ad alta incidenza in isole del Pacifico occidentale (isola di Guam), dell'Indonesia (Papua Nord) e del Giappone (Huanshu, penisola Kii).

SLA–Parkinson Dementia Complex (SLA-PDC). È un quadro di SLA con parkinsonismo e demenza ingravescenti, endemico nella popolazione Chamorro dell'isola di Guam (arcipelago delle Marianne) e localmente denominato *Lytic-Bodig*, il cui notevole aumento di incidenza avvenuto dopo la fine della II Guerra mondiale fu associato verso la metà degli anni '80 all'ingestione cronica dell'aminoacido non proteico BMAA (β-N-metil-amino-L-alanina) contenuto nella farina dei semi della palma tropicale locale *Cycas circinalis* (*Queen Sago*, *fadang*), tradizionalmente usata per *tortillas* rituali ma, durante la carestia bellica, diventata alimento abituale di sopravvivenza (Spencer et al., 1987a-b).

Il potente effetto eccitotossico dimostrato dalla BMAA a concentrazioni 10-20 µM sia *in vitro* che *in vivo*, con riproduzione nel primate di una sintomatologia amiotrofica-acinetica ingravescente simile alla SLA-PDC dopo somministrazione orale, produceva un quadro di *taupatia* con depositi neurofibrillari intraneuronali iper-

fosforilati (*tangles*) simile a quello della malattia di Alzheimer. Recentemente, tale quadro è stato attribuito ad una complessa interferenza fra recettori mGLUR5 e fosfatasi proteica 2A (PP, cfr. Arif, 2014).

Il divieto di consumo dei semi di *Cycas* e delle carni assai ricercate dei pipistrelli locali ghiotti del frutto (*flying fox*, nel frattempo quasi scomparsi), risultò tuttavia inutile a ridurre l'incidenza della malattia, e fece avanzare l'ipotesi che l'intossicazione di BMAA potesse avvenire per via aerea attraverso l'inalazione dei pollini della pianta trasportati nell'aria o attraverso l'inquinamento delle acque potabili da parte della BMAA prodotta da cianobatteri come i *Nostoc*, endosaprofiti nelle radici aeree coralliformi della *Cycas,* ma ubiquitariamente diffusi anche nei depositi di acque dolci e salate.

Dopo il riscontro occasionale di BMAA nell'encefalo di soggetti canadesi defunti per malattia di Alzheimer, lo scenario sull'ipotetico ruolo della BMAA quale bioagente contaminante neurodegenerativo portò ad ulteriori speculazioni a vasto raggio (Ince, 2005), ostacolati da dispute sull'affidabilità dei dosaggi della BMAA "libera" nel tessuto nervoso, sia per questioni di sensibilità e specificità metodologica, sia per il suo forte legame o incorporazione nelle proteine.

La recente conferma (avvalorata da controlli in spettrometria tandem di massa) di consistenti concentrazioni di BMAA incorporata nelle proteine encefaliche e spinali, sia su campioni di soggetti con SLA (in parte Chamorro ed in parte nordamericani), sia con malattia di Alzheimer, e la sua assenza nei controlli non neurologici o affetti da malattia di Huntington, hanno ulteriormente avvalorato l'ipotesi di una bioamplificazione degli effetti eccitotossici della BMAA connessi ad un suo accumulo proteico nel SNC con lenta cessione nel tempo (Pablo et al., 2009). L'insorgenza di malattia sotto forma sporadica in seguito ad assunzione cronica di BMAA attraverso acque contaminate da cianobatteri potrebbe essere spiegata da un'interazione con fattori genetici favorenti ancora da individuare (cfr. Cox, 2009a).

Altri fattori eco-ambientali – Accanto all'ipotesi precedente, va ricordata anche quella da possibile intossicazione ambientale da metalli pesanti, in particolare uranio impoverito, già usato nei bombardamenti a tappeto dell'isola di Guam occupata dalle forze nipponiche nel periodo 1940-1945, e riemersa nei 10 anni successivi alla Guerra del Golfo (1991) ma rimasta senza elementi probativi (Weisskopf et al., 2005), salvo l'ipotesi di un assorbimento di BMAA dalle polveri del deserto del Qatar (Cox et al., 2009b).

Il possibile ruolo tossico dei metalli pesanti ha riguardato soprattutto l'assorbimento di mercurio (esposizione a vapori da termometri rotti in casa, o sviluppati dalla fresatura di otturazioni in amalgama, ingestione di derivati organici come l'etil- o il metil-mercurio contaminanti carni o altri alimenti, esposizione lavorativa, etc.), per la sua capacità di essere assorbito per via polmonare (oltre che enterale), di accumularsi selettivamente nei motoneuroni superiori ed inferiori, di inattivare i gruppi -SH di glutatione, enzimi e proteine e continuare tale attività denaturante anche dopo la morte cellulare.

Tuttavia, così come per altre possibili sostanze tossiche ambientali, esiste una sorprendente mole di evidenze contrastanti, di fronte alle quali non resta che prendere atto dei rischi ed evitare l'esposizione al mercurio (via farmaci o antisettici contenenti Hg, termometri in vetro, asportazione di amalgama) e limitare l'assunzione dei cibi più soggetti a contaminazione, specie il tonno atlantico (non più di 80-100 g/settimana, specie in gravidanza), in accordo a raccomandazioni FDA (USA).

Per contro, evidenze epidemiologiche hanno accertato un rischio di SLA molto elevato nei giocatori professionisti italiani di calcio, non riferibile a fattori tossici ambientali o alimentari né riscontrabile in altri sport simili (Chiò et al., 2005). Un rischio assoluto di modesta entità, indipendente da altri fattori, è legato al fumo (OR= 1.7, Sutedja et al., 2007).

Neuropatologia della SLA

Le alterazioni essenziali consistono in un depauperamento motoneuronale selettivo e progressivo: 1) degli α-motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei dei motori bulbari e pontini, e 2) dei neuroni piramidali di grandi-medie dimensioni della corteccia motoria (area 4, M1, specie le grandi cellule piramidali di Betz del V strato) e anche premotoria (area 6), con degenerazione del fascio corticospinale laterodorsale crociato (Fig. 1).

Nella forma puramente piramidale (PLS, sclerosi laterale primaria), mediante idonei marker microgliali (CD68) è stata anche evidenziata a livello cervicale una coesistente degenerazione del fascio corticospinale anteromediale diretto (Magarakis et al., 2915).

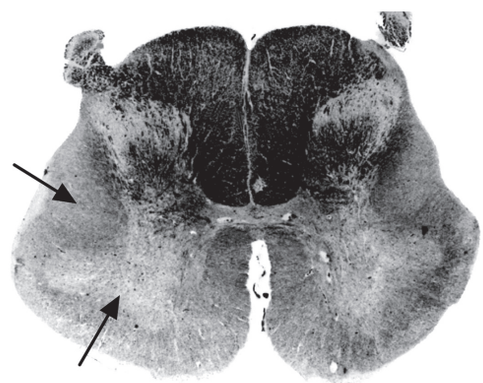


Fig. 1. Sclerosi laterale amiotrofica spinale (fase avanzata). Marcata degenerazione bilaterale degli α-motoneuroni delle corna anteriori e del fascio corticospinale, lievemente asimmetrica (dx>sn, frecce).

Nelle sezioni troncoencefaliche, sono colpiti soprattutto il nucleo del XII, il nucleo ambiguo (IX, X, XI) e più raramente, il nucleo del VII e del V motorio, mentre sono risparmiati i nuclei oculomotori (III-IV-VI); in quelle spinali, gli α-motoneuroni posterolaterali e talora anche anteromediali appaiono più colpiti di altri, spesso in maniera asimmetrica, con risparmio dei motoneuroni sacrali S1-S3 del nucleo di Onufrowitz (anche se rivelano alterazioni istopatologiche tipiche). Ciò spiega il risparmio dell'oculomozione e delle funzioni sfinteriche anche in fase avanzata.

Istologicamente, nei neuroni colpiti si ritrovano abbondanti inclusioni citoplasmatiche, spesso contenute all'interno di autofagosomi perinucleari, sotto forma di: 1) *corpi di Bunina* eosinofili o a matassa, ubiquitinati e α-sinucleina negativi con predominante presenza di marcatura per la TDP-43; 2) *inclusioni basofile* rotondeggianti nelle forme con mutazioni *FUS* e 3) *inclusioni ubiquitinate tau-positive* sotto forma di grovigli di neurofilamenti fosforilati argirofili simili a quelli che caratterizzano la degenerazione lobare frontotemporale.

L'origine di tali inclusioni rimane ipotetica, suggerendo in ogni caso un accumulo proteico causato da alterazioni strutturali o conformazionali e/o del trasporto intracellulare associate a deficit dei meccanismi proteasomici ed autofagici di smaltimento delle proteine anomale alterate (P-tau).

La degenerazione del fascio corticospinale è solitamente asimmetrica e non sempre appare correlata con l'entità e la distribuzione dei deficit. La concomitante degenerazione delle colonne dorsali/fasci spinocerebellari talvolta segnalata nella SLA è considerata da molti Autori un fenomeno concomitante casuale, ritrovandosi nel 5% dei soggetti normali di età > 65 anni.

I muscoli interessati presentano il classico quadro dell'atrofia neurogena, caratterizzato da gruppi di fibre normali frammisti a miofibre in vari stadi di degenerazione con aumento del connettivo e del tessuto adiposo (Fig. 2).

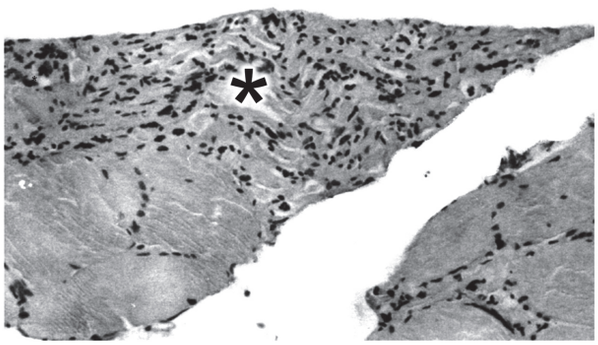


Fig. 2. Sclerosi laterale amiotrofica spinale (fase avanzata). Marcata atrofia muscolare neurogena, con gruppi di miofibre atrofiche (asterisco) accanto ad aree con miofibre normali.

Sintomatologia

È costituita da un deficit motorio che, in rapporto alle varie espressioni cliniche della SLA, assume un connotato amiotrofico più o meno grave, e consegue ad un progressivo depauperamento dei motoneuroni centrali causato da:

1. degenerazione del motoneurone superiore (neuroni corticospinali), che si manifesta con i sintomi e segni tipici di una paralisi centrale (iperreflessia profonda patologica, spasticità, segno di Babinski ed altri riflessi patologici);
2. degenerazione del motoneurone inferiore (α-motoneuroni), che si manifesta con i sintomi e segni di una paralisi periferica (ipo-atrofia muscolare, ipotonia, ipo-areflessia, fascicolazioni);
3. entrambe le precedenti, assumendo gli aspetti misti della forma comune della malattia.

Le caratteristiche semeiotiche di base dei due differenti tipi di deficit sono già state dettagliatamente descritte in precedenza (1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria), e saranno quindi accennate solo per sommi capi.

I sintomi di esordio sono molto vari e si manifestano prevalentemente agli arti in maniera insidiosa e subdola con ipostenia, ridotta resistenza all'esercizio, ipotrofia muscolare con fascicolazioni anche in distretti non ipotrofici, crampi, disartria, disfagia, difficoltà respiratorie, aspetti che saranno brevemente riconsiderati in funzione della rispettiva importanza diagnostica, sia al momento della prima osservazione che nei controlli successivi.

Fascicolazioni. Si osservano soprattutto in corrispondenza dei muscoli ipostenici, ma anche in altri distretti apparentemente indenni, sotto forma di rapide contrazioni spontanee di singoli fascicoli muscolari che all'osservazione a luce radente appaiono come bruschi guizzi sottocutanei parcellari che si susseguono irregolarmente e di cui il soggetto può anche rimanere inconsapevole (Fig. 3).

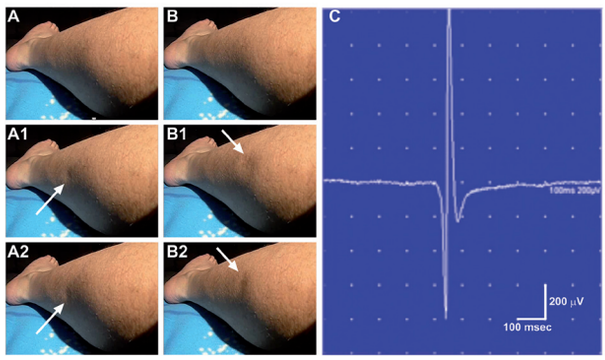


Fig. 3. Fascicolazioni nel muscolo gastrocnemio. A-B: muscolo a riposo (assenza di fascicolazioni). A1-2, B1.2: fascicolazioni ripetute in due zone differenti (frecce). C: EMG, potenziale di fascicolazione (frequenza media circa 2-Hz).

Il riscontro di fascicolazioni presenti bilateralmente agli arti superiori, ai cingoli ed alla lingua è suggestivo, ma va interpretato con particolare cautela, considerando la frequente eventualità di una sindrome fascicolatoria benigna (Mills, 2010).

A questo scopo è molto importante un'accurata valutazione anamnestico-clinica, EMG ed ecografica muscolare (Misawa et al., 2011; Swash e de Carvalho, 2011) per accertare la distribuzione e caratteristiche delle fascicolazioni e identificare altri segni di denervazione/reinnervazione muscolare eventualmente coesistenti.

Nella SLA, l'origine delle fascicolazioni è stata recentemente attribuita a un'abnorme ipereccitabilità assonale causata dalla marcata riduzione dell'espressione dei canali del K^+ nelle radici anteriori del midollo spinale (Shibuya et al., 2011).

Crampi. Possono manifestarsi isolatamente o nell'ambito di un quadro "fascicolazioni-crampi", sia sotto sforzo, sia a riposo (ad es. nei cambiamenti di posizione notturni) e, come le fascicolazioni, anticipare anche per lungo tempo la comparsa di ipostenia ed amiotrofia.

Riflessi profondi. Nelle prime fasi possono apparire ridotti o aboliti nei muscoli sede di fascicolazioni o crampi, e normali o anche vivaci in quelli indenni, senza altri segni di coinvolgimento corticospinale, che in genere compaiono più tardivamente, sempre che non siano mascherati da quelli neuroperiferici.

L'ipertonia piramidale (spasticità) è di solito modesta, e la coesistenza di un'iperreflessia profonda patologica con segno di Babinski può anche contrastare con la normalità dei riflessi addominali.

Disturbi sensitivi soggettivi. Un certo numero di malati riporta sensazioni parestesiche intermittenti a tipo formicolio (in parte connesse alle fascicolazioni), o una modesta iperestesia per uno o due modalità sensitive (specie per il freddo), in assenza di un'ipoestesia obbiettiva documentabile mediante test estesiometrici quantitativi: altrimenti, la diagnosi di malattia motoneuronale sarebbe posta in serio dubbio.

Il dolore articolare con blocco da risparmio antalgico in corrispondenza dei segmenti colpiti è piuttosto comune e dipende da malposizioni o sovraccarichi causati da sbilanciamento articolare secondario ad ipostenia, ostacolando la valutazione della forza volontaria contro gravità o resistenza attiva.

Turbe autonomiche. Disturbi vasomotori come cianosi associata ad iperidrosi ed ipotermia con fastidiose sensazioni di arto freddo, più raramente edema, sono abbastanza comuni nei distretti ipostenici-ipotrofici.

Nelle forme con interessamento bulbare, la scialorrea è piuttosto comune e si accentua nelle fasi conclamate della malattia; lo stesso vale per disturbi dell'evacuazione (stipsi), altrettanto comuni, mentre le funzioni urogenitali rimangono conservate.

Disturbi cognitivo-comportamentali. Studi di popolazione hanno dimostrato che il 50,3% dei soggetti italiani affetti da SLA presentano un certo grado di deficit cognitivo, in linea con un precedente studio irlandese, nonostante la diversità delle rispettive basi genetiche (Montuschi et al., 2014).

In particolare, lo studio neuropsicologico ha permesso di stabilire la coesistenza di SLA con un deterioramento cognitivo esecutivo (19,7% dei casi), una demenza frontotemporale (12,6%), un deterioramento cognitivo non esecutivo (5,0%) ed una compromissione comportamentale (6,0%), rimanendo il deficit cognitivo non classificabile nel 6% dei casi.

Scale di valutazione funzionale – L'esame neurologico standard prevede solo una quantificazione approssimativa dei deficit, ma essa può essere notevolmente migliorata applicando opportune scale, il cui principale scopo è quello di supplire alla mancanza di test diagnostici e marcatori specifici per la SLA quali indicatori della sua evoluzione.

La disponibilità di un metodo sufficientemente obiettivo per quantificare la severità di evoluzione della malattia in ogni singolo malato e confrontare casistiche omogenee è particolarmente importante nei *trial* clinici volti a verificare l'efficacia di nuove terapie.

Fra le varie scale di valutazione funzionale proposte, quella più largamente utilizzata è la ALSFRS-R (*ALS Functional Rating Scale-Revised*) che sembra garantire una buona riproducibilità e correlazione con stato funzionale del malato lungo tutto il decorso di malattia (Cedarbaum et al., 1999, Tab. 4).

Forme cliniche

La SLA, come già premesso, si caratterizza clinicamente per alcuni aspetti clinici peculiari:

- interessamento pressoché esclusivo del sistema motorio;
- ipostenia/paralisi derivante da compromissione dei motoneuroni superiori (iperreflessia profonda patologica, spasticità, presenza del segno di Babinski e di altri riflessi patologici) ed inferiori (atrofia muscolare, areflessia profonda, fascicolazioni, crampi);
- asimmetria di comparsa ed evoluzione dei sintomi deficitari;
- esordio graduale ed insidioso spesso localizzato, con progressiva estensione dei deficit ai distretti muscolari contigui;
- possibile deterioramento cognitivo-comportamentale di entità variabile fino a configurare un quadro di demenza frontotemporale, che può precedere o manifestarsi nel corso della malattia.

Tabella 4. Scala di valutazione funzionale ASLFRS-R.

1. Parola		**7. Voltarsi nel letto**	
Normale	4	Normale	4
Disturbo articolatorio-fonatorio evidente	3	Talora lento e goffo, ma senza necessità di aiuto	3
Parola comprensibile con ripetizioni	2	Si volta da solo o aggiustarsi le coperte, ma con gran difficoltà	2
Parola associata a comunicazione non verbale	1	Inizia ma non si gira né si aggiusta le coperte da solo	1
Comunicazione verbale incomprensibile	0	Incapace di aiutarsi	0
2. Salivazione		**8. Marcia**	
Normale	4	Normale	4
Lieve eccesso di saliva; può coesistere scolo notturno	3	Iniziali difficoltà di deambulazione	3
Moderato eccesso di saliva con o senza scolo minimo	2	Possibile con assistenza (ortesi di caviglia incluse)	2
Moderato eccesso di saliva con un certo scolo	1	Solo movimenti funzionali senza deambulazione	1
Scolo marcato; richiede uso costante di fazzoletti	0	Nessun movimento utile degli arti inferiori	0
3. Deglutizione		**9. Salita di scale**	
Normale	4	Normale	4
Iniziali problemi deglutitori – occasionale tosse, soffocamento	3	Lenta	3
Cambiamento di consistenza dei cibi	2	Lieve instabilità o fatica	2
Necessaria alimentazione enterale supplementare	1	Richiede assistenza	1
Deglutizione impossibile (alimentazione esclusivamente parenterale o enterale)	0	Impossibile	0
4. Scrittura a mano		**10. Dispnea**	
Normale	4	Nessuna	4
Rallentata o approssimata: tutte le parole sono leggibili	3	Insorge nel camminare	3
Non tutte le parole sono leggibili	2	Insorge nel mangiare e/o lavarsi e/o vestirsi	2
Riesce ad afferrare la penna ma è incapace di scrivere	1	Presente a riposo, difficoltà respiratoria da seduto o sdraiato	1
Non riesce ad afferrare la penna	0	Grave, richiedente ventilazione meccanica	0
5a. Tagliare cibi/usare posate (senza gastrostomia)		**11. Ortopnea**	
Normale	4	Nessuna	4
Talora lento e maldestro, ma non ha bisogno di aiuto	3	Qualche difficoltà nel sonno notturno per affanno respiratorio; di solito non usa più di due cuscini	3
Può tagliare la maggior parte dei cibi, anche se è lento e maldestro; richiede qualche aiuto	2	Ha bisogno di più di due cuscini per dormire	2
Il cibo dev'essere tagliato da altri; riesce ancora a nutrirsi da solo	1	Può dormire solo da seduto	1
Deve essere nutrito da altri	0	Non riesce a dormire	0
5b. Tagliare cibi/usare posate (con gastrostomia)		**12. Insufficienza respiratoria**	
Normale	4	Nessuna	4
Maldestro ma non richiede aiuto	3	Uso intermittente di ventilazione BiPAP	3
Richiede qualche aiuto per chiudere i contenitori	2	Uso continuo di ventilazione BiPAP	2
Collabora minimamente con chi l'aiuta	1	Uso continuo notturno e diurno di BiPAP	1
Incapace ad eseguire ogni tipo di compito	0	Ventilazione meccanica invasiva: intubazione o tracheostomia	0
6. Vestirsi ed igiene			
Funzione normale	4	BiPAP: *Bi-level Positive Airway Pressure*	
Cura di sé autonoma e completa con sforzo e ridotta efficienza	3		
Assistenza intermittente o metodi sostitutivi	2	**Punteggio totale**:……/ su 48	
Necessita di aiuto per la cura di sé	1		
Dipendenza totale	0	*(Cedarbaum, et al. 1999)*	

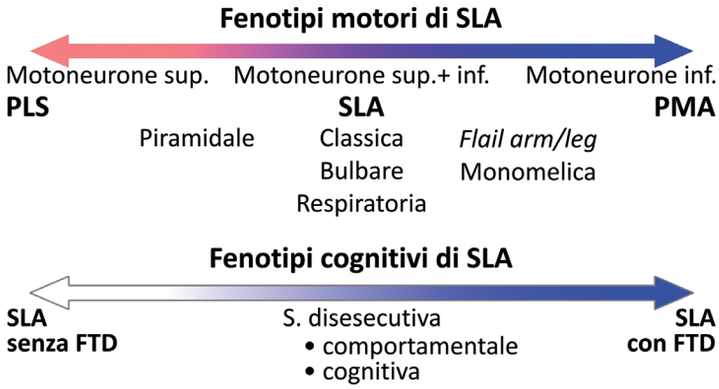


Fig. 4. Fenotipi motori e discognitivi dello spettro della SLA.

I vari fenotipi finora descritti sul versante motorio e cognitivo-comportamentale sono schematizzati nella Fig. 4.

Forma spinale classica (30,2% dei casi) – È la forma comune descritta da Charcot, caratterizzata da iniziale compromissione degli arti, segni di lesione dei motoneuroni superiori ed inferiori e progressiva generalizzazione.

Nel 45-50% circa dei casi è inizialmente colpito un arto superiore, soprattutto la mano, ove una crescente ipostenia nel manipolare i comuni oggetti (abbottonarsi, usare le chiavi, la penna o le posate, etc.) si associa tipicamente ad un'atrofia dei piccoli muscoli, specie quelli dell'eminenza tenar innervati da C8-T1 (nervo mediano: opponente del pollice, abduttore breve del pollice; nervo ulnare: 1° interosseo dorsale), con relativo risparmio dei muscoli dell'eminenza ipotenar, in particolare l'abduttore del mignolo, innervato dagli stessi metameri C8-T1 e dallo stesso nervo ulnare (Fig. 5 A).

Tale tipica distribuzione, definita "*split hand*" è assai specifica, anche se nelle fasi più avanzate della malattia l'ipo- atrofia si estende a tutti gli altri distretti, facendo assumere alla mano un aspetto scimmiesco ed infine scheletrico (v. anche 1° Vol., Cap. 2 Funzione motoria).

A sua spiegazione è stato invocato l'uso pressoché continuo dei muscoli destinati alla prensione e manipolazione degli oggetti (prime tre dita), sottoposti a maggiore stress ossidativo, e l'aumentata richiesta metabolica dei relativi motoneuroni corticali e spinali di comando rispetto agli altri (Eisen e Kuwabara, 2012).

L'estensione ai muscoli bulbari e respiratori è in genere più tardiva e ciò spiega la sopravvivenza più prolungata di queste forme rispetto a quelle ad esordio bulbare.

Forma bulbare (34,3% dei casi) – È fra tutte quella più aggressiva, essendo contraddistinta da una predominante compromissione dei muscoli delle porzioni inferiori del capo innervati dai motoneuroni bulbari che s'aggrava nel corso della malattia e comporta una paralisi amiotrofico-fascicolatoria ingravescente labio-glosso-faringo-laringea (Fig. 5 B) che si estende ai muscoli masticatori e del collo causando disfagia, disfonia, disartria e caduta del capo (*dropped head*).

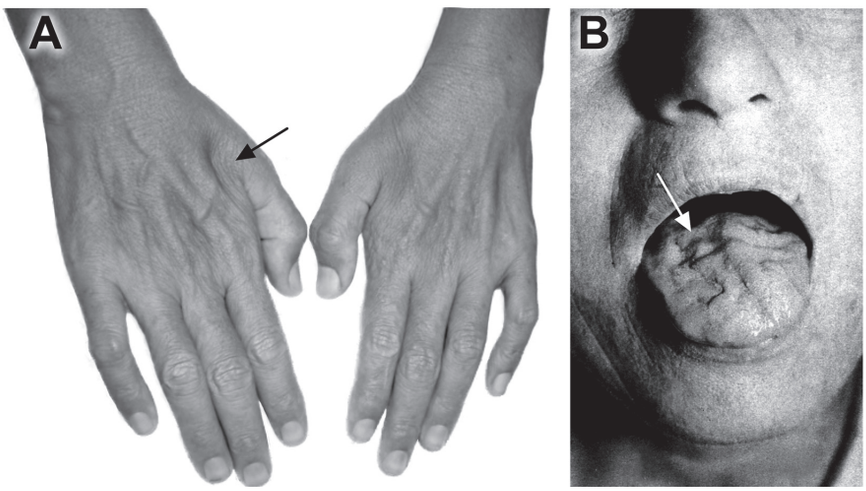


Fig. 5. Ipo- atrofia muscolare nella sclerosi laterale amiotrofica (frecce), in A del muscolo 1° interosseo dorsale (specie a destra) ed in B dei muscoli della lingua.

L'esordio bulbare si manifesta come sindrome isolata per un lungo periodo nel 25% dei casi, anche se segni bulbari possono comparire durante il decorso della forma spinale classica. I primi sintomi sono usualmente costituiti da difficoltà a pronunciare fonemi consonantici (labiali e linguali), fascicolazioni ed ipotrofia della muscolatura linguale, evidente anche nelle zone centrali oltre che ai margini (ove esaspera le impronte dentali, Fig. 5 B).

In fase più avanzata, la protrusione della lingua diventa impossibile, la motilità del velo palatino si riduce, la voce diventa nasale e la disartria evolve in anartria, costringendo il soggetto a comunicare non verbalmente, e s'instaurano difficoltà crescenti della deglutizione, inizialmente per i liquidi, quindi anche per i solidi, fino alla totale incapacità a deglutire.

La compromissione dei muscoli vocali può prevalere a livello dei costrittori laringei manifestandosi con disfonia e voce flebile fino all'afonia, o dei muscoli dilatatori, comportando crisi di dispnea laringea, talora rivelatrice del quadro.

L'estensione del deficit bucco-linguo-faringo-laringeo alla muscolatura del collo (muscoli sternocleidomastoidei, trapezio superiore, etc.) non è infrequente, manifestandosi con la comparsa di "*dropped head*".

L'eventuale interessamento dei muscoli facciali (VII nervo) riguarda preferenzialmente i settori inferiori del volto, determinando ipomimia, impossibilità a protrudere o stringere le labbra, gonfiare le gote e trattenere la saliva nel cavo orale. A livello del mento è inoltre possibili osservare fascicolazioni.

Solitamente si associa anche un deficit masticatorio per atrofia dei muscoli masseteri, pterigoidei e temporali, che determina caduta della mandibola ed impossibilità a chiuderla. Ai segni propriamente bulbari possono associarsi segni di sofferenza delle vie discendenti soprabulbari, con comparsa di una marcata iperreflessia masseterina (fino al clono della mandibola), disartria spastica e crisi di riso e pianto patologico.

Forma pseudopolineuropatica (18,5% dei casi) – È caratterizzata da una prevalenza maschile variabile (M>F fino a 9:1) esordio leggermente più precoce (attorno ai 54 anni) rispetto alla SLA classica, predominante compromissione degli α-motoneuroni del tratto cervicale o lombosacrale e paralisi amiotrofica inizialmente asimmetrica limitata agli arti superiori o inferiori (diplegie brachiali o crurali).

L'aspetto atrofico cadente ed immobile degli arti colpiti ha portato alle denominazioni di "*flail arm*", *flail leg*" o "*man-in-the-barrel*". La paralisi può anche rimare per molti anni confinata a un solo arto, configurando il quadro dell'amiotrofia monomelica.

"Flail arm" (5,6%, variante di Vulpian-Bernhardt). Si manifesta con prevalenza maschile (M>F 3,8:1) agli arti superiori come paralisi amiotrofica asimmetrica distale o disto-prossimale (76%) che si estende bilateralmente diventando più marcata nei muscoli prossimali e del cingolo scapolare (deltoide, gran dentato, sopra e sottospinoso), con progressiva difficoltà a sollevare gli arti (ad es. nel prendere oggetti posti in alto su uno scaffale, nel pettinarsi, etc.) ed a manipolare gli oggetti (Hubers et al., 2015).

Il deficit motorio precede di settimane o mesi la comparsa di atrofia e può anche estendersi alla muscolatura del collo (forme "*dropped head*"), costringendo all'uso di collari di sostegno. La progressione di malattia è più lenta e la sopravvivenza media (circa 53 mesi) quasi doppia rispetto alla SLA.

"Flail leg" (13%, variante di Patrikios). È caratterizzata da una paralisi amiotrofica ingravescente dei muscoli distali degli arti inferiori, che nel 25-30% circa dei casi esordisce unilateralmente colpendo i muscoli della loggia antero-esterna di una gamba, causando caduta del piede e tendenza ad inciampare. Nel giro di settimane o mesi il deficit motorio si estende controlateralmente e diventa bilaterale, precedendo solitamente la comparsa di ipotrofia muscolare.

Le localizzazioni prossimali alla coscia ed al cingolo pelvico, meno frequenti, si manifestano con crescente difficoltà a passare dalla posizione seduta a quella eretta ed a salire e scendere le scale. Anche in questa forma l'ipostenia precede di mesi la comparsa di atrofia, e la prognosi è simile a quella precedente.

Amiotrofia monomelica (MMA, Hirayama et al., 1959). È una forma sporadica (eccezionalmente familiare) di atrofia muscolare da compromissione del motoneurone inferiore limitata ad un arto, che insorge prevalentemente nel maschio ed in età giovanile.

Inizialmente descritta in Giappone, è stata successivamente riscontrata in tutta l'Asia ed India e, con minore frequenza, anche in Europa.

L'eziopatogenesi della MMA è ancora da definirsi. Tuttavia, dopo l'ipotesi non confermata di un danno cervico-midollare anteriore cronico prodotto dalle estensioni del capo in soggetti predisposti, si è rafforzata l'ipotesi genetica, riguardante sia mutazioni familiari del mtDNA (Fetoni et al., 2004), sia polimorfismi nucleotidici sinergici di *KIAA1377* e *C5orf42*, comportanti in associazione un rischio molto elevato (OD= 61,69) (Lim et al., 2012).

Lo studio retrospettivo di 279 malati seguiti per 35 anni, ha dimostrato: 1) un'età media insorgenza di 15-25 anni, 2) una localizzazione *brachiale* nell'80,29% dei casi (età media: 19,5 anni, M>F 9:1), con segni RM di atrofia midollare asimmetrica nel tratto cervicale inferiore nel 44,6% dei casi, 3) una localizzazione *crurale* nel 19,71% dei casi (età media: 21,38 anni, M>F 13:1), ed una progressione < 5 anni nel 95.9% dei casi (Naldini et al., 2014), confermando l'idea che si tratti di una forma di amiotrofia a prognosi benigna.

Tuttavia, sono descritte rare eccezioni con evoluzione sfavorevole, in cui, perfino dopo intervalli stazionari di oltre 10 anni, il quadro amiotrofico si è riaggravato e diffuso bilateralmente a tutti i muscoli degli arti, del torace (respiratori) e bulbari (Moglia et al., 2011).

Il quadro clinico è caratterizzato da una paralisi amiotrofica ipotonica areflessica non associata a disturbi delle sensibilità o a segni piramidali, che si sviluppa insidiosamente e rimane localizzata a un arto, specie quello superiore, ove la prevalente compromissione dei muscoli volari distali innervati da C7-C8-T1 configura un deficit a "distribuzione obliqua" più marcato nei muscoli palmari della mano che s'aggrava in 3-4 anni per poi stabilizzarsi (o lentamente continuare a peggiorare per 8 anni).

Se è colpito l'arto inferiore, il deficit è più grave distalmente, ma tende poi a coinvolgere anche gli altri settori prossimali. Qualora anche l'arto controlaterale sia coinvolto, il deficit rimane nettamente asimmetrico, ed in ogni caso pressoché sempre confinato senza estendersi ad altri distretti, in assenza di una compromissione sensitiva o del motoneurone superiore.

Forma piramidale (UMN-D ALS, *Upper Motor Neuron Dominant-ALS*, 9% circa dei casi) – Esordisce solitamente dopo i 50 anni con un quadro di sofferenza corticospinale che può inizialmente manifestarsi agli arti superiori o inferiori ma tende a generalizzarsi configurando una tetraparesi spastica iperreflessica a cui possono associarsi disartria e sintomi pseudobulbari (riso e pianto patologici).

Dopo alcuni anni possono rendersi evidenti segni di denervazione α-motoneuronale già presenti fin dall'esordio della malattia, costituiti da fascicolazioni e ipo-atrofia della muscolatura intrinseca delle mani.

Forma respiratoria (o assiale) (1,1% dei casi) – È caratterizzata da una predominante compromissione iniziale dei muscoli respiratori (diaframma, intercostali, addominali) e dei distretti assiali, che essendo difficilmente rilevabile in tali sedi, richiede lo studio EMG dei muscoli paravertebrali dorsali.

Oltre alle precedenti forme, vi sono due entità "storiche" più rare descritte a metà '800, che seppure con qualche incertezza possono considerarsi i poli opposti estremi dello spettro della SLA: la *sclerosi laterale primaria*, caratterizzata da una preminente sofferenza del motoneurone superiore, e l'*atrofia muscolare progressiva*, caratterizzata da una preminente sofferenza del motoneurone inferiore.

Sclerosi laterale primaria *(PLS, Primary Lateral Sclerosis)* – Corrisponde al primo caso descritto da Charcot (1865) e si presenta mediamente attorno ai 50 anni (10 anni prima dell'età d'esordio tipica della SLA-forma comune), iniziando con un deficit piramidale agli arti inferiori (paraparesi spastica) nel 36% dei casi, o agli arti superiori (21%) o ai settori craniali (33%) (Almeida et al., 2013), con lenta e progressiva estensione agli altri fino a configurare una tetraparesi spastica associata ad una sindrome pseudobulbare (disartria spastica, disfagia, riso e pianto patologico), con comparsa tardiva di disturbi sfinterici (urgenza minzionale, incontinenza).

La diagnosi di PLS è solo di esclusione, richiedendo l'assenza per almeno 4 anni di franchi segni amiotrofici deponenti per una concomitante sofferenza del motoneurone inferiore, al fine di distinguerla dalla SLA ad esordio "piramidale" (Pringle et al., 1992; Gordon et al., 2006).

Eccezionalmente, il deficit piramidale colpisce unilateralmente un singolo arto inferiore per estendersi gradualmente all'arto superiore (o viceversa) ed ai settori craniali inferiori ipsilaterali, configurando la cosiddetta "*emiparesi ascendente (o discendente) di Mills*" (1906). Tale quadro, peraltro, non è considerato specifico per PLS, potendo dipendere anche da altre cause (Maragakis et a., 2015).

Atrofia muscolare progressiva *(PMA, Progressive Muscular Atrophy)* – È una forma rara, sporadica e clinicamente isolata dell'età adulta, originariamente descritta da Aran (1850) e Duchenne (1853), con prevalenza M>F pari a 4:1.

È caratterizzata da un'ingravescente paralisi amiotrofica ipotonica-areflessica con fascicolazioni, a carattere "puro", prevalente all'estremità distale degli arti e soprattutto ai muscoli intrinseci delle mani, che progressivamente assumono l'aspetto della "mano a scimmia", quindi quello della "mano cadaverica" (nota anche come mano di Aran-Duchenne). Rara è l'estensione del deficit ai settori bulbari, anche negli stadi molto avanzati.

In un consistente numero di malati, tuttavia, è possibile accertare la coesistenza di una compromissione subclinica del motoneurone superiore tramite RM, potenziali evocati motori ed anche all'esame neuropatologico; inoltre, il 20-30% di essi presenta evidenze cliniche di una compromissione piramidale a distanza di 5-10 anni dall'esordio (Liewluck e Saperstein, 2015).

In conclusione, le molteplici differenze esistenti fra simultaneità, tipo di distribuzione, grado e velocità di compromissione neurodegenerativa dei motoneuroni centrali (superiori e inferiori) nelle varie forme attualmente inquadrate nello spettro della SLA si sono nel tempo tradotte in un proliferare di descrizioni di innumerevoli entità o varianti differenti per età, modalità d'esordio, presentazione clinica ed evoluzione, che, pur in mancanza di terapie eziologiche o sintomatiche disponibili capaci di arrestarne o modificarne efficacemente il decorso, rimangono utili per la diagnosi differenziale, la prognosi e la ricerca.

La relativa frequenza delle varie forme di SLA e di PLS e PMA, studiate su una larga popolazione italiana (Piemonte-Valle d'Aosta) è illustrata dall'istogramma della Fig. 6.

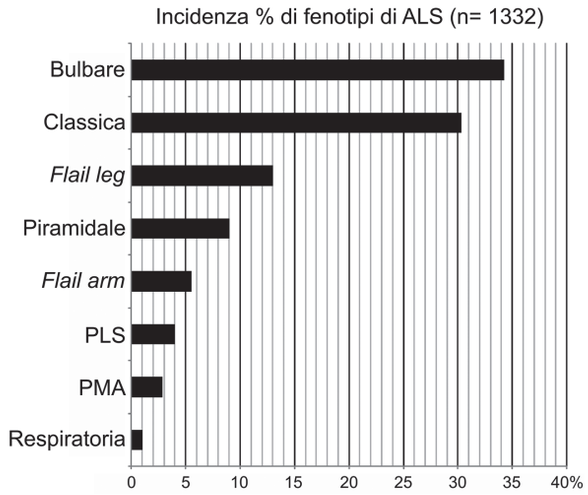


Fig. 6. Incidenza percentuale delle varie forme di sclerosi laterale amiotrofica. PMA (*Progressive Muscular Atrophy*): atrofia muscolare progressiva; PLS (*Primary Lateral Sclerosis*): sclerosi laterale primaria (in accordo a Chiò et al., 2009b, 2011b).

Evoluzione

Nello stadio iniziale della forma di SLA classica, il deficit motorio può rimanere limitato o prevalere a un arto per periodi anche relativamente lunghi, manifestandosi con ipostenia e impaccio motorio fine alle mani, o caduta di un piede, o lievi difficoltà di fonazione o deglutizione.

La compromissione corticospinale inizia a manifestarsi con iperreflessia profonda ai quattro arti e successivamente evolve in un modesto quadro para- tetraparetico con presenza del segno di Babinski nel 20% circa dei casi.

In un secondo stadio il quadro ipostenico-ipotrofico-fascicolatorio si estende bilateralmente e s'accentua, comportando l'impossibilità ad utilizzare le mani, sollevare le braccia, eventualmente mantenere il capo eretto e camminare senza mezzi di appoggio, fino alla necessità di usare tutori di sostegno del capo e carrozzina per spostarsi.

L'aggravamento della paresi bucco-linguo-masticatoria e della disfagia impone il passaggio ad un'alimentazione con cibi semisolidi e liquidi, il peggioramento della disfonia e disartria richiede l'uso di ausili per la comunicazione e la comparsa di sintomi pseudobulbari come il riso e pianto patologico e l'accentuazione della scialorrea possono giustificare un trattamento farmacologico ed il blocco delle ghiandole salivari con botulinotossina.

La riduzione delle capacità ventilatorie va attentamente valutata e corretta con la fisioterapia respiratoria prima di un suo ulteriore peggioramento. In questa fase sono frequenti i disturbi autonomici digestivi (stipsi) e vasomotori nei distretti ipostenici, mentre del tutto inusuali sono quelli sfinterici vescicali e rettali, e si delineano più nettamente anche gli eventuali deficit cognitivo-comportamentali eventualmente preesistenti, solitamente associati ad uno stato depressivo-ansioso.

In un terzo stadio il malato è confinato a letto, non riesce più a comunicare verbalmente, è costretto alla nutrizione enterale (tramite sondino nasogastrico, gastrostomia o catetere venoso centrale) e solitamente richiede respirazione assistita (non invasiva, tracheostomica), con frequente necessità di aspirazione dei secreti orofaringei e tracheobronchiali.

La perdita di ogni autonomia funzionale rende il soggetto totalmente dipendente dagli altri, richiedendo l'assistenza domiciliare continuativa o l'appoggio presso un *hospice*. Il quadro finale può sfociare in una sindrome *locked-in*, con coscienza integra e motilità limitata ai soli movimenti palpebrali e oculari (v. 1° Vol., Cap. 22 Sindromi toncoencefaliche). Tali condizioni preludono a complicanze infettive respiratorie che solitamente diventano la principale causa di fine vita.

Esami paraclinici

Nel sospetto clinico di SLA lo studio elettrofisiologico è essenziale per evidenziare la presenza di segni di sofferenza del motoneurone inferiore in regioni dove non è clinicamente evidente, ed in tal modo escludere ipotesi diagnostiche alternative.

Indagini elettrofisiologiche – L'EMG dimostra la presenza combinata di segni di attiva e cronica denervazione, talora non uniformemente rappresentati nei vari gruppi muscolari. Le alterazioni devono essere registrate in almeno due dei quattro distretti muscolari considerati (bulbare, cervicale, toracico, lombosacrale). Per i distretti cervicale e lombosacrale le alterazioni devono essere presenti in almeno due muscoli innervati da due diversi nervi e radici.

I segni di attiva denervazione consistono in potenziali di fibrillazione e potenziali positivi di denervazione, i segni di cronica denervazione in potenziali di unità motoria di ampiezza e durata aumentate, aumento della percentuale di potenziali MUP polifasici, ridotta attività interferenziale con aumento della frequenza di scarica oltre ai 10 Hz e potenziali di unità motoria a morfologia instabile.

La ricerca di fascicolazioni in distretti difficili da esplorare con l'ago-elettrodo può giovarsi dell'ecografia muscolare, dimostratasi ancora più sensibile dell'EMG (Misawa et al., 2011; Swash e de Carvalho, 2011).

All'ENG, la velocità di conduzione motoria (VCM) può dimostrare un rallentamento di circa il 10% rispetto ai controlli, attribuibile alla perdita degli assoni di largo diametro a conduzione rapida, allorché è presente grave atrofia ed è conseguentemente ridotta l'ampiezza del potenziale motorio composto (CMAP). Non devono riscontrarsi blocchi di conduzione. La latenza

nella conduzione nelle porzioni distali dei nervi motori è allungata in rapporto al grado di atrofia.

La VCS (velocità di conduzione dei nervi sensitivi) ed i SEP (potenziali evocati sensitivi) sono normali, mentre i MEP (potenziali motori evocati da stimolazione magnetica transcranica) spesso documentano una compromissione funzionale della via corticospinale anche clinicamente silente. In un'elevata percentuale di soggetti con SLA si riscontra l'assenza o la riduzione dell'ampiezza o un moderato aumento della latenza delle risposte evocate da stimolazione corticale (non superiore al 30% del normale).

Analoghe alterazioni sono dimostrabili anche nelle registrazioni da muscoli innervati dal trigemino motorio, quali il massetere (Trompetto et al., 1998). Tali alterazioni esprimono la degenerazione degli assoni corticospinali/corticobulbari e la riduzione di eccitabilità delle cellule di Betz, ma non possono essere considerate segni specifici di SLA.

Indagini bioumorali – Poiché in una malattia a prognosi sfavorevole il rischio di una diagnosi errata va accuratamente evitato (si calcola possa arrivare al 10% delle diagnosi iniziali) è necessario escludere ipotesi alternative eventualmente trattabili e riesaminare criticamente il malato in controlli successivi.

In particolare andrà eseguito uno *screening* bioumorale inclusivo dei seguenti esami: VES, PCR, CK, glicemia, ionogramma, emocromocitometrico, urine, test di funzionalità epatica, renale e tiroidea, dosaggio di vitamina B12 e folati, protidogramma ed immunoelettroforesi su siero e urine, ed in casi selezionati e sotto giudizio clinico, ricerca di marcatori IgG specifici per m. paraneoplastiche ed autoimmuni (anti-GM1, anti-nAchR, anti MUSK, antigliadina, etc.), esami sierologici per *Borrelia burgdorferi* e virus neurotropi (incluso HIV), e ricerca nelle urine di metalli pesanti (cadmio, piombo, mercurio, manganese).

Esame citochimico del liquor – Non è tassativamente richiesto, salvo in caso di fondato dubbio diagnostico. Un'iperproteinorrachia (> 75 mg per 100 ml) e l'eventuale presenza di bande oligoclonali suggeriscono l'esistenza di altre patologie (linfoma, immunopatie), ma nel 45% circa dei casi di SLA esiste un'iperproteinorrachia rispetto ai controlli, probabile espressione di una aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica (Leonardi et al., 1984).

Neuroimmagini – PET e SPECT, pur essendo in grado di dimostrare la presenza di un ipometabolismo delle aree motorie, non costituiscono un esame cruciale. La RM encefalica e spinale vanno effettuate solo se la diagnosi è incerta e si sospetta una patologia encefalica capace di mimare i segni bulbari di una SLA o di una patologia midollare diversa dalla SLA (compressione spondilogenetica o di altra natura). Sebbene non esistano segni RM che permettano di confermare la diagnosi di SLA, la riduzione volumetrica dell'area motoria precentrale e le sequenze T2 pesate possono dimostrare la presenza di aree iperintense in corrispondenza dei tratti corticospinali, la cui disorganizzazione anatomofunzionale lungo l'intero decorso discendente può essere assai meglio visualizzata tramite trattografia RM mediante DTI (*Diffusion Tensor Imaging*).

Indagini bioptiche – Le biopsie di nervo e muscolo non sono richieste, salvo in caso di fondato sospetto di una neuropatia periferica motoria o una miopatia.

Test genetici – Sono di supporto nella diagnosi di SLA familiare, poiché le mutazioni riscontrate possono fornire indicazioni sulla prognosi e rivelarsi utili per eventuali future terapie o misure preventive.

L'indagine genetica va quindi proposta in caso di familiarità positiva per SLA o demenza frontotemporale, fermo restando che la gestione delle complesse problematiche genetiche dev'essere affidata a Centri specializzati dotati di un *team* multidisciplinare.

Diagnosi

Non esiste un test specifico per la diagnosi di SLA, che tuttora è formulata essenzialmente su base clinica con la conferma degli esami neurofisiologici, l'esclusione di diagnosi alternative tramite TC-RM del distretto encefalico e spinale e la verifica della progressione di malattia. Il grado di certezza diagnostica è un elemento importante anche al fine di costituire casistiche omogenee di malati da inserire in trial terapeutici.

Secondo i criteri El Escorial (Brooks, 1994) e la loro successiva revisione (Brooks et al., 2000) la diagnosi prevede vari livelli di probabilità o certezza, illustrati nella Tabella 5.

Tali criteri sono stati recentemente arricchiti da parametri elettrofisiologici non considerati in precedenza, permettendo una migliore precisione diagnostica (Tab. 6).

Diagnosi differenziale – Le malattie che possono simulare SLA, PMA e PLS sono numerose (Tab. 7), così come gli esami indicati per la diagnosi differenziale (Tab. 8).

Nelle forme ad esordio spinale, la diagnosi può diventare ardua nei confronti di patologie vertebro-midollari solitamente insorgenti solitamente in età avanzata (come ad es. una spondiloartrosi o una stenosi del tratto cervicale o lombare), specie in assenza di disturbi sensitivi obiettivi e di segni EMG di denervazione in molteplici distretti.

La RM può essere di notevole aiuto, anche se rimane cruciale la valutazione clinica della correlazione tra neuroimmagini e sintomatologia: qualora si proponesse un intervento chirurgico, va chiarito che la diagnosi definitiva dipenderà essenzialmente dall'evoluzione post-chirurgica.

Tabella 5. Criteri *El Escorial revised* per la diagnosi di SLA.

SLA definita • Segni di sofferenza del motoneurone superiore ed inferiore in almeno 3 regioni (arti superiori, inferiori, bulbare, toracica)
SLA clinicamente probabile • Segni di sofferenza del motoneurone superiore ed inferiore in almeno 2 regioni, con alcuni segni di sofferenza del motoneurone superiore necessariamente rostrali rispetto a quelli del motoneurone inferiore
SLA clinicamente probabile: SLA supportata da esami di laboratorio • Segni clinici di sofferenza del motoneurone superiore ed inferiore in una sola regione, oppure: • segni di sofferenza del motoneurone superiore presenti in una regione e segni di sofferenza del motoneurone inferiore definiti da criteri EMG presenti almeno in due arti, con esclusione di altre cause attraverso l'applicazione appropriata delle neuroimmagini e di adeguati protocolli clinici di laboratorio.
SLA clinicamente possibile • Segni clinici di disfunzione del motoneurone superiore ed inferiore associati in una sola regione, oppure: • segni sofferenza del motoneurone superiore presenti isolatamente in due o più regioni, oppure: • segni di disfunzione del motoneurone inferiore presenti rostralmente a quelli del motoneurone superiore e la diagnosi di "SLA clinicamente probabile: supportata da esami di laboratorio" non può essere provata da evidenze cliniche in combinazione con studi elettrodiagnostici, neurofisiologici, per neuroimmagini o di laboratorio. Altre diagnosi devono essere escluse.
(adattata da Brooks et al., 2000)

Tabella 6. Raccomandazioni dell'*Awaji-shima Consensus* per le categorie diagnostiche della SLA.

SLA definita Evidenze cliniche o elettrofisiologiche di segni di lesione del motoneurone superiore e inferiore: • in regione bulbare ed almeno in 2 regioni spinali, o • in 3 regioni spinali
SLA clinicamente probabile Evidenze cliniche o elettrofisiologiche di segni di lesione del motoneurone superiore e inferiore in almeno 2 regioni, con alcuni segni di lesione del motoneurone superiore rostrali rispetto a quelli del motoneurone inferiore
SLA clinicamente possibile Evidenze di: • Segni clinici o elettrofisiologici di disfunzione del motoneurone superiore ed inferiore presenti solo in una regione, oppure: • segni di lesione del motoneurone superiore presenti in due o più regioni, oppure: • segni di lesione del motoneurone inferiore presenti rostralmente rispetto a quelli del motoneurone superiore
Richiede l'espletamento della diagnostica per neuroimmagini e di laboratorio e l'esclusione di altre diagnosi *(adattata da de Carvalho et al., 2008, de Carvalho e Swash, 2009)*

Tabella 7. Malattie che possono simulare le malattie motoneuronali.

Malattie motoneuronali	Malattie simulatrici	Caratteristiche principali
SLA *Sclerosi laterale amiotrofica*	Compressioni radicolo-midollari multiple (ernie discali, osteofiti, tumori)	Coesistenza di segni sensitivi e dolore, segni cortico-spinali spesso caudali rispetto ai segni di lesione del motoneurone inferiore
	Tireotossicosi	Sintomatologia sistemica
	Mielopatia cervicale associata a neuropatia periferica	Accertabile mediante EMG-ENG e RM
	Miosite a corpi Inclusi	Più rara della SLA, caratteristica precoce: ipostenia del flessore lungo delle dita e del quadricipite femorale
	Sindromi paraneoplastiche	Presenza di neoplasie, specie linfomi
	Sindrome di Sjögren	Sintomi autonomici (xeroftalmia, xerostomia)
	Mielopatia da radiazioni	Pregressa radioterapia
	Lesioni bulbari e neoplasie della lingua	Dolore, impossibilità alla protrusione linguale

Segue

Continua

PMA *Atrofia muscolare progressiva*	Neuropattia motoria multifocale	Ipostesia sproporzionata all'ipotrofia, blocchi di conduzione, presenza di anti-GM1
	Malattia di Kennedy	Ginecomastia, ipoestesia distale, fascicolazioni perioorali, progressione lenta
	Atrofia muscolare spinale	Esordio adulto, sindrome motoneuronale inferiore pura, progessione più lenta, familiarità assente
	Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica	Reperti EMG-ENG di neuropatia demielinizzante
	Sindrome da fascicolazioni benigne/crampi	Solitamente maschi di età media, muscoli surali, segni denervazione EMG assenti, nessuna progressione
	Sindrome post-polio	Sindrome motoneuronale inferiore pura, pregressa poliomielite, progessione lenta
	Intossicazione da piombo	Costipazione, alterazioni bucco-gengivali
	Neuropatia assonale motoria acuta (AMAN)	Esordio acuto, progressione ed arresto in poche settimane, reperti EMG-ENG di assonopatia motoria
	Neuropatie ereditarie motorie	Sindrome motoneuronale inferiore pura, storia familiare, progressione lenta
	Porfiria	Presenza di disturbi non motori, storia familiare, esacerbazioni episodiche
	Neuropatie compressive focali motorie	Segni motori puri (ad es. da compressione della branca palmare profonda del n. ulnare e posteriore interossea del n. radiale), estensione limitata al territorio di un nervo, utili EMG-ENG, eco-Doppler, RM
PLS *Sclerosi laterale primaria*	Paraplegia spastica ereditaria	Storia familiare, sintomi quasi sempre confinati agli arti inferiori, coesistenza di turbe sfinteriche vescicali
	Sclerosi multipla	Sintomatologia non motoria (oculare, cerebellare, sensitiva, sfinterica)
	Compressioni midollari (ernie discali, tumori)	Dolore e deficit sensitivi usualmente presenti

Tabella 8. Principali malattie simulanti la SLA che richiedono accertamenti di laboratorio per la diagnosi differenziale.

Condizioni	**Esami**
Sindromi con fascicolazioni e crampi	
Radicolopatie e mielopatie (spondiloartrosi cervicale e lombare, siringomielia, siringobulbia, mielopatie da irradiazione, etc.) Sindromi fascicolatorie benigne	EMG, RM del midollo spinale
Intossicazioni da metalli pesanti (piombo, mercurio)	Esami tossicologici (dosaggio Pb, Hg, ALA deidratasi)
Malattie autoimmuni	
Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica	ENG, iperproteinorrachia
Neuropatia motoria multifocale	ENG, ricerca anti-GM1
Encefalomielite paraneoplastica	Ricerca di anticorpi anti-neuronali e neoplasie occulte
Linfomi	Emoanalisi completa, RM torace, addome, pelvi, biopsia
Gammopatia monoclonale	VES, protidogramma, immunoelettroforesi
Miastenia gravis	ENG, SFEMG, ricerca anti-nAChR
Sclerosi multipla, neuromielite ottica	RM del SNC, ricerca di bande oligo-IgG nel liquor e anti-AQ4
Malattia celiaca	Dosaggio anticorpi anti-gliadina
Malattie genetiche	
SMA III	Studio genetico
Difetto di esosaminidasi A e B	Dosaggio enzimatico sui leucociti
M. di Kennedy (atrofia muscolare spino-bulbare X-linked)	Ricerca di mutazioni del gene del recettore agli androgeni
Mielopatie infettive	ENG,EMG, RM spinale
Neurosifilide	VDRL, TPHA, FTA-Abs
Neuroborreliosi	Dosaggio anticorpi anti-Borrelia
Hiv	Dosaggio copie HIV
West-Nile Virus	PCR
Post-Polio	–
Polimiosite / Miosite a corpi inclusi	CK serica, EMG, biopsia muscolare
Tirotossicosi	Test tiroidei
Ipovitaminosi B12 e di ac. folico	Dosaggio Vit. B12 e folati plasmatici
	(adattata da Sathasivam, 2010)

Nelle forme ad esordio bulbare è necessario escludere eventuali patologie vascolari o compressive troncoencefaliche mediante RM, e soprattutto una miastenia gravis con manifestazioni "bulbari", generalmente riconoscibili per le fluttuazioni cliniche e la caratteristica faticabilità, documentabile mediante appositi test elettrofisiologici (v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche).

Nelle forme con interessamento esclusivo del motoneurone inferiore è importante escludere polineuropatie di varia origine, in particolare la neuropatia motoria multifocale, forma curabile, caratterizzata dalla presenza anticorpi anti-GM1 e blocchi di conduzione all'elettroneurografia motoria.

La diagnosi differenziale deve anche tenere conto di quadri simili alla SLA ma associati ad altri disturbi, quali: gammopatia monoclonale (gammopatie di significato non conosciuto, macroglobulinemia di Waldenström, mieloma osteosclerotico); endocrinopatie non maligne (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipogonadismo, etc.); il linfoma (Hodgkin e non Hodgkin) e, molto più raramente, infezioni (in particolare HIV-1, neurosifilide e borreliosi) ed intossicazioni esogene (piombo, mercurio, manganese, alluminio, pesticidi, etc.).

Un cenno a parte spetta alla cosiddetta "sindrome post-polio", condizione caratterizzata da ipostenia-ipotrofia ingravescenti che compaiono dopo lungo intervallo libero in distretti muscolari già colpiti da poliomielite con tendenza a diffondersi anche in altri distretti. Pur rimanendo la sua eziopatogenesi indefinita, si ipotizza che possa dipendere da un esaurimento funzionale dei motoneuroni superstiti dopo la malattia acuta, reinnervanti un numero eccessivo di unità motorie denervate e sottoposti ad eccessivo stress metabolico.

Terapia

La SLA è stata considerata fino a qualche decennio fa una malattia "non curabile" verso la quale il neurologo si poneva spesso con un atteggiamento di totale abbandono terapeutico.

Sebbene non esistano terapie eziologiche in grado di guarire, le attuali Linee Guida dettano che alla persona affetta da SLA ed alla sua famiglia debbano essere dedicate cure globali ed integrate.

A questo scopo esistono appositi Centri specializzati a cui rivolgersi, dotati di un *team* multidisciplinare che preveda numerose figure sanitarie quanto più possibile coordinate fra loro (neurologo, genetista, fisiatra, pneumologo, foniatra, nutrizionista, psicologo, fisioterapista, logopedista, medico di medicina generale, etc.). Anche l'AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica) fornisce un supporto a malati e famiglie con una rete di informazione e di iniziative di promozione.

Esistono a questo proposito direttive americane ed europee basate sull'evidenza, promosse da Società Scientifiche e Istituzioni sulla base di *review* stilate da Comitati di esperti, volte a cercare di migliorare ed uniformare gli standard di cura dei malati (Andersen et al., 2005; Radunovic et al., 2007; Miller et al., 2009a-b; Bedlack, 2010; Andersen et al., 2011; Andersen et al., 2012; Jenkins et al., 2014).

Il processo di "cura" inizia con la comunicazione della diagnosi, compito particolarmente delicato che prosegue durante tutte le fasi della malattia, le cui modalità devono essere individualizzate nei tempi e nei modi più adatti per le caratteristiche psicologiche e culturali del singolo individuo. Lo scopo è mantenere l'autonomia funzionale del malato quanto più a lungo possibile e garantire un buon livello di qualità di vita, sia per esso, sia per i suoi familiari, sottoposti ad un pesante carico fisico e psicologico.

Ad oggi, l'unico farmaco approvato è il riluzolo (1 cpr da 50 mg p.o. ogni 12 ore), la cui azione neuroprotettiva/anti-GLU non modifica la malattia, ma ne rallenta l'evoluzione naturale prolungando la sopravvivenza media di 2-3 mesi (Miller et al., 2012).

Negli anni sono state molte le terapie farmacologiche sottoposte a sperimentazione, nessuna delle quali risolutiva: farmaci antiepilettici (gabapentin, lamotrigina, topiramato, valproato), antiossidanti (Vit. E, AEOL-10150), immunomodulatori (glatiramer acetato, interferone-beta 1A), fattori neurotrofici (BDNF, CNTF, IGF-1) o promotori di essi (Xaliproden), stabilizzatori astrocitari (ONO 2506), inibitori delle caspasi (minociclina), potenziatori del trasportatore di GLU (EAAT-2), protettori mitocondriali (d-pramipexolo), potenziatori dell'autofagia (litio carbonato), etc. (cfr. Mitsumoto et al., 2014). Il ruolo delle cellule staminali (ematopoietiche, mesenchimali etc.) usate a scopo rigenerativo/riparativo rimane indefinito, dati i pochi trial clinici effettuati finora su casistiche poco numerose.

Parallelamente alla terapia "patogenetica" e all'eventuale inclusione dei malati in trial terapeutici, nelle diverse fasi della malattia va dato grande rilievo alle terapie sintomatiche e palliative.

Sintomi correggibili sono la spasticità (baclofen, 30-75 mg p.o./die), i crampi (chinino solfato 400 mg p.o./die, fenitoina 100-300 mg p.o./die), la sialorrea (amitriptilina, 30 a 60 mg p.o./die, altri farmaci anticolinergici, infiltrazioni di botulinotossina nelle ghiandole salivari), il riso e pianto patologico (dextrometorfano+chinidina, SSRI) e la depressione (antidepressivi triciclici, SSRI o NSRI), stipsi (lassativi).

Attenzione particolare dev'essere dedicata alle problematiche nutrizionali determinate dall'ingravescente disfagia, partendo da graduali modificazioni di consi-

stenza della dieta, arricchita con integratori energetici, vitaminici ed emollienti per facilitare l'evacuazione, fino valutare l'opportunità di una nutrizione enterale qualora la deglutizione diventi problematica e troppo rischiosa.

Le possibilità includono l'alimentazione tramite sondino nasogastrico, la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) o sotto guida radiologica (RIG), e in alternativa, tramite PICC (catetere venoso centrale ad inserzione periferica). Tali interventi sono da consigliare in fasi non troppo avanzate di malattia per evitare potenziali rischi di insufficienza respiratoria acuta.

La condizione respiratoria dev'essere monitorata attentamente già nelle fasi iniziali di malattia con ripetute spirometrie ed emogasanalisi per rilevare una riduzione della funzionalità respiratoria anche in assenza di chiari segni clinici (dispnea, ortopnea).

Ciò permette di iniziare tempestivamente a domicilio una ventilazione assistita non invasiva (NIV) mediante apparecchi a maschera o nasali (NIPPV) predisposti per una ventilazione intermittente a pressione positiva e da utilizzare per periodi crescenti della giornata, al fine di evitare quanto più possibile la tracheostomia e l'insorgenza di una franca insufficienza sintomatica. Non meno importante è l'igiene del cavo orofaringeo e l'aspirazione periodica dei secreti mucosi orali e bronchiali con aspiratori portatili o apparecchi per la tosse assistita.

L'uso di altri ausili, in particolare di comunicatori tecnologicamente avanzati che suppliscano alla progressiva riduzione delle capacità comunicative verbali e non verbali, contribuisce al miglioramento della qualità di vita.

Un compito particolarmente delicato per il medico riguarda le informazioni da comunicare al malato sulle fasi terminali della malattia e concordare con esso le decisioni di fine vita, soprattutto quelle concernenti le eventuali procedure ventilatorie invasive richieste da un'insufficienza respiratoria grave (intubazione, tracheotomia). È importante cercare di "anticipare" la comunicazione di queste decisioni per evitare interventi in urgenza, talora subiti dal malato senza un suo esplicito consenso preliminare, e per promuovere il cosiddetto "principio di autonomia", cioè di scelta libera e meditata. Nel caso il soggetto rifiuti la ventilazione invasiva ed insorga dispnea, il sintomo va combattuto con terapie palliative (morfina, diazepam).

Prognosi

La sopravvivenza media dei malati affetti da SLA valutata a partire dall'esordio varia da 20 a 48 mesi, ma nel 10-20% dei casi supera i 10 anni (Chiò et al., 2009c).

Nella maggior parte dei malati (oltre il 75%) l'*exitus* si verifica entro 3-5 anni dalla comparsa dei primi sintomi per insufficienza respiratoria, difficoltà nell'alimentazione, immobilità e relative complicanze, ma laddove è possibile attuare una respirazione assistita non invasiva (o tramite tracheostomia) e un'alimentazione enterale, la sopravvivenza può prolungarsi anche per più di 10 anni.

Fattori prognostici peggiorativi sono l'età avanzata, l'esordio bulbare e, quale fattore prognostico indipendente, la rapidità della progressione di malattia a partire dalle fasi iniziali, mentre vi è incertezza su genere sessuale, ritardo diagnostico e criteri El Escorial.

Altri fattori negativi sono costituiti dalla coesistenza di una demenza frontotemporale, dalla situazione psicosociale, dallo stato nutrizionale e dalla precoce compromissione dei muscoli respiratori. A questo proposito, la ventilazione nasale intermittente a pressione positiva (NIPPV) si è rivelata in grado di migliorare la sopravvivenza, mentre gli effetti della nutrizione enterale non sono altrettanto chiari.

Circa le altre forme dello spettro della SLA, nella PLS la prognosi è nettamente migliore rispetto alla SLA, con sopravvivenza media compresa fra 72-491 mesi (Murray, 2006).

Paraparesi spastiche ereditarie

(v. 2° Vol., 41 Atassie e paraparesi spastiche Ereditarie).

Atrofie muscolari spinali ereditarie

Le atrofie muscolari spinali o SMA (*Spinal Muscle Atrophy*) sono un gruppo di malattie ereditarie eterogenee geneticamente determinate a trasmissione autosomica recessiva (assai più raramente dominante o X-*linked*) con prevalenza di 1:6.000-10.000 e in gran parte ad esordio nella 1°-2° infanzia, caratterizzate da progressiva ed isolata degenerazione dei motoneuroni inferiori assiali e prossimali e da reperti EMG/bioptici di denervazione muscolare/ atrofia muscolare neurogena (Tab. 9).

Il difetto genetico è costituito da mutazioni dei geni di "sopravvivenza dei motoneuroni" *SMN1-4* (*Survival of Motor Neuron*), situati sullo stesso cromosoma 5 (5q13.2-q13.3), codificanti per SMN, proteina nucleare di 38 KD che promuove (assieme ad altre proteine) l'assemblaggio fra le snRNP (*small nuclear Ribonucleo-Proteins*) ed il pre-mRNA per formare lo *spliceosoma*, grosso complesso molecolare in cui avviene lo *splicing* del pre-RNA nel nucleo delle cellule eucariote. Sul piano funzionale, tali processi appaiono cruciali per promuovere il trofismo neuronale e l'assonogenesi.

Nel *locus* di *SMN* vi sono due alleli: *SMN1* (telomerica) che genera una forma completa e pienamente

Tabella 9. Caratteristiche genetico-cliniche delle principali atrofie muscolari spinali.

Tipo	Trasmissione	Esordio		Decorso
SMA-I (tipo infantile) M. di Werdnig-Hoffmann)	AR Due copie di *SMN2*	In utero-6 mesi	Ipotonia neonatale (*floppy infant*}, deficit suzione e deglutizione, incapacità a stare seduto, artrogriposi	Sopravvivenza < 2 anni (insufficienza respiratoria)
SMA-II (tipo intermedio), M. di Dubowitz	AR Almeno 3 copie di *SMN2*	6-18 mesi	Ipostenia-atrofia prossimale agli arti, incapacità a stare seduto senza appoggio, fascicolazioni, tremore	Sopravvivenza ridotta (insufficienza respiratoria)
SMA-III M. di Wohlfart-Kugelberg-Welander	AR - AD Almeno 3 copie di *SMN*2	> 18 mesi (rara in età giovanile)	Ritardo motorio, stazione eretta possibile, ipostenia prossimale agli AAII, disabilità variabile	Lento progressivo, attesa di vita probabilmente normale
SMA-IV (tipo adulto)	AR (AD rara) Almeno 3 copie di *SMN2*	2°-3° decade	Ipostenia prossimale agli AA e diaframmatica	Lentp progressivo fino alla carrozzina, attesa di vita normale
M. di Kennedy (atrofia bulbospinale)	X-*linked* Espansioni CAG nel gene per il recettore agli androgeni	3°-6° decade	Atrofia scapolo-peroneale o distale, ipostenia orofaringea, atrofia lingua, fascicolazioni periorali, turbe sensitive incostanti, ginecomastia, oligospermia	Lento progressivo Attesa di vita normale
M. di Fazio-Londe Paralisi bulbare progressiva infantile	AR (AD rara) *SLC52A3*	1-12 anni	Deficit bulbare e respiratorio progressivo	Sopravvivenza variabile per anni Deficit respiratorio
M. di Brown-Vialetto-Van Laere	AR, AD, X-*linked*	1°-2° decade		

(adattata da Van den Berg-Vos, 2003 e Ropper et al., 2014)

funzionale di SMN e *SMN2* (centromerica), che produce una forma troncata e parzialmente funzionale della proteina. Quest'ultima riesce a compensare la mancanza della proteina completa prodotta da *SMN1* ma solo parzialmente ed in maniera variabile, in rapporto al numero di copie di *SMN2* espresse da ciascun individuo.

Di conseguenza, la mancanza di entrambe le copie di *SMN1* (o delezioni dell'esone 7, o mutazioni *missense* o *frameshift*) nei portatori di una singola copia di *SMN2* determina una SMA molto grave (forma SMA-I), mentre nei portatori di copie multiple di *SMN2* (forme SMA-II-III-IV) determina una malattia più lieve.

Pertanto, è principalmente la quantità della proteina SMN2 che determina la gravità e l'età d'esordio della SMA, anche se è probabile che nella forma più grave SMA-I intervengano altri fattori quali ad es. la concomitante alterazione del gene *NAIP* (*Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein*), riscontrata nel 38% di SMA-I.

Esistono comunque anche forme X-*linked*, causate da mutazioni di *UBA1* codificante per l'enzima E1 attivante l'ubiquitina, essenziale per la degradazione delle proteine alterate, e forme con prevalente coinvolgimento muscolare degli arti inferiori (specie del quadricipe femorale) causate da mutazioni di *DYNC1H1*, codificante per la dineina, motore molecolare del trasporto antidromico centripeto.

In conclusione, l'insieme di tali complessi difetti genetici si traduce in una profonda alterazione del trofismo cellulare ove massima è l'espressione dei geni in questione (α-motoneuroni spinali), inibendone i processi di assonogenesi e di trasporto e favorendo l'occorrenza di apoptosi.

SMA-I (forma infantile, malattia di Werdnig-Hoffmann) – È la forma di SMA più grave. Esordisce entro i primi 6 mesi dalla nascita, ed è caratterizzata da atrofia muscolare progressiva a decorso fatale.

Sul piano neuropatologico si osserva un grave depauperamento motoneuronale di tipo degenerativo associato a gliosi fibrillare reattiva in tutti i segmenti del midollo spinale e del tronco encefalico in corrispondenza dei nuclei motori di molti nervi cranici (XII, X-IX (n. ambiguo), VII, VI, IV, III). Raramente esiste demielinizzazione dei fasci piramidali ed eccezionalmente delle colonne dorsali. La biopsia muscolare dimostra la presenza di un'atrofia neurogena.

Il quadro classico è quello del "*floppy infant*", cioè dominato da una grave ipotonia muscolare che può essere già presente alla nascita (talora l'esordio è prenatale) o comparire nei primissimi mesi di vita, associato a gravi difficoltà alla suzione e deglutizione, sintomi che costituiscono il principale indice di gravità, non essendo la forza e il trofismo muscolare facilmente valutabili nei primi mesi di vita.

La distribuzione è prevalentemente prossimale (dal cingolo scapolare o pelvico) con successiva estensione distale. I riflessi profondi sono assenti. Talora a livello della lingua sono apprezzabili fascicolazioni.

L'atteggiamento del neonato è caratteristico: posizione supina, braccia e gambe abdotte e flesse; espressione facciale fissa e pianto debole. Durante la fase inspiratoria, si osserva abbassamento del torace e spiccata protrusione dell'addome (aspetto a "pallone"), indice di una grave difficoltà respiratoria che diventa causa di morte entro i due anni.

SMA-II (forma intermedia, malattia di Dubowitz) – È forse la forma più frequente, con inizio tra i 6-18 mesi, ed è caratterizzata da una ritardata e parziale acquisizione della funzione motoria. Il bambino è incapace di stare seduto senza appoggio e non è in grado di mantenere la stazione eretta e camminare senza aiuto.

L'ipostenia e l'amiotrofia sono rilevanti, inizialmente a prevalenza prossimale, poi diffuse; in fase avanzata l'alterazione colpisce anche la muscolatura innervata dai nervi bulbari, specialmente dal XII. L'attesa di vita è ridotta.

SMA-III (atrofia muscolare spinale prossimale cronica infantile e giovanile, malattia di Wohlfart-Kugelberg-Welander) – È una forma molto rara (prevalenza: 0,1-09:100.000) e relativamente lieve di atrofia muscolare spinale prossimale, a trasmissione autosomica recessiva ma nel 2% dei casi determinata da mutazioni *de novo*, caratterizzata da ipostenia, ipotrofia, ipotonia ed ipo-areflessia profonda per depauperamento degli motoneuroni spinali e troncoencefalici.

La malattia di manifesta prevalentemente fra i 18 mesi e 3 anni (SMA-IIIa) dopo l'acquisizione della deambulazione, o dopo i 3 anni fino all'adolescenza (SMA-IIIb). La gravità e la precocità della SMA-III correlano inversamente con il numero di copie del gene *SMN2* (5q13.2), che varia da tre (SMA-IIIa) a quattro (SMA-IIIb) copie, e sono influenzate anche da delezioni del gene *NAIP* (5q13.1), meno frequenti rispetto ai soggetti con SMA-I e II, che possono modificare la gravità della malattia.

SM-IIIa. L'esordio avviene di regola fra 18 mesi-3 anni (Fig. 7), meno frequentemente nell'adolescenza (SMA-IIIb), il decorso è molto lento e la disabilità motoria variabile. Il quadro clinico è caratterizzato da ipostenia ingravescente dei muscoli del cingolo pelvico e prossimali degli arti inferiori tali da non impedire il mantenimento della stazione eretta e la marcia senza appoggio, ma da causare instabilità con rischio di cadute e difficoltà particolarmente evidenti nel salire o scendere le scale.

Successivamente l'ipostenia si estende anche al cingolo scapolare, ai segmenti prossimali degli arti superiori ed alle porzioni distali degli arti e s'associa ad ipoatrofia muscolare. I riflessi profondi sono assenti e solo eccezionalmente esiste una compromissione bulbare.

Fig. 7. Malattia di Wohlfart-Kugelberg-Welander (SMA tipo IIIa). Notare l'ipotrofia dei muscoli delle cosce e del cingolo scapolare.

La SMA-IIIa progredisce lentamente, potendo tuttavia comportare deformità della colonna e difficoltà respiratorie. L'aspettativa di vita è di solito normale.

SMA-IIIb. Esordisce dopo i 3 anni ed evolve in forma relativamente più benigna con un'ipostenia ed un'ipotrofia prossimale prevalente agli arti inferiori, che progredisce molto lentamente e talora s'arresta. Spesso la possibilità di deambulare è mantenuta per decine di anni dall'esordio e l'attesa di vita è pressoché normale.

SMA-IV (atrofia muscolare spinale prossimale cronica dell'adulto) – Inizia nella 2°-3° decade di vita con un quadro deficitario ipostenico-ipotrofico-areflessico prossimale simile, ma meno grave di quello di SMA-III (v. sopra), che dal cingolo pelvico ed arti inferiori si estende al cingolo scapolare e agli arti superiori, manifestandosi con marcia incerta e precaria, difficoltà a sollevare le braccia ed impaccio con tremore ipostenico nei movimenti fini delle dita. Possono essere presenti anche fascicolazioni e ipertrofia dei polpacci.

Come SMA-III, anche SMA-IV dipende da delezioni del gene *SMN1*, e l'entità del deficit muscolare è inversamente correlata al numero di copie di *SMA2*, che nelle forme più lievi può essere pari a 6. Alcuni soggetti, tuttavia, non presentano mutazioni di *SMN1*: in essi il difetto genetico rimane indefinito. Il trattamento è analogo a quello di SMA-III.

Diagnosi – Si basa sull'anamnesi, sulla distribuzione prevalentemente prossimale dell'atrofia. ipostenia e areflessia muscolare, sulle caratteristiche cliniche ed EMG deponenti per una malattia motoneuronale, e sull'evoluzione progressiva in presenza di complicanze, quali grave deficit di peso ed accrescimento staturale, presenza di patologia respiratoria restrittiva ed infettiva, scoliosi, contratture muscolari e difficoltà al sonno. La diagnosi è confermata dal test genetico.

La diagnosi differenziale si pone verso la SLA e la sclerosi laterale primaria (PLS), le distrofie muscolari congenite, la miastenia gravis e alcune malattie metaboliche ereditarie. In caso di familiarità e gravidanza. La diagnosi prenatale su amniociti o villi coriali richiede la supervisione genetica.

Terapia – Innumerevoli strategie farmacologiche si sono sperimentalmente dimostrate capaci di aumentare la produzione della proteina si sopravvivenza motoneuronale SMN da parte del gene *SMA2*, ma clinicamente inefficaci per modificare il decorso della SMA-I (ad es. gli inibitori dell'istone acetilasi (fenilbutirrato, ac. valproico), l'idrossiurea, il salbutamolo, il gabapentin ed il riluzolo, e nuove molecole sono oggetto di trial in fase II (v. Prior e Finanger, 2016, Spinal Muscular Atrophy, Gene Review, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/).

Del tutto recentemente è stato approvato da FDA, EMA ed AIFA e reso disponibile in Italia l'impiego per via intratecale del farmaco orfano Nusinersen, oligonucleotide antisenso a lunga emivita capace di modulare lo splicing alternativo del gene *SMN2* e funzionalmente convertirlo in *SMN1*, e in tal modo aumentare i livelli di SMN nel SNC (Finkel et al., 2017).

Infine, sono attualmente in corso anche in Italia studi pilota in fase 2 su un'innovativa terapia genica con AVXS–101, con risultati preliminare molto promettenti (Mendell et al., 2017).

Il trattamento non farmacologico è multidisciplinare e mira a correggere le complicanze e a migliorare la forza, la motilità e la qualità della vita.

Paralisi bulbare progressiva infantile o RTD

La RTD *(Riboflavine Transport Deficiency)* è una rarissima malattia autosomica recessiva (prevalenza < 1:1.000.000) descritta come forma infanto-giovanile o adulta, causata da mutazioni dei geni *SLC52A2* (8q24.3) e *SLC52A3* (20p13), codificanti, assieme a *SLC52A1*, per proteine di trasporto della riboflavina (Vit. B2), la cui funzione nel SNC non è ancora del tutto chiara.

Forma infantile (malattia di Fazio-Londe) – Si manifesta in età infantile, adolescenziale o giovanile con segni clinici di paralisi amiotrofica progressiva dei muscoli ad innervazione bulbare ed anche pontina (diplegia facciale, disartria, disfagia, disfonia) a cui si possono associare segni di compromissione piramidale e della motilità oculare. Nei pochi casi autoptici si è evidenziato un depauperamento neuronale nei nuclei dei nervi cranici XII, IX-X (n. ambiguo), VII e V motorio, ed eccezionalmente anche dei nuclei oculomotori.

L'evoluzione della malattia comporta una progressiva insufficienza respiratoria che diventa la principale causa di morte; la sua gravità è massima se inizia prima dei 4 anni, con attesa di vita < 1 anno e mortalità nell'85% dei casi , decrescendo nelle età successive (fra 4-10 anni: mortalità nel 53% dei casi; fra 11-17: mortalità nel 19% dei casi, con attesa di vita > 10 anni).

Forma dell'adulto (paralisi bulbo-pontina cronica con sordità, malattia di Brown-Vialetto-Van Laere) – L'esordio avviene in età adulta ed ai sintomi sopra indicati si aggiunge sordità e in qualche caso, ineccitabilità labirintica (da probabile lesione dei nuclei vestibolari). La malattia, molto rara (circa 10 casi descritti), è sensibilmente migliorata da alte dosi di riboflavina (ìVit. B2).

Diagnosi – Richiede l'esclusione mediante RM di altre patologie a presentazione simile ed altrettanto rare, eventualmente associate a sordità: SLA bulbare, sindromi malformative (come la s. di Joubert, troncoencefalica con agenesia del verme cerebellare o la s. di Nathalie, con atrofia muscolare ed anomalie multiple), m. di Madras (eziopatogenesi sconosciuta), neoplasie troncoencefaliche (glioma pontobulbare) e sclerosi multipla.

Atrofia muscolare bulbospinale X-linked

Eponimicamente nota come malattia di Kennedy, è un'atrofia muscolare eredofamiliare recessiva a trasmissione materna che colpisce il sesso maschile di età medio-adulta con incidenza di 1:500.000 e prevalenza di 1:30-40.000. È causata da un'espansione instabile della tripletta poliglutaminica CAG oltre a quella normale (ripetizioni > 36) nell'esone 1 del gene del recettore degli androgeni (*AR,* Chr X,q11-12,) che causa disfunzione e proteolisi del AR mutato, i cui frammenti contenenti CAG s'accumulano nei motoneuroni causandone la progressiva degenerazione.

Un più alto numero di ripetizioni si associa ad un esordio ed un'evoluzione della malattia più precoci e gravi. Un particolare fenotipo con ipotonia e ipotrofia prevalente all'estremità distale degli arti è causato da mutazioni di *DCTN1*, codificante per la dinactina.

Le femmine con mutazioni di una sola copia intracellulare del gene AR rimangono tipicamente asintomatiche, mentre in alcune portatrici di mutazioni di entrambe le copie la malattia si sviluppa in forma lieve, verosimilmente per il basso livello di androgeni circolanti, limitandosi a crampi e tremori occasionali. Il padre portatore non trasmette la mutazione X-*linked* ai figli.

La malattia esordisce solitamente in età adulta (30-40 anni), essendo spesso preceduta nell'adolescenza-età giovanile da frequenti crampi muscolari spontanei o sotto esercizio, specie alle gambe, e tremore posturale. Un segno distintivo, che può già essere presente nell'età post-puberale, è la ginecomastia, anche se solitamente si manifesta all'inizio della sintomatologia neurologica.

Il quadro clinico è inizialmente caratterizzato da disturbi della marcia, incerta e barcollante, e da un impaccio motorio agli arti superiori associato a tremore posturale, a cui fa seguito un deficit dei muscoli pros-

simali e dei cingoli. Tale fase coincide con lo sviluppo di una ipotrofia muscolare ipotonica-areflessica ingravescente, talora a carattere asimmetrico, che successivamente si estende ai distretti bulbari causando disartria, disfagia e disfonia associate a compromissione dei muscoli facciali inferiori, con presenza di fascicolazioni, particolarmente evidenti sulla lingua ed in sede perioriale (labbra, mento).

Coesistono segni disendocrini da resistenza agli androgeni (ginecomastia, oligospermia, disfunzione erettile, possibile sterilità), che possono essere d'ausilio nella diagnosi differenziale soprattutto nei confronti della SLA e SMA-III (oltre che di altre malattie come alcune glicogenosi, la s. di Guillain-Barré, la miastenia e la sclerosi multipla).

L'evoluzione della malattia è lentamente peggiorativa, ma non implica una riduzione dell'attesa di vita.

Riferimenti bibliografici

Almeida, V., de Carvalho, M., Scotto, M., et al. (2013). Primary lateral sclerosis: predicting functional outcome. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 14(2), 141-145.

Andersen, P. M., Borasio, G. D., Dengler, R., et al. (2005). EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol, 12(12), 921-938.

Andersen, P. M., Abrahams, S., Borasio, G. D., et al. (2011). The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Management of amyotrophic lateral sclerosis. In N. E. Gilhus, M. P. Barnes & M. Brainin (Eds.), European Handbook of Neurological Management (2nd ed., pp. 283-310). Oxford: Wiley-Blackwell, Vol. 1 (17).

Andersen, P. M., Abrahams, S., Borasio, G. D., et al. (2012). EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 19(3), 360-375.

Arif, M., Kazim, S. F., Grundke-Iqbal, I., et al. (2014). Tau pathology involves protein phosphatase 2A in parkinsonism-dementia of Guam. Proc Natl Acad Sci U S A, 111(3), 1144-1149.

Aran, F. A. (1850). Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progréssive). Archives générales de médecine, Paris, 24, 172-214.

Brooks, B. R. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci, 124 Suppl, 96-107.

Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., et al. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 1(5), 293-299.

Charcot, J. M. (1865). Sclérose des cordons latéraux de la moelle epinière chez une femme hysterique, atteinte de contracture permanente des quatre membres. Bull Soc Med Hôpit Paris, 2, 24-35.

Charcot, J. M., & Joffroy, A. (1869). Deux cas d'atrophie musculaire progressive: avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Neurol Path, 2, 744-754.

Charcot, J. M. (1874). Sclérose latérale amyotrophique. Oeuvres Complètes. Bureaux du Progrès Médical, 2, 249–266.

Chia, R., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2018). Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. Lancet Neurol, 17(1), 94-102.

Chiò, A., Benzi, G., Dossena, M., et al. (2005). Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. Brain, 128(Pt 3), 472-476.

Chiò, A., Calvo, A., Dossena, M., et al. (2009a). ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. Amyotroph Lateral Scler, 10(4), 205-209.

Chiò, A., Mora, G., Calvo, A., et al. (2009b). Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. Neurology, 72(8), 725-731.

Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., et al. (2009c). Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler, 10(5-6), 310-323.

Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., et al. (2011a). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology, 41(2), 118-130.

Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., et al. (2011b). Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82(7), 740-746.

Chiò, A., Calvo, A., Mazzini, L., et al. (2012). Extensive genetics of ALS: a population-based study in Italy. Neurology, 79(19), 1983-1989.

Clement, A. M., Nguyen, M. D., Roberts, E. A., et al. (2003). Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. Science, 302(5642), 113-117.

Cox, P. A. (2009a). Conclusion to the Symposium: the seven pillars of the cyanobacteria/BMAA hypothesis. Amyotroph Lateral Scler, 10 Suppl 2, 124-126.

Cox, P. A., Richer, R., Metcalf, J. S., et al. (2009b). Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans. Amyotroph Lateral Scler, 10 Suppl 2, 109-117.

de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., et al. (2008). Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol, 119(3), 497-503.

de Carvalho, M., & Swash, M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. Amyotroph Lateral Scler, 10(1), 53-57.

Doble, A. (1996). The pharmacology and mechanism of action of riluzole. Neurology, 47(6 Suppl 4), S233-241.

Duchenne, G. B. A. (1853). Étude comparée de lésions anatomiques dans l'atrophie musculaire progressive et dans la paralysie générale. Union médicale, Paris, 7, 202.

Eisen, A., & Kuwabara, S. (2012). The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83(4), 399-403.

Ferrera, L., Caponnetto, C., Marini, V., et al. (2003). An Italian dominant FALS Leu144Phe SOD1 mutation: genotype-phenotype correlation. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 4(3), 167-170.

Ferrucci, M., Fulceri, F., Toti, L., et al. (2011). Protein clearing pathways in ALS. Arch Ital Biol, 149(1), 121-149.

Fetoni, V., Briem, E., Carrara, F., et al. (2004). Monomelic amyotrophy associated with the 7472insC mutation in the mtDNA tRNASer(UCN) gene. Neuromuscul Disord, 14(11), 723-726.

Genç, B., & Özdinler, P. H. (2014). Moving forward in clinical trials for ALS: motor neurons lead the way please. Drug Discov Today, 19(4), 441-449.

Gordon, P. H., Cheng, B., Katz, I. B., et al. (2006). The natural history of primary lateral sclerosis. Neurology, 66(5), 647-653.

Grad, L. I., & Cashman, N. R. (2014). Prion-like activity of Cu/Zn superoxide dismutase: implications for amyotrophic lateral sclerosis. Prion, 8(1), 33-41.

Hirayama, K., Toyokura, Y., & Tsubaki, T. (1959). Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity – a new clinical entity. Psychiatry Neurology (Japan), 61, 2190–2197.

Hubers, A., Hildebrandt, V., Petri, S., et al. (2015). Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. J Neurol, 263(2), 390-395.

Ince, P. G., & Codd, G. A. (2005). Return of the cycad hypothesis - does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health? Neuropathol Appl Neurobiol, 31(4), 345-353.

Ince, P. G., Clark, B., Holton, J., et al. (2008). Chpt. 13. Diseases of movement and system degenerations. In S. Love, D. N. Louis & D. Ellison (Eds.), Greenfield's neuropathology, 8th ed., xxix-pp. 2244, p. 2947-2971. London: Hodder Arnolds.

Jenkins, T. M., Hollinger, H., & McDermott, C. J. (2014). The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol, 27(5), 524-531.

Kim, W. K., Liu, X., Sandner, J., et al. (2009). Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology, 73(20), 1686-1692.

Lamanauskas, N., & Nistri, A. (2008). Riluzole blocks persistent Na+ and Ca2+ currents and modulates release of glutamate via presynaptic NMDA receptors on neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro. Eur J Neurosci, 27(10), 2501-2514.

Leigh, N. P. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis. In A. A. Eisen & P. J. Shaw (Eds.), Motor neuron disorders and related diseases, Handb Clin Neurol, M. J. M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.) Vol. 82, pp. xii-434, p. 258. Amsterdam: Elseviers.

Leonardi, A., Abbruzzese, G., Arata, L., et al. (1984). Cerebrospinal fluid (CSF) findings in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol, 231(2), 75-78.

Liewluck, T., & Saperstein, D. S. (2015). Progressive Muscular Atrophy. Neurol Clin, 33(4), 761-773.

Lim, Y. M., Koh, I., Park, Y. M., et al. (2012). Exome sequencing identifies KIAA1377 and C5orf42 as susceptibility genes for monomelic amyotrophy. Neuromuscul Disord, 22(5), 394-400.

Mandrioli, J., Biguzzi, S., Guidi, C., et al. (2014). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): A population based study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 15(3-4), 262-268.

Maragakis, N. J., Holland, N. R., & Corse, A. M. (2015). Hemiparetic Primary Lateral Sclerosis: Revisiting Mills Syndrome. Case Rep Neurol, 7(3), 191-195.

Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., et al. (2009a). Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 73(15), 1218-1226.

Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., et al. (2009b). Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 73(15), 1227-1233.

Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev, 3, CD001447.

Mills, C. K. (1906). Unilateral ascending paralysis and unilateral descending paralysis. JAMA, 47, 1638–1645.

Mills, K. R. (2010). Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. Brain, 133(11), 3458-3469.

Misawa, S., Noto, Y., Shibuya, K., et al. (2011). Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. Neurology, 77(16), 1532-1537.

Mitsumoto, H., Brooks, B. R., & Silani, V. (2014). Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? Lancet Neurol, 13(11), 1127-1138.

Moglia, C., Calvo, A., Cammarosano, S., et al. (2011). Monomelic amyotrophy is not always benign: a case report. Amyotroph Lateral Scler, 12(4), 307-308.

Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., et al. (2014). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 86(2), 168-173.

Nalini, A., Gourie-Devi, M., Thennarasu, K., et al. (2014). Monomelic amyotrophy: clinical profile and natural history of 279 cases seen over 35 years (1976-2010). Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 15(5-6), 457-465.

Pablo, J., Banack, S. A., Cox, P. A., et al. (2009). Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand, 120(4), 216-225.

PARALS. (2001). Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. Neurology, 56(2), 239-244.

Parisi, C., Arisi, I., D'Ambrosi, N., et al. (2013). Dysregulated microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis microglia modulate genes linked to neuroinflammation. Cell Death Dis, 4, e959.

Pehar, M., Beeson, G., Beeson, C. C., et al. (2014). Mitochondria-targeted catalase reverts the neurotoxicity of hSOD1G(9)(3)A astrocytes without extending the survival of ALS-linked mutant hSOD1 mice. PLoS One, 9(7), e103438.

Pringle, C. E., Hudson, A. J., Munoz, D. G., et al. (1992). Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain, 115 (Pt 2), 495-520.

Radunovic, A., Mitsumoto, H., & Leigh, P. N. (2007). Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol, 6(10), 913-925.

Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature, 362(6415), 59-62.

Sabatelli, M., Marangi, G., Conte, A., et al. (2016). New ALS-Related Genes Expand the Spectrum Paradigm of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Brain Pathol, 26(2), 266-275.

Sathasivam, S. (2010). Motor neurone disease: clinical features, diagnosis, diagnostic pitfalls and prognostic markers. Singapore Med J, 51(5), 367-372; quiz 373.

Shaw, P. J. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), Goldman's Cecil medicine (24 ed., pp. Chpt. 418, 2343-2347). Philadelphia Elsevier Saunders.

Shibuya, K., Misawa, S., Arai, K., et al. (2011). Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: an immunohistochemical study. Exp Neurol, 232(2), 149-153.

Spencer, P. S., Nunn, P. B., Hugon, J., et al. (1987a). Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. Science, 237(4814), 517-522.
Spencer, P. S., Palmer, V. S., Herman, A., et al. (1987b). Cycad use and motor neurone disease in Irian Jaya. Lancet, 2(8570), 1273-1274.
Spencer, P. S., Ohta, M., & Palmer, V. S. (1987c). Cycad use and motor neurone disease in Kii peninsula of Japan. Lancet, 2(8573), 1462-1463.
Sutedja, N. A., Veldink, J. H., Fischer, K., et al. (2007). Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. Neurology, 69(15), 1508-1514.
Swash, M., & Carvalho, M. (2011). Muscle ultrasound detects fasciculations and facilitates diagnosis in ALS. Neurology, 77(16), 1508-1509.
Tan, W., Pasinelli, P., & Trotti, D. (2014). Role of mitochondria in mutant SOD1 linked amyotrophic lateral sclerosis. Biochim Biophys Acta, 1842(8), 1295-1301.
Trompetto, C., Caponnetto, C., Buccolieri, A., et al. (1998). Responses of masseter muscles to transcranial magnetic stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 109(4), 309-314.
Van Den Berg-Vos, R. M., Van Den Berg, L. H., Visser, J., et al. (2003). The spectrum of lower motor neuron syndromes. J Neurol, 250(11), 1279-1292.
Weisskopf, M. G., O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., et al. (2005). Prospective study of military service and mortality from ALS. Neurology, 64(1), 32-37.
Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis, 4, 3.

Testi di riferimento

Bromberg, M. B. (Ed.). (2015). Motor neuron disease in adults (1 ed.). In S. Gilman (Ed.), Contemporary Neurology Series. Oxford, New York: Oxford University Press, xxviii, 336 pages.
Eisen, A. A., & Shaw, P. J. (2007). Motor neuron disorders and related diseases. In M. J. M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handb Clin Neurol (Vol. 82, pp. xii, pp 434). Amsterdam: Elsevier.
Greenfield, J. G., Love, S., Louis, D. N., & Ellison, D. (2008). Greenfield's neuropathology (8th ed.). London: Hodder Arnold.
Hilton-Jones, D., & Turner, M. R. (2014). Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders. Oxford: Oxford University Press, xvi, 381 pp.
Miller, R. G., Gelinas, D. F., & O'Connor, P. (2005). Amyotrophic lateral sclerosis. New York: Demos Medical Pub, x, 246 p.
Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, 10th, ix, p.1654.

Capitolo 43

Miastenia gravis e sindromi miasteniche

C. Caponnetto

La miastenia gravis (MG) costituisce storicamente il prototipo delle malattie della giunzione neuromuscolare, caratterizzate da una tipica ipostenia fluttuante di tipo periferico sensibile all'esercizio, principalmente sotto forma di abnorme affaticabilità muscolare dopo sforzo.

La prima descrizione della malattia si deve a Thomas Willis (1672), che descrisse il caso di una donna con un disturbo di forza fluttuante interessante soprattutto le funzioni bulbari: la malata diveniva "…muta come un pesce…" dopo una prolungata conversazione e recuperava dopo qualche ora di riposo (Hughes, 2005).

Una descrizione ancora precedente sembra interessare un anziano capo tribù nativo americano dei primi del seicento di cui viene citata una debolezza muscolare che recedeva dopo un periodo di inattività: peraltro le facoltà mentali ed il coraggio in battaglia erano rimasti invariati nonostante la malattia.

Il vero riconoscimento della MG come individualità nosografica è da ascriversi ad Erb (1879) e Goldflam (1893), anche se la denominazione di "*myasthenia gravis pseudoparalytica*" si deve a Jolly (1895), che notò nei casi autoptici l'assenza di alterazioni del SNC. Solo più tardi, infatti, venne riconosciuta l'origine periferica del disturbo.

L'era della terapia cominciò negli anni '30 con il lavoro pionieristico di Mary Walker (1934) che, riconosciuta la somiglianza dei sintomi della miastenia con quelli dell'intossicazione da curaro, intraprese il trattamento con i primi anticolinesterasici estrattivi (fisostigmina o eserina) di cui era stata informata da un collega farmacologo, quindi neostigmina (prostigmina) e piridostigmina, che rimasero l'unica terapia fino agli anni '60.

L'associazione fra miastenia e patologia del timo fu intuita fino dall'inizio del '900: esistono descrizioni aneddotiche di miglioramenti clinici della MG dopo interventi di timectomia, ma la prima trattazione sistematica dell'argomento si deve a Blalock (1944) che aveva iniziato a trattare chirurgicamente malati con e senza timoma.

Successivamente, l'ipotesi di una patogenesi autoimmune della MG avanzata da Simpson (1960) fu anni dopo sperimentalmente dimostrata da Patrick e Lindstrom (1973) e Patrick et al. (1973), grazie alla purificazione dei recettori nicotinici acetilcolinici (nAChR), altamente conservati nelle specie e riccamente espressi dall'elettroplacca di specie elettrofore d'acqua dolce (*Electrophorus electricus*) o marini (*Torpedo marmorata*), usati come immunogeni sia per l'induzione della miastenia sperimentale murina, sia per la preparazione di anticorpi (Ab) specifici (Keesey, 2005).

L'uso della α-Bungarotossina (estratta dal veleno del serpente taiwanese *Bungarus multicinctus*) come ligando specifico radioiodinato (^{125}I-α-BTx) ad alta affinità per i nAChR aveva nel frattempo permesso a Drachmann et al. e Fambrough et al. (1973) di dimostrare nella MG la loro marcata riduzione e l'aumentato *turnover*. Queste ed altre dimostrazioni condussero negli anni successivi ad affinare le varie strategie terapeutiche disponibili, a partire dalla ventilazione assistita nelle crisi miasteniche fino all'uso di corticosteroidi/ACTH, immunosoppressori, plasmaferesi e IgG i.v. (IVIG), abbattendo progressivamente il tasso di mortalità del 100% nel 1905 a valori di circa il 6-7% alla fine degli anni '80 (Keesey, 2004). Perciò, la MG non può attualmente considerarsi una malattia "*gravis*" se diagnosticata all'esordio ed opportunamente trattata, alla pari di altre malattie autoimmuni a carattere evolutivo.

Il progressivo aumento delle cognizioni elettrofisiologiche, neurobiologiche e cliniche sulla MG portava a identificare forme neonatali transitorie a genesi autoimmune "passiva" da trasmissione anticorpale transplacentare, oltre ad una varietà di forme infantili geneticamente determinate, e a precisare il ruolo immuno-patogenetico svolto dal timo, da alcuni farmaci, o da neoplasie viscerali nella sindrome simil-miastenica dell'adulto di Lambert-Eaton (LEMS, Lambert et al. 1956).

La LES veniva poi decifrata nei suoi i bersagli molecolari presinaptici grazie all'impiego di ω-conotossine marine (ω-CTX GVIA, ligando specifico per il canale V-dipendente del Ca^{2+} tipo N, e ω-CTX MVIIC per il tipo P/Q).

Nel frattempo, emergeva una crescente serie di forme congenite del neonato o della prima infanzia, non autoimmuni ma geneticamente determinate, causate da mutazioni di geni codificanti per proteine essenziali per la funzione della giunzione neuromuscolare (Engel et al., 1977,2003, 2012).

Non deve perciò meravigliare se la complessità generale della patologa miastenica non abbia finora permesso un inquadramento eziologico definitivo delle miastenie, la cui provvisoria panoramica si basa sull'integrazione delle classificazioni parziali attualmente disponibili (Tab. 1).

Prima di considerare gli aspetti clinici della miastenia gravis e delle principali sindromi miasteniche successivamente descritte, appare opportuno descrivere brevemente le peculiarità neurobiologiche ed elettrofisiologiche più rilevanti della trasmissione neuromu-

Tabella 1. Classificazione dei disturbi della trasmissione neuromusculare.

Malattia	**Eziologia**	**Patogenesi/Sintomi/Terapia**
	Autoimmune	
Miastenia gravis	Ab anti-nAChR (ε, γ) AB anti-MuSK (5-10%) AB anti-LRP4 (50% dei casi non nAChR)	Densità nAChR/ ampiezza EPP ↓(85% dei casi) Ipostenia (intolleranza all'esercizio), ptosi, disfonia, disartria, disfagia, dispnea AChE-I, immunosoppressori, plasmaferesi, IVIG, timectomia
Miastenia neonatale transitoria	Ab anti- nAChR/MuSK materni	Miastenia passiva transplacentare, meno frequente sotto trattamento; sintomi come sopra. AChE-I
Artrogriposi	Ab anti- nAChR	Acinesia fetale (trasmissione materno-fetale, rara)
Sindrome di Lambert-Eaton	Ab anti-VGCC P/Q	Densità VGCC/ rilascio di ACh/ ampiezza EPP ↓(90% dei casi). Ipostenia con miglioramento sotto esercizio simil-polineuropatia prossimale 3,4-DAP, AChE-I, efedrina, plasmaferesi, IVIG, exeresi neoplasia
Neuromiotonia acquisita	Ab anti-VGKC	Densità VGKC, rilascio di ACh ed ampiezza EPP ↑(40% dei casi). Crampi, miochimie, fascicolazioni, ipostenia (intolleranza all'esercizio), iperidrosi, turbe sensitive. Plasmaferesi, IVIG
	Genetica	
Alterazioni presinaptiche		
Difetti di ChAT e/o vescicole sinaptiche (simil-LEMS)	*CHAT* (10q11.23) AR	Vescicole sinaptiche/ rilascio ACh ↓ 1° anno, ipostenia ed apnee episodiche ricorrenti AChE-I, monitoraggio del respiro
Lamina basale		
Difetto di AChE Difetto di laminina-ß2 Alterazioni dell'agrina	***COLQ*** ** (3p25.1) AR *LAMB2* (3p21.31) AR *AGRN* (1p36.33) AR	Difettoso ancoraggio AChE (coda collagene ColQ, laminina-ß2, agrina → carenza/assenza di AChE 1° anno, ipostenia diffusa, ptosi Efedrina, salbutamolo (evitare AChE-I).
Alterazioni postsinaptiche (75%)		
Difetti/alterazioni cinetiche dei nAChR	*CHRNA1* (2q31.1) AD, AR *CHRNB1* (17p13.1) AD, AR *CHRND* (2q37.1) AR, AD ***CHRNE*** *** (17p13.2) AD, AR	Mutazioni dominanti o recessive di geni per subunità ***α***-***β***-δ-***ε*** nAChR Difetti cinetici di conduttanza - Sindrome *"slow channel* (1-6° anno): ipostenia diffusa, ptosi, spesso ipotrofia dorsale avambraccio, ritardo motorio. Chinidina, AChE-I, fluoxetina (evitare 3,4-DAP) - Sindrome *"fast channel"* (1° anno): ipostenia ricorrente, ptosi, ritardo motorio. 3,4-DAP Acinesia fetale, artrogriposi da difetti subunità δ-ε
Sindrome di Escobar	*CHRNG* (2q37.1) AR	Difetto subunità ***γ*** fetale → sostituzione con ***ε*** adulta Intrauterina. Artrogriposi, deficit respiratorio, pliche cutanee (*pterigium* multiplo)
Difetto di Dok-7	***DOK7*** ** (4p16.3) AR	Sinaptopatia 1° anno, ipostenia dei cingoli, ptosi Efedrina, salbutamolo

Segue

Continua

Difetto di rapsina	***RAPSN***** (11p11.2) AR	Mutazioni recessive e ridotta espressione del gene *RAPSN* codificante rapsina, o del gene *DOK-7* → sinaptopatia AChE-I, 3,4-DAP
Difetto di plectina	*PLEC* (8q24.3) AR	Alterazioni del citoscheletro 1° anno, distrofia muscolare tipo cingoli con aspetti miastenici 3,4-DAP
Difetto del canale del Na^+	*SCN4A* (17q23.3) AR	Abnorme canale Nav1.4 (subunità α) 1° anno, ipostenia dffusa, ricorrenti paralisi bulbari e respiratorie Acetazolamide
Difetti di glicosilazione		
GFPT1 DPAGT1 ALG2 ALG14	*GFPT1* (2p13.3), AR *DPAGT1* (11q23.3) AR *ALG2* (9q22.33) AR *ALG14* (1p21.3)	Ridotta glicosilazione proteica e densità dei nAChR, reperti variabili di miopatia con aggregati tubulari 1°-4° anno, Ipostenia fluttuante ai cingoli, specie l'inferiore Risposta variabile a AChE-I e 3,4-DAP.
Da identificare (~ 40–50%)		
	Neurotossica	
Botulismo	Blocco dell'esocitosi presinaptica di ACh	Proteolisi di proteine SNARE (SNAP-25, VAMP-sinaptobrevina, sintaxina, sinaptofisina) Paralisi flaccida diffusa (craniale discendente) ed autonomica (midriasi, xerostomia, costipazione) IgG anti-BTX, ventilazione artificiale
Veleni animali (serpenti, ragni, scorpioni, molluschi marini, etc.)	Bersagli e meccanismi d'azione vari	Neurotossine inibenti VGCC (N/P/Q), VGKC, AChE, nAChR, canali Na_v ed altri bersagli molecolari
Farmaci e sostanze tossiche	come sopra	Miorilassanti, curarici, antibiotici, organofosfati (pesticidi, nervini)

grassetto (*bold*)*= frequenza relativa; 3,4-DAP= 3,4-diaminopiridina; Ab= anticorpi; AChE= acetilcolinesterasi; AChE-I= inibitori dell'AChE (anticolinesterasici); ALG2= α-mannosiltransferasi; ALG14= UDP-GlcNAc glicosiltransferasi; ChAT= colina-acetiltransferasi; Dok-7: *downstream of MuSK* (autofosforilazione MuSK); DPAGT1= dolichil-P:N-GlcNAc-1P-transferasi; EPP= potenziali terminali di placca; GFPT1= Glutamina-fruttoso-6P- transaminasi 1; IVIG= IgG i.v.; LEMS= sindrome miastenica di Lambert-Eaton; LRP4= *Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 4* (associato ad agrina); MuSK = recettore-tirosina chinasi muscolo-specifica; nAChR = recettore nicotinico per l'acetilcolina; rapsina= proteina di ancoraggio e stabilizzazione dei nAChR postsinaptici; plectina= proteina di stabilizzazione dei neurofiamenti; VGCC = canali V-dipendenti del Ca^{2+}; VGKC= canali V-dipendenti del K^+ (modificata da Vincent e Evoli, 2012; Hantaï et al., 2013; Ropper et al., 2014)

scolare ed i meccanismi autoimmuni responsabili della maggior parte delle miastenie.

Trasduzione neuromuscolare e fattore si sicurezza

La sinapsi o giunzione neuromuscolare è sede di una doppia trasduzione di segnale, elettrochimica sul versante pregiunzionale, e chemo-elettrica su quello postgiunzionale. Sul versante presinaptico, a riposo esiste un'emissione vescicolare di acetilcolina (ACh) spontanea, sotto forma di isolati *quanta* (10.000 molecole di ACh) emessi in maniera casuale, cui corrispondono potenziali eccitatori postsinaptici *end-plate* "miniatura" (mEPP), ampiamente sottosogliari.

La prima trasduzione elettrochimica avviene soltanto quando i terminali assonici pregiunzionali sono massivamente depolarizzati da un potenziale d'azione (PA) propagatosi ortodromicamente dall' α−motoneurone. L'evento comporta un brusco aumento di conduttanza dei canali del Ca^{2+} neuronali presinaptici voltaggio-dipendenti della famiglia Cav2 (di tipo N e soprattutto P/Q), che causa un influsso localizzato di Ca^{2+} ampiamente sufficiente per attivare l'esocitosi sinaptotagmina-mediata dell'ACh contenuta nelle vescicole più vicine alla membrana. L'elevato consumo di vescicole sinaptiche connesso ad alte frequenze di scarica è compensato da un progressivo accumulo di Ca^{2+} presinaptico che tende a favorire ed a mantenere costante l'esocitosi anche per molto tempo.

La seconda trasduzione chemo-elettrica avviene grazie all'interazione ACh → nAChR e causa potenziali eccitatori postsinaptici *end-plate* (EPP) soprasogliari, capaci cioè di generare PA nella miofibra.

La quantità di ACh vescicolare emessa è sempre largamente superiore a quella necessaria per attivare i nAChR ed indurre EPP capaci di generare PA muscolari.

La differenza fra l'ampiezza dell'EPP ed il voltaggio sogliare per la generazione di PA postsinaptici (EPP >> soglia) fornisce una stima del cosiddetto fattore di sicurezza (*safety factor*) della trasmissione neuromuscolare. L'ampiezza dell'EPP, e corrispondentemente l'entità del *safety factor*, possono ridursi per alterazioni presinaptiche (ridotta liberazione di ACh) o postsinaptiche

(difettoso legame e/o riduzione numerica degli nAChR).

nAChR e turnover dell'ACh – Il nAChR è un complesso pentamerico transmembrana costituito dall'assemblaggio di cinque subunità proteiche: 2α : 1β : 1δ : 1γ (feto) o 1ε (adulto). Le 2 subunità α sono dotate di sito extracellulare per il riconoscimento dell'ACh, specificamente legato da αBTX (bungarotossina), ed assieme alle altre tre formano un canale ionico transmembrana (porzione M2) che diventa permeabile a Na^+ e K^+ solo quando 2 molecole di ACh si legano simultaneamente ai rispettivi siti α-extramembrana di riconoscimento (Sine et al., 2008).

Il nAChR γ-fetale, a sviluppo completato, persiste solo nei muscoli extraoculari, ma ricompare nuovamente nei muscoli denervati, mentre il nAChR adulto viene espresso sulla membrana postsinaptica di tutti gli altri muscoli normali. Questo dato è importante, poiché spiega certe preferenziali sedi espressive della miastenia.

La localizzazione del nAChR è tipicamente postgiunzionale, ma non solo: esistono infatti nAChR pregiunzionali la cui attivazione, soprattutto nel corso di sforzo prolungato, potenzia l'esocitosi di ACh (*facilitazione omosinaptica*).

L'apertura del canale del nAChR dura circa 10-15 msec, poiché il recettore si desensitizza rapidamente e diventa non responsivo. Il ripristino di una normale risposta all'ACh del nAChR è garantito dalla rapida idrolisi enzimatica delle molecole libere/dissociate di ACh in ac. acetico + colina ad opera di un'acetilcolinesterasi muscolare specifica (mAChE) presente sulla membrana basale intersinaptica.

La colina derivante è catturata presinapticamente da un trasportatore specifico, nuovamente convertita in ACh dall'enzima di sintesi colina-acetiltransferasi (ChAT) e poi attivamente trasferita dall'assoplasma nelle vescicole sinaptiche dal trasportatore vescicolare di acetilcolina (VAT) per ricostituire i *quanta* consumati nell'esocitosi. Il blocco famacologico specifico del VAT (mediante AH5183, vesamicol) conferma il ruolo fondamentale sostenuto del VAT sia nella trasmissione colinergica periferica, sia in quella centrale.

L'inibizione farmacologica parziale dell'AChE, sfruttato nella terapia sintomatica della MG (v. oltre), comporta sia una maggiore esocitosi, sia una maggior attivazione dei nAChR postgiunzionali. Ciò comporta un aumento di ampiezza e di durata degli EPP. Oltrepassato un certo livello di inibizione, però, l'effetto facilitatorio tende rapidamente ad invertirsi per l'insorgenza di una desensitizzazione del nAChR e di un blocco depolarizzante della miofibra causato dalla mancata rimozione dell'inattivazione dei canali del Na^+ di cui è dotata. Ne consegue una paralisi neuromuscolare reversibile senza conseguenze solo in tempi brevi, poiché un blocco depolarizzante prolungato può produrre danni strutturali anche assai gravi della miofibra. Questa situazione caratterizza le *crisi colinergiche*, o rapidi peggioramenti clinicamente indistinguibili da quelli da sottodosaggio (*crisi miasteniche*): entrambe le crisi possono verificarsi nel corso di un trattamento anticolinesterasico per fluttuazioni spontanee o per sovradosaggio dei farmaci anti-AChE, e l'unico modo per distinguerle e provvedere in merito è l'effettuazione di un test al Tensilon (v. oltre).

Il margine di sicurezza della trasmissione neuromuscolare, molto ampio nel soggetto normale, viene quindi ridotto da difetti pre- o post-sinaptici e può essere, ma solo in parte e solo sintomaticamente ristabilito da un accorto uso dei farmaci anti-AChE (v. oltre).

Meccanismi autoimmuni ed autoanticorpi

La genesi della MG è stata a lungo dibattuta nel tentativo di comprendere sia come avvenga l'innesco del processo autoimmune, sia certi aspetti biologici tipici della malattia, in primo luogo l'aumentato *turnover* catabolico dei nAChR documentato mediante tecniche RIA (*Radio Immuno Assay*), fenomeno che spiega il peggioramento nel tempo delle forme più gravi.

Innesco della MG – I meccanismi di attivazione del processo autoimmune miastenico rimangono tuttora sfuggenti. Esistono varie ipotesi a proposito:

- alterazioni molecolari di sequenze peptidiche originariamente self ma diventate epitopi immunogeni che evocano risposte immuni cellulari ed Ab mediate dirette contro i tessuti esprimenti molecole dotate di epitopi simili *(molecular mimicry),* o fenomeni analoghi correlati a virus (ad es. EBV, Cavalcante et al., 2010);
- effetto locale di linfochine pro-infiammatorie (come l'IFN-γ, Gu et al., 1995);
- alterazioni delle cellule mioepiteliodi del timo esprimenti nAChR (specie in corrispondenza dei corpuscoli di Hassal), epitopi condivisi con i recettori o canali della giunzione neuromuscolare espressi da cellule tumorali (specie nel tumore a piccole cellule del polmone);
- alterazioni dei nAChR causate da farmaci (ad es. D-penicillamina) (Fig. 1). Fra le popolazioni linfocitarie coinvolte, indubbio appare il ruolo dei linfociti follicolari timici T *helper* (CD4+) quali attivatori dei linfociti B per la produzione di IgG, dei *natural killer* (Reinhardt e Melmis, 1999), dei linfociti T citotossici (CD8+) e di altri tipi (Querol e Illa, 2013).

Meccanismi autoimmuni analoghi ed altrettanto ipotetici valgono ovviamente anche per costituenti della giunzione neuromuscolare coinvolti assieme all'agrina nell'aggregazione dei nAChR (ad es. LRP4, Pevzner et al., 2012), oltre che per altri componenti intracellulari delle miofibre striate.

Aggressione immune – Si ritiene che l'attivazione antigenica dei linfociti T helper CD4+ dei centri follico-

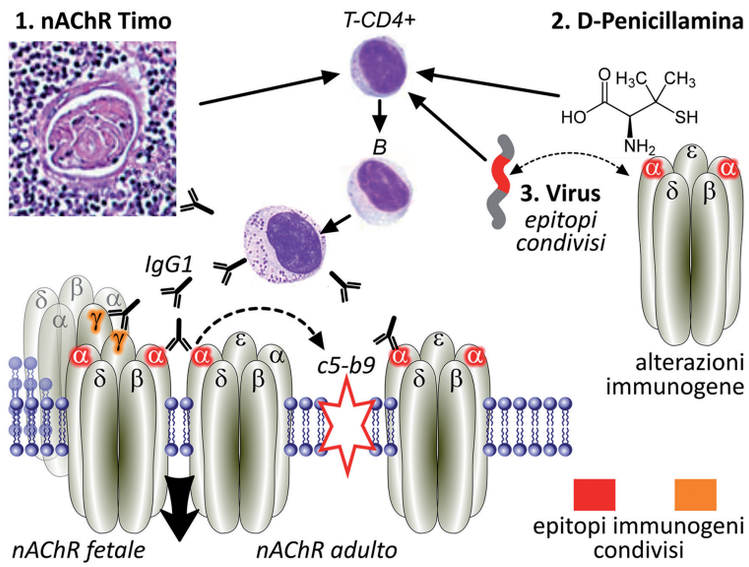


Fig. 1. Schema dei possibili meccanismi d'induzione e di risposta immune nella miastenia gravis. B=linfociti B; c5-b9: complesso di attacco alla membrana; nAChR= recettore acetilcolinico nicotinico; T-CD4+= linfociti T *helper*. La fissazione parziale degli Ab anti-nAChR causa blocco recettoriale, e se completa, attivazione della catena del complemento con formazione del complesso c5-b9 (MAC) e perforazione della membrana postisinaptica (stella), ed internalizzazione del recettore (freccia).

lari timici stimoli l'attivazione di popolazioni di linfociti B e ne potenzi la trasformazione in plasmacellule producenti Ab specifici circolanti (soprattutto IgG1 leganti il complemento), il cui legame completo attraverso entrambe le catene Fab attiva la cascata del complemento fino alla formazione del complesso MAC c5b9 citolesivo (Fig. 1).

Autoanticorpi – La varietà degli autoanticorpi sierici riscontrati in corso di MG si è accresciuta nel tempo, permettendo una migliore caratterizzazione biologica e diagnostica della malattia.

Ab anti-nAChR. Ne sono riconosciuti tre tipi:

- *Ab leganti* il nAChR, i più comuni e sensibili e soprattutto quelli routinariamente testati;
- *Ab internalizzanti* il nAChR, che accelerano la degradazione del recettore, da ricercarsi se i primi sono negativi;
- *Ab bloccanti* il legame di α-BTX (ligando selettivo) sulla subunità α dei nAChR per), il cui dosaggio clinico è poco sensibile ma molto specifico.

Il titolo anticorpale non sembra essere correlato alla gravità della sintomatologia clinica: pertanto il monitoraggio del livello anticorpale nel corso della malattia è solitamente inutile.

Ab anti-recettore per il recettore-tirosina-kinasi muscolo-specifico (anti-MuSK). Sono stati dimostrati da Hoch et al. (2001) nel 70% dei casi sieronegativi per Ab anti-nAChR, ma non in quelli sieropositivi. Il recettore MuSK è presente nella giunzione muscolare matura, e potrebbe quindi essere il bersaglio di autoanticorpi patogenetici delle cosiddette *forme sieronegative* (assenza di anticorpi anti-nAChR), specie se caratterizzate da compromissione oculare e facio-bulbare, atrofia muscolare, possibile insufficienza respiratoria e prevalenza femminile (Vincent e Leite, 2005).

Ab diretti contro costituenti intracellulari. Comprendono:

- *Ab anti-muscolo striato*, non specifici per la MG ma valorizzati soprattutto per avvalorare il sospetto di un timoma,
- *Ab anti-titina* riscontrati prevalentemente in casi di MG associati a timoma o MG ad esordio tardivo (Yamamoto et al., 2001);
- *Ab anti-RyR* (recettore endoplasmatico per la rianodina), di significato patogenetico dubbio ma il cui titolo sierico è stato posto in relazione con la gravità di malattia (Romi et al., 2000).

Conseguenze dell'autoaggressione immune – Gli autoanticorpi anti-nAChR compromettono la funzione recettoriale agendo attraverso tre differenti meccanismi:

- interferenza sul sito di legame α con l'ACh;
- accelerato *turnover* catabolico del nAChR (2-3 volte la norma);
- lisi complemento-mediata della giunzione postinaptica. Quest'ultima eventualità, dimostrata dalla comparsa di modificazioni micro- e macrostrutturali della membrana postgiunzionale, che appare distorta, semplificata e priva della normale plicatura sinaptica, può complicarsi con una risposta infiammatoria locale caratterizzata da ingresso ed attivazione di cellule reattive sotto forma di *linforragia interstiziale* più evidente nelle regioni di placca, con tangibile rischio di aggravamento della malattia qualora non sia tempestivamente ed opportunamente trattata.

Meccanismi di attivazione e mantenimento della risposta autoimmune – Sebbene la produzione di autoanticorpi prodotti dai linfociti B attivati sia un fattore importante, il ruolo dei linfociti T attivati nell'induzione e nel mantenimento del processo autoimmune non lo è di meno, ed è suggerito dal riscontro di alterazioni timiche presenti in circa il 75% dei casi, di cui l'85% presenta una iperplasia con formazione di centri germinativi, mentre nel restante 15% esiste un timoma.

Lo sviluppo abnorme di questa popolazione linfocitaria potrebbe avvenire all'interno del timo, forse in risposta ad una alterazione del suo microambiente.

L'espressione nelle cellule mioepitelioidi timiche di nAChR di tipo muscolo-scheletrico e il riscontro di un'alta percentuale di linfociti T helper CD4+ nei soggetti miastenici depongono a favore non solo di un'azione diretta citolesiva, ma anche di un'azione indiretta T-mediata attraverso citochine essenziali per trasformare i linfociti B in plasmacellule producenti autoanticorpi specifici (Reinhardt e Melms, 1999).

Lo squilibrio del sistema immune verso un'abnorme produzione di autoanticorpi sarebbe comunque favorito da fattori genetici individuali (nei miastenici ad esordio precoce, infatti, sono stati riscontrati con maggiore frequenza antigeni HLA B8 e DRW3).

L'intervento di fattori genetici sarebbe anche suggerito dall'aumentata incidenza di altre malattie autoimmuni nei malati e nei loro consanguinei.

Significato diagnostico della ricerca anticorpale – Poiché nella maggioranza dei soggetti affetti da MG i relativi autoanticorpi anti-nAChR riconoscono la forma fetale del recettore, e solo in alcuni casi la forma adulta, la sensibilità della ricerca autoanticorpale è massima solo se sono dosati entrambi.

La presenza di Ab anti-nAChR riscontrata in tal modo nell'80-85% dei casi di MG generalizzata e nel 50-70% dei casi di MG oculare ha rilevanza patogenetica e rappresenta il test diagnostico più specifico.

MIASTENIA GRAVIS

La MG è un prototipo di malattia autoimmune, essendo causata da autoanticorpi diretti contro determinanti antigenici della placca neuromuscolare, con particolare frequenza verso i recettori nicotinici acetilcolinici (nAChR) di cui essa è riccamente dotata.

Epidemiologia

La malattia colpisce tutte le razze. L'incidenza, a seconda delle casistiche, varia fra 3-30:100.000 e in Italia pari a 14,7:100.00 in base a uno studio multicentrico su quasi 3.000 casi (Emilia-Romagna Study Group, 1998) effettuato nel periodo 1993-1994.

Risultati simili sono emersi da un ulteriore studio svolto in provincia di Ferrara, limitatamente ai casi non associati a timoma: nel periodo 1985-1990 era pari a 14:100.000, aumentando a 18:100.000 nel periodo 1985-2007 per incremento dei casi ad esordio tardivo e riduzione di quelli ad esordio precoce (Casetta et al., 2010), con incidenza delle forme associate a timoma di 4,3 per milione (maschi) e 5,6 per milione (femmine).

La prevalenza della MG studiata in Sardegna su una ristretta popolazione è risultata 11,1:100.000 (12,4 femmine, 9,9 maschi, Aiello et al., 1997).

La fascia di età più colpita è quella tra 20 e 40 anni per le femmine, oltre i 60 anni per i maschi, proporzionalmente meno colpiti, anche se il progressivo allungamento della vita comporta un aumento della MG nei soggetti maschi con esordio in età avanzata.

Sintomatologia

La diagnosi di MG è anzitutto clinica ed impone un'accurata descrizione della sintomatologia.

Sintomo cardinale è la *faticabilità,* cioè il progressivo esaurimento della forza con l'esercizio fisico. Il termine "faticabilità" può essere talora confuso con quello più vago di "fatica", inteso come "astenia diffusa".

Tuttavia, mentre quest'ultima consiste in una percezione di mancanza di energia e coinvolge tutti i distretti muscolari, l'ipostenia miastenica è un vero esaurimento della forza muscolare dipendente dall'esercizio e può quindi rimanere limitata ai gruppi muscolari messi in azione più frequentemente.

Le fluttuazioni temporali sono quindi esercizio-dipendenti e caratteristiche, così come la topografia dei deficit motori, l'accentuazione dei sintomi durante la giornata ela loro attenuazione o scomparsa con il riposo, specie a livello craniale.

Facies ed atteggiamento miastenici – L'osservazione del volto del malato miastenico non ancora diagnosticato e trattato con anticolinesterasici (o sottodosato) dimostra aspetti abbastanza tipici nel settore craniale, specie a livello della muscolatura oculare estrinseca, sede di esordio nel 60 % circa dei casi e prima o poi colpita nel 90% dei casi.

Nel settore facciale superiore si osservano ptosi palpebrale, spesso unilaterale o comunque asimmetrica, associata ad eventuale strabismo con diplopia, non attribuibili a deficit di singoli nervi oculomotori: spesso assenti al risveglio, compaiono durante la giornata e si accentuano nell'impegno visivo (lettura, lavori d'attenzioneo prolungati) o nella guida, specie in condizioni di luce ambientale intensa.

Poiché la ptosi palpebrale non è compensata da una contrazione dei muscoli frontali, lo sguardo tende ad assumere un'espressione enigmatica, preoccupata o

sorpresa, che conferisce al volto un aspetto vagamente inquisitorio o anche depresso.

Nel settore facciale inferiore, compromesso all'esordio nel 20% circa dei casi, può notarsi appiattimento dei solchi naso-labiali ed abbassamento degli angoli della bocca, mantenuta talora semiaperta, la cui rima tende ad assume nel sorriso un aspetto involontario distorto di tipo "sarcastico" o anche "ringhiante", che il soggetto cerca di evitare o mascherare.

Nel settore bulbare l'effetto dell'affaticamento si manifesta con una crescente difficoltà nella masticazione e deglutizione durante i pasti per ipostenia dei muscoli masseteri e pterogoidei (la mandibola dev'essere sostenuta con la mano) e nella fonazione, specie se prolungata (ad es. un discorso), la voce si affievolisce assumendo il timbro nasale tipico di una rinolalia aperta, manifestando una disartria di tipo periferico..

Al collo, è interessata principalmente la muscolatura estensoria antigravitaria, con tendenza alla caduta in avanti del capo, quadro noto come "*dropped head*", associata a dolore cervicale da malposizione e sforzo continuativo per mantenere il capo eretto: nei casi più gravi può essere necessario il ricorso ad un collare di sostegno.

Agli arti l'ipostenia è generalmente più marcata nei settori prossimali. In particolare, agli arti superiori si manifesta come esauribilità nel mantenerli sollevati e protesi, come nell'atto di pettinarsi o stendere i panni o riporre oggetti su scaffali alti; agli arti inferiori come faticabilità nel salire le scale, correre o camminare. L'ipostenia aumenta progressivamente durante l'esercizio fino a costringere il malato a sostare per vari minuti per riacquistare forza con il riposo.

Al tronco, il coinvolgimento del diaframma e dei muscoli intercostali ed addominali può causare un'insufficienza respiratoria con dispnea di varia gravità, che assieme alla disfagia solitamente costituisce l'evento più drammatico delle crisi miasteniche, ma può anche costituire uno dei primi sintomi.

I sintomi miastenici possono essere aggravati da vari fattori concomitanti, quali aumento della temperatura corporea (da febbre o ambiente esterno molto caldo), stress psichici o fisici, anestesia generale o anche distrettuale, interventi chirurgici, assunzione di farmaci, gravidanza e puerperio.

Valutazione neurologica

La MG interessa esclusivamente l'attività motoria e, come già detto, è caratterizzata dalla fluttuazione dei sintomi e dal loro peggioramento sotto esercizio: l'EN, quindi, dev'essere particolarmente orientato ad evidenziare tale aspetto.

Muscoli oculari estrinseci – L'entità dell'interessamento del muscolo elevatore della palpebra superiore si valuta invitando il soggetto a guardare verso l'alto per un minuto: la differenza in millimetri fra l'ampiezza massima della rima palpebrale all'inizio ed al termine della prova fornisce una stima dell'ipostenia presente, considerando che nel soggetto normale l'ampiezza della rima rimane immodificata, mentre nel miastenico si riduce in grado variabile (solitamente più di 2 mm).

Analogo significato ha il segno di Cogan *(Lid twitch sign,* 1965, utile ma non diagnostico, essendo poco sensibile e spicifico (Van Stavern et al., 2007): il soggetto deve volgere lo sguardo verso il basso per un minuto (per mettere a riposo l'elevatore della palpebra superiore), poi volgerlo rapidamente verso l'alto. Nel miastenico, il sollevamento delle palpebre avviene normalmente, ma è immediatamente seguito da caduta lenta. Coesiste generalmente un'ipostenia del muscolo orbicolare dell'occhio, che può essere apprezzata manualmente tentando di vincere la chiusura forzata delle palpebre.

La comparsa di diplopia sotto sforzo va sempre ricercata anche se assente a riposo, invitando il soggetto a fissare lo sguardo per alcuni decine di secondi su mire di estrema lateralità o verso l'alto.

Muscoli ponto-bulbari – Si esplorano valutando la resistenza nella masticazione di un cibo solido, la forza di spinta laterale della lingua contro il dito dell'esaminatore attraverso la parete della guancia, la capacità di deglutire senza segni di disfagia una quantità stabilita di acqua (ad esempio mezza tazza), e di mantenere un'intensità e un timbro di voce normali nella prova di conteggio espiratorio massimo.

Muscoli respiratori – La valutazione corretta è fornita solo dalla quantificazione spirometrica del volume espiratorio forzato massimo, attuabile mediante spirometro portatile calibrato.

Alternativamente, una quantificazione meno precisa si ottiene con il "conteggio espiratorio massimo", invitando il malato a compiere una profonda inspirazione e subito dopo cominciare a contare a voce alta durante l'espirazione senza fermarsi o riprendere fiato, partendo da 1000 in poi (in modo da far corrispondere ad 1 sec. la durata della pronuncia di 1.000-1.001- etc.). Nell'insufficienza respiratoria il conteggio è generalmente < 20 sec.

Muscoli degli arti e del collo – L'ipostenia sotto sforzo si valuta misurando per quanto tempo il soggetto è in grado di mantenere gli arti superiori sollevati ed abdotti a 90°, e gli arti inferiori e la testa sollevati a 45° dal piano del letto in posizione supina.

Test quantitativo clinico per la MG (QMGT) – È utile sia nella pratica clinica, sia per selezionare gruppi di soggetti omogenei a scopo di ricerca clinica (Jaretzki et al., 2000) (Tab. 2).

Tabella 2. Test quantitativo per la Miastenia Gravis (QMGT).

Parametro Testato	Negativo	Lieve	Moderato	Grave	P
Grado	**0**	**1**	**2**	**3**	
Diplopia (sguardo laterale) sec	61	11-60	1-10	Spontanea	
Ptosi (sguardo in alto) sec	61	11-60	1-10	Spontanea	
Muscolatura faciale (orbicolare delle palpebre)	Normale chiusura palpebrale	Completa, debole, qualche resistenza	Completa, senza resistenza	Incompleta	
Deglutizione di 1/2 tazza di acqua	Normale	Accenno a tosse o schiarita di gola	Tosse e/o rigurgito nasale, disfagia grave	Impossibile (non provato)	
Conto ad alta voce da 1 a 50 Iinizio disartria a numero #	Assente a #50	Disartria fra #30-49	Disartria fra #10 -29	Disartria a #9	
Caduta AS Dx abdotto a 90° dopo sec (posizione seduta)	240”	90-239”	10-89”	0-9”	
Caduta AS Sn abdotto a 90° dopo sec (posizione seduta)	240”	90-239”	10-89”	0-9”	
Capacità vitale forzata	≥80%	65-79%	50-64%	<50%	
Presa mano ds (kg) maschi femmine	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
Presa mano ds (kg) maschi femmine	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	
Testa sollevata 45° (supino), sec	120”	30-119”	1-29”	0”	
AI Dx sollevato (45° supino), sec	100”	31-99”	1-30”	0”	
AI Sn sollevato (45° supino), sec	100”	31-99”	1-30”	0”	
				Punteggio totale (0-39)	
NB: il test richiede spirometro, dinamometro, goniometro, tazza ed acqua, e circa 20-30 min di tempo.					

Forme cliniche

Secondo la storica classificazione di Osserman (1958) valida ancor oggi, la MG può essere distinta in 4 classi cliniche con differenti implicazioni prognostiche in base al tipo di esordo e di evoluzione ed alla topografia dei deficit (Tab. 3).

A fini di ricerca clinica, la MGFA (*MG Foundation of America*) ha proposto l’utilizzo di una classificazione analoga ma più articolata e con implicazioni prognostiche più precise, basata sulla sola gravità di interessamento dei gruppi muscolari anziché su criteri di decorso temporale (Jaretzki et al., 2000) (Tab. 4).

Decorso e prognosi

L’evoluzione naturale della malattia è stata nettamente modificata dal largo uso delle terapie sintomatiche ed immunosoppressive ed i recenti studi epidemiologici ne risentono sicuramente in qualche misura.

Il decorso della malattia è fluttuante e può variare dalla completa remissione, abitualmente transitoria anche in assenza di terapia e più frequente nei casi senza timoma sottoposti a timectomia (25 % circa).

Gli aggravamenti possono essere spontanei o dipendere da eventi febbrili, infettivi, traumatici e farmacologici (Tab. 5).

La MG si associa ad altre malattie autoimmuni, quali artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e soprattutto tiroiditi, con frequenza statisticamente maggiore rispetto alla popolazione generale, specie nel sesso femminile.

Associazioni simili, ma assai meno frequenti, sono state segnalate anche nella sclerosi multipla.

Tabella 3. Classificazione clinica della miastenia gravis secondo Osserman (1958).

Classe I	Miastenia oculare Presente all’esordio in circa il 60 % dei casi, permane esclusivamente tale per tutto il decorso della malattia in circa il 15 %.
Classe IIA	Miastenia generalizzata lieve (30%) a lenta progressione, senza crisi miasteniche e buona risposta ai farmaci
Classe IIB	Miastenia generalizzata moderata (20%), simile alla precedente ma con maggior rapidità di esordio, con importante coinvolgimento muscolo-scheletrico e bulbare ma senza crisi miasteniche e risposta incompleta ed insoddisfacente ai farmaci
Classe III	Miastenia acuta fulminante (11%) ad insorgenza entro sei mesi dall’esordio con rapida progressione di sintomi gravi, crisi respiratorie e scarsa risposta ai farmaci. Coesiste spesso timoma, e maggiore è la mortalità.
Classe IV	Miastenia tardiva grave (9%) come la forma III, dopo due anni dall’esordio di forme classe I-II

Tabella 4. Classificazione clinica MGFA *(MG Foundation of America).*

Classe I	Ipostenia muscolare eclusivamente oculare (compresa la chiusura degli occhi)
Classe II	Lieve ipostenia di muscoli diversi da quelli oculari. Può coesistere ipostenia oculare di qualunque entità
IIa	Interessa prevalentemente la muscolatura degli arti e/o assiale. Può coesistere in minor misura un coinvolgimento orofaringeo
IIb	Interessa prevalentemente la muscolatura orofaringea e/o respiratoria. Può coesistere in misura minore o equivalente un coinvolgimento assiale e/o degli arti
Classe III	Ipostenia moderata che interessa un settore muscolare diverso da quello oculare. Può coesistere ipostenia oculare di qualunque entità
IIIa	Interessa prevalentemente muscolatura degli arti e/o assiale. Può coesistere in minor misura un coinvolgimento orofaringeo
IIIb	Interessa prevalentemente la muscolatura orofaringea e/o respiratoria. Può coesistere in misura minore o equivalente un coinvolgimento assiale e/o degli arti
Classe IV	Ipostenia grave che interessa un settore muscolare diverso da quello oculare. Può coesistere ipostenia oculare di qualunque entità
IVa	Interessa prevalentemente la muscolatura degli arti e/o assiale. Può coesistere in minor misura un coinvolgimento orofaringeo
IVb	Interessa prevalentemente muscolatura orofaringea e/o respiratoria. Può coesistere in misura minore o equivalente un coinvolgimento assiale e/o degli arti
Classe V	Definita dalla necessità di intubazione, con o senza ventilazione meccanica, a meno che non venga praticata come trattamento di routine postoperatorio. L'uso di sondino nasogastrico senza intubazione pone il malato in classe IVb

Tabella 5. Farmaci che influenzano la trasmissione neuromuscolare.

Farmaci inibitori controindicati nelle miastenie		
Antibiotici - Streptomicina - Gentamicina - β-lattamine/cefalosporine - Tetracicline - Macrolidi (Eritromicina) - Fluorochinoloni - Clindamicina - Lincomicina - Kanamicina - Neomicina - Viomicina - Bacitracina - Polimixina-A/B - Colistina	**Sedativi** - Neurolettici - Oppioidi - BDZ **Anticolinergici** - Triesifenidile - Clorpromazina - Triciclici - Propantelina) **AED** - Fenitoina - Barbiturici	**Ormoni** - Cortisonici - ACTH - Tiroxina **Ioni** - Mg^{2+} - Li^{+} - K^{+}
Cardiaci - Chinidina - Procainamide - Lidocaina - Ca^{2+}-Antagonisti - Diltiazem - β-bloccanti	**Miorilassanti** - Curarici - Depolarizzanti - Tiocolchicoside - Carisoprodol - Ciclobenzaprina - Tizanidina	**Altri** - Clorochina - Chinino - D-Penicillamina - Cisplatino - Colchicina - Contrasti iodati, gadolinio
Farmaci potenziatori usati come sintomatici nelle miastenie		
MG adulto autoimmune: **Anti-AChE** - Neo- piridostigmina	*MG non autoimmune:* **Adrenergici** - Efedrina	*S. Lambert-Eaton:* **K^{+} blockers** - 3,4-diaminopiridina

Diagnosi

Si basa su criteri anamnestico-clinici, farmacologici, elettrofisiologici ed immunologici.

Criteri clinici – Resoconti di un'ipostenia fluttuante e di una particolare affaticabilità sotto esercizio nel corso della giornata senza altri disturbi, o il dato anamnestico di una particolare difficoltà o lentezza nel riprendere l'attività respiratoria spontanea alla fine di un pregresso intervento chirurgico in anestesia generale con miorilassanti suggeriscono l'ipotesi di una MG, che

può essere ulteriormente avvalorata dalla presenza di segni di abnorme affaticabilità sotto sforzo secondo i parametri esposti nella Tab. 1 (QMGT), e dal recupero o miglioramento della forza dei muscoli ipostenici dopo riposo o sotto forte abbassamento della temperatura nelle restanti parti (riflessi, sensibilità, funzioni cognitive ed autonomiche, etc.) l'EN risulta nella norma.

Test di riposo/sonno. Si basa sulla misurazione dell'ampiezza della rima palpebrale aperta prima e dopo un risposo da sonno per la durata di almeno 2 ore, ed è positivo se la differenza è ≥ 2 mm.

Ice-pack test. Il razionale del test è che il freddo rallenta la cinetica dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la ridotta idrolisi di ACh ne aumenta la disponibilità postgiunzionale facilitando ta trasmissione neuromuscolare. Si misura l'ampiezza della rima palpebrale aperta prima e dopo l'applicazione sull'occhio chiuso di un impacco ghiacciato per 2'. Il test è positivo se la differenza è ≥ 4.5 mm.

Criteri farmacologici – Si basano sulla risposta positiva nel test al Tensilon (edrofonio-HCl), farmaco anticolinesterasico a rapida idrolizzazione nel plasma, cautamente somministrato i.v per aumentare transitoriamente l'immediata disponibilità di ACh a livello delle giunzioni neuromuscolari. Si inizia con 1 mg i.v. iniettato lentamente, e se non si osserva alcuna risposta migliorativa e non vi sono effetti indesiderati che controindichino la prosecuzione dell'infuzione, si iniettano altri 5-9 mg (al massimo 10 mg in totale).

Il test è positivo per MG quando l'infusione determina un rapido e fugace e talvolta anche spettacolare miglioramento della forza perdurante 30"-5', quasi sempre associato a segni reversibili di stimolazione colinergica autonomica muscarinica (lacrimazione, scialorrea, aumento della motilità gastro-intestinale).

Il test va effettuato con molta prudenza sotto controllo ECG, specie nell'anziano, poiché può causare bradicardia, perdita di coscienza ed anche arresto cardiaco. Gli eventuali risultati positivi vanno valutati con cautela, poiché lievi e soggettivi miglioramenti possono osservarsi anche in molte condizioni cliniche diverse dalla MG ed in anche in controlli normali.

Un altro test analogo che può rivelarsi utile si basa sulla somministrazione di prostigmina o pirìdostigmina per via orale, valutando gli effetti dopo 1-2 ore ed anche successivamente, poiché può dare risposte migliorative anche dopo un test al Tensilon inconclusivo, specie nelle forme puramente oculari.

Le prove di sensibilità alla d-tubocurarina iniettata i.v. a dosi minime in un arto a circolazione esclusa (laccio emostatico) sono state da molto tempo abbandonate.

Criteri elettrofisiologici (v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche, Elettromiografia) – Consentono di escludere altre patologie neuromuscolari, di confermare, se positivi e caratteristici, la diagnosi di MG e di ottenere un criterio obiettivo di gravità da seguire nel tempo, anche in rapporto alle terapie praticate.

I test diagnostici più utilizzati sono la neurostimolazione ripetitiva motoria con registrazione del relativo CMAP (potenziale d'azione muscolare complesso motorio) e l'elettromiografia di singola fibra (SFEMG).

Test di stimolazione ripetitiva. Permette di verificare se esiste un esaurimento patologico della trasmissione neuromuscolare simile a quello che si manifesta sotto sforzo. Il test è considerato positivo quando si osserva una risposta decrementale, cioè se in una serie di 8-10 risposte evocate da una stimolazione a 3Hz si manifesta un decremento di ampiezza ≥ 10% rispetto al primo CMAP, ciò che solitamente avviene 3-5 stimoli.

Caratteristica è la cosiddetta "forma ad U" del tracciato con parziale recupero di ampiezza dei CMAP successivi al 4° o 5°, causato da un progressivo accumulo presinaptico di Ca^{2+} che tende a favorire l'esocitosi di ACh vescicolare (Fig. 2).

La sensibilità del test è massima nei gruppi muscolari clinicamente affetti e nei distretti prossimali rispetto a quelli distali; il test può essere ulteriormente sensibi-

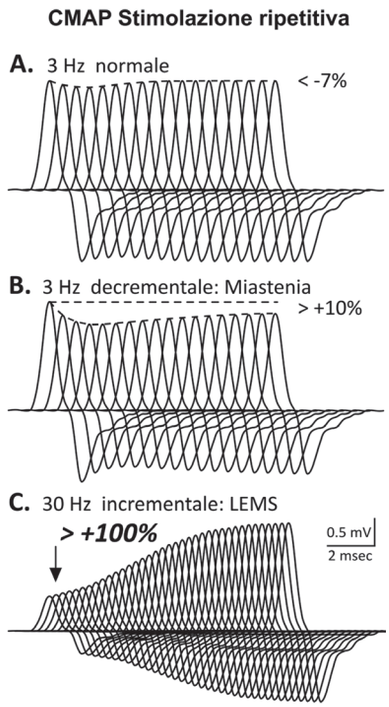


Fig. 2. Test di stimolazione ripetitiva a 3 Hz del nervo motore (mediano al polso, registrazione CMAP dal m. abduttore del pollice) nel soggetto normale (A) e miastenico (B), ed a 30 Hz nella sindrome miastenica di Lamber-Eaton (C). Notare la risposta CMAP decrementale in B ed incrementale in C.

lizzato dalla contrazione volontaria massimale mantenuta per circa 10”-30” prima della stimolazione.

Nella MG, la stimolazione a frequenze maggiori (10-20 Hz) può determinare un progressivo aumento di ampiezza dei CMAP con diminuzione della loro durata (pseudofacilitazione) per un’aumentata sincronizzazione della propagazione dei potenziali muscolari, piuttosto che per aumento dell’area dei potenziali, come avviene invece nei disturbi miastenici di natura presinaptica (fino al 200-1000 % di facilitazione nella sindrome di Lambert-Eaton, Fig. 2 C).

SFEMG. È la tecnica più sensibile in assoluto per dimostrare l’occorrenza di ritardi fluttuanti della trasmissione neuromuscolare (*jitter*) significativamente superiori alla media tipica per ogni muscolo, e di blocchi intermittenti di trasmissione. Un *jitter* abnorme, tuttavia, contraddistingue sia i difetti di trasmissione presinaptici che postsinaptici, poiché il fattore di sicurezza della trasmissione neuromuscolare è ridotto in entrambi.

La SFEMG può essere registrata nel corso di una contrazione muscolare volontaria minima o in risposta a microstimolazione assonale, ma l’esame presenta non poche difficoltà tecniche, richiede un esaminatore esperto e presuppone un soggetto molto collaborante, specie nella attivazione volontaria del muscolo.

Il test infine non è specifico per i difetti della giunzione, potendo dimostrare alterazioni di trasmissione anche in malattie primitive del nervo e del muscolo, ed i risultati che fornisce devono essere valutati criticamente e globalmente assieme agli altri.

Criterio immunologico – Anticorpi anti-nAchR sono riscontrabili nel 80-85% dei casi di MG generalizzata e nel 50-70% delle MG oculari. Considerando la loro grande rilevanza patogenetica, la loro ricerca e titolazione RIA nel siero mediante immunoprecipitazione con nAChR purificati marcati irreversibilmente con [^{131}I]α-BTx costituisce il test diagnostico più specifico (eseguibile peraltro anche mediante tecniche non radioatttive, ma solo presso centri adeguatamente attrezzati).

Considerazioni analoghe valgono per gli anticorpi anti-MuSK, anti-titina ed anti-rianodina, etc. Poiché il titolo anticorpale non è necessariamente correlato alla gravità della sintomatologia clinica, il monitoraggio del livello anticorpale è solitamente inutile.

Collateralmente, in caso di MG accertata, è opportuno effettuare anche un dosaggio degli ormoni tiroidei e degli anticorpi anti-tireoglobulina e tireoperossidasi, vista l’elevata concomitanza di patologie tiroidee.

Ricerca di alterazioni del timo – Lo *screening* diagnostico include lo studio TC o RM del distretto mediastinico per accertare l’eventuale presenza di un’iperplasia del timo o di un timoma (Fig. 3).

Sensibilità e specificità dei vari test – È illustrata nella Tab. 6 comparativa.

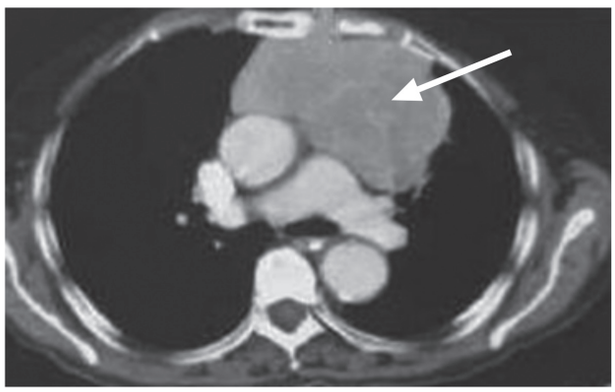


Fig. 3. RM mediastinica. MG associata a timoma di grosse dimensioni.

Tabella 6. Efficacia dei vari test diagnostici per MG.

	MG Oculare	MG Generalizzata
Ice pack test	+++	+++
Riposo/sonno	+++	++
Anti-nAChR	++	+++
Stimolazione ripetitiva	+	++(+)
SFEMG	++(+)	+++
Tensilon test	+++	+++

(semplificata da Benatar, 2006)

Diagnosi differenziale

La sintomatologia della MG si presta ad essere potenzialmente confusa con quadri simili dipendenti da altre cause, che devono perciò essere escluse.

Ptosi e diplopia – Caratterizzano una varietà di differenti patologie, quali ad es. le lesioni troncoencefaliche vascolari, demielinizzanti (sclerosi multipla, encefalomielite acuta disseminata), tossico-carenziali (encefalopatia di Wernicke), certe gravi neuropatie periferiche come la poliradicoloneuropatia craniale o sindrome di Fisher, non poche miopatie (distrofia oculo-faringea, oftalmoplegia esterna progressiva distrofica e mitocondriale, miopatie congenite miotubulari, a corpi nemalinici e *central core*) ed assai più raramente, le fasi iniziali dell’intossicazione botulinica, tipicamente caratterizzata da midriasi paralitica bilaterale, disfagia ed altri segni disautonomici.

Cause non neurologiche sono rappresentate dalla ptosi congenita, dall’oftalmopatia ipertiroidea, da masse endoorbitarie, e dalla deiscenza del piatto tarsale o ptosi aponeurotica non infrequente nell’anziano, che nelle ore serali può accentuarsi per affaticamento.

Interessamento dei muscoli bulbari e cervicali – La faticabilità patologica e l'ipostenia in tali sedi può suggerire una sclerosi laterale amiotrofica, certe forme di atrofia muscolare spinale, alcune miopatie caratterizzate da ipostenia prossimale, il botulismo ed una sindrome miastenica di Lambert-Eaton.

Quest'ultima si distingue per la rarità del coinvolgimento oculare, per l'areflessia profonda, per il frequente riscontro di anomalie autonomiche e la minima risposta agli anticolinesterasici, oltre che per le peculiarità diagnostiche elettrofisiologiche (v. oltre).

In ambito pediatrico dev'essere attentamente considerata la possibilità di una sindrome miastenica congenita, acquisita o geneticamente determinata, oltre che l'effetto di farmaci o sostanze tossiche ed il botulismo.

Prognosi

È generalmente buona, anche se la sopravvivenza è ridotta rispetto alla popolazione generale in ambedue i sessi. Il decorso è mediamente più grave nei soggetti in cui la MG insorge più tardivamente, classificati in stadio IIb o III di Osserman e con timoma (Christensen et al., 1998), ed il tasso di mortalità media annuale è pari ad 1,4 per milione.

Aggravamenti improvvisi con insorgenza di disfagia tale da impedire l'assunzione dei farmaci anticolinesterasici p.o. all'orario previsto con comparsa di insufficienza respiratoria acuta sono infrequenti nella maggior parte dei casi, ma tale rischio non può essere ignorato, specie nelle miastenie evolutive (classi III-IV) per le implicazioni terapeutiche d'emergenza che tali crisi comportano.

Crisi miasteniche, colinergiche ed instabili – Sono caratterizzate da un rapido aggravamento dell'ipostenia con disfagia ed insufficienza respiratoria ingravescente, spesso non dipendono da fattori scatenanti identificabili e quasi sempre richiedono una gestione in terapia Intensiva.

Crisi miasteniche. Dipendono da una momentanea carenza colinergica, talora causata da eccessivo ritardo nell'assunzione prevista dei farmaci anticolinesterasici, ma più spesso senza cause apparenti. In questo caso, solo una netta risposta positiva al test al Tensilon permette di accertare la presenza di un deficit colinergico e correggerlo contestualmente mediante anticolinesterasici i.m. o attraverso sondino nasogastrico (prostigmina).

Crisi colinergiche. Possono talvolta insorgere acutamente nei soggetti più gravi trattati con anticolinesterasici a dosi elevate, manifestandosi con un'ipostenia grave clinicamente indistinguibile da quella delle crisi miasteniche, riferibile a fluttuazioni spontanee della malattia che si traducono in sovrastimolazione colinergica postgiunzionale con transitorio blocco della trasmissione neuromuscolare. In questi casi il test al Tensilon risulta negativo, essendo l'AChE già bloccata. Il trattamento si basa sulla sospensione degli anticolinesterasici, garantendo la ventilazione se necessario; alternativamente, nei casi più gravi, può considerarsi l'uso della pralidoxima quale antagonista anticolinesterasico.

Crisi instabili (brittle crisis). Caratterizzano le forme IV-V e si manifestano con una sintomatologia mista, miastenica e colinergica, non distinguibili con il test al Tensilon. Il trattamento si basa essenzialmente sul supporto delle funzioni vitali e su plasmaferesi/IVIG.

Terapia

Si basa su quattro approcci fondamentali: 1) uso sintomatico di farmaci anticolinesterasici per migliorare la trasmissione neuromuscolare, 2) timectomia, 3) immunosoppressione e 4) plasmaferesi ed IVIG. Va detto che in ogni caso la messa a punto di un trattamento farmacologico appropriato può essere molto indaginosa ed anche rischiosa, e per questo motivo dev'essere affidata a Centri specializzati collegati a Centri di Terapia Intensiva per ogni eventuale emergenza.

Inibitori dell'AChE (AChE-I) – Gli anticolinesterasici competitivi continuano ad essere i farmaci di prima scelta. Tra essi quello di uso più comune è la piridostigmina (Mestinon), che per os agisce con una latenza di circa 30', ha un picco di effetto a circa 2 h per poi declinare gradualmente, costringendo ad assunzioni ripetute nel corso delle 24 h. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione vanno individualizzati, ma raramente vengono richiesti dosaggi superiori a 120 mg ogni 3 h. (Tab. 7).

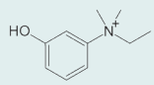
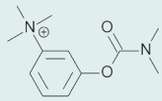
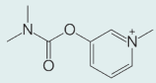
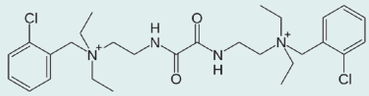
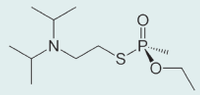
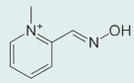
Gli effetti collaterali da alte dosi di anticolinesterasici sono rappresentati da effetti fenomeni muscarinici (scialorrea, crampi addominali da aumentata peristalsi, diarrea, fascicolazioni) oltre che dal possibile peggioramento della forza muscolare (crisi colinergiche).

Raramente tuttavia la terapia anticolinesterasica riesce da sola a controllare la sintomatologia miastenica (soprattutto quella oculare), per cui vengono usualmente associate altre strategie terapeutiche.

Timectomia – Nella MG è tassativamente richiesta in presenza di un timoma per evitarne la diffusione ed indurre possibilmente una remissione clinica tale da consentire la riduzione di farmaci immunosoppressivi. Sebbene studi clinici controllati non siano mai stati condotti e non esista quindi una certezza conclusiva circa l'efficacia di tale approccio nei casi di MG senza timoma (Sieb, 2014), la timectomia è generalmente consigliata nei soggetti miastenici con forma generalizzata di età < 60 anni, soprattutto in quelli con esordio entro i 40 anni quale "opzione per aumentare la probabilità di remissione o il miglioramento clinico" (Gronseth e Barohn, 2000).

Anche sui tempi e sulla tecnica operatoria preferibili non esiste pieno accordo, anche se attualmente la chirurgia robotica sta dimostrando innegabili vantaggi sugli approcci convenzionali. La mortalità operatoria in centri specializzati è attualmente molto bassa, pari a

Tabella 7. Farmaci e composti inibitori delle colinesterasi (AChE e BuChE).

Inibitori competitivi reversibili dell'AChE usati nella terapia sintomatica dell'adulto					
Nome chimico	**Nome commerciale**	**Durata**	**Bersaglio**	**Uso**	**Effetti avversi**
Edrofonio HCl 	*Tensilon*	10 min	AChE muscolare	diagnosi MG 1-10 mg IV	lacrimazione, scialorrea diarrea
Neostigmina HCl 	*Prostigmina*	1-2 h	AChE muscolare	terapia MG 25 mg x 4-8/dì	gastrointestinali bronchiali ansia
Piridostigmina HBr 	*Mestinon Mestinon Retard (Timespan)*	2-3 h 5-7 h	AChE muscolare	terapia MG 60 mg x 4-8/dì	come sopra
Ambenomio HCL 	*Mytelase*	3.5-4.5 h	AChE muscolare	terapia MG (fuori Italia)	come sopra
Inibitori non competitivi irreversibili dell'AChE					
Esteri organofosfati (fosfonotioati) 	**Pesticidi** - E605 (Parathion) **Bellici** - Soman - Sarin - Tabun - VX	Molto lunga	AChE–BuChE tissutali e circolanti, periferiche e centrali	Vietati o in fase di eliminazione	paralisi convulsioni broncospasmo collasso morte
Antidoto per l'avvelenamento da tossici nervini					
Pralidossima $MeSO_3$ 	Contrathion	Attivo solo se usato subito	AChE–BuChE	Emergenze DEA	
AChE: acetil-colinesterasi; BuChE: butirril-colinesterasi.					

quella dell'anestesia generale. Nei malati critici la terapia deve essere ottimizzata prima dell'intervento: in particolare, se la capacità vitale è <2 litri è opportuno un ciclo preoperatorio di plasmaferesi per ridurre il rischio di prolungata dipendenza dal respiratore nella fase postoperatoria. In tale fase, la necessità di anticolinesterasici può essere inferiore a quella precedente l'intervento: in particolare la terapia può essere somministrata i.v ad un dosaggio pari a circa i 3/4 del corrispondente dosaggio preoperatorio per os.

Il beneficio della timectomia può verificarsi dopo mesi o anni dall'intervento, e riguarderebbe anche i soggetti sieronegativi per anticorpi anti-AChR, mentre non modificherebbe l'evoluzione dei portatori di anticorpi anti-Musk (Sanders et al, 2003).

Immunosoppressori – Sono indicati qualora gli anticolinesterasici non controllino adeguatamente i sintomi e questi ultimi siano disabilitanti in misura tale da controbilanciarne i rischi.

Generalmente vanno continuati a lungo, spesso per sempre, e pertanto i malati devono essere seguiti assiduamente in vista di eventuali effetti collaterali.

Corticosteroidi. Sono gli immunosoppressori più largamente utilizzati nella MG anche se la terapia a lungo termine è gravata da molti effetti collaterali. Nelle prime settimane di trattamento i sintomi miastenici possono peggiorare ed è opportuno pertanto ospedalizzare il malato o cominciare con dosi ridotte (prednisone 15-25 mg p.o/die) per poi aumentarle gradualmente di 5 mg ogni due o tre giorni fino ad una risposta otti-

male o ad un dosaggio massimo di 50-60 mg p.o./die, che dopo tre mesi viene ridotto fino alalla dose minima efficace di mantenimento, possibilmente a giorni alterni. Pochi malati possono farne completamente a meno senza subirne ricadute.

Azatioprina. La sua azione, esercitata attraverso il metabolita 6-mercaptopurina prevalentemente sui linfociti T, è utilizzata nei soggetti che non tollerano gli steroidi o in associazione ad essi come *corticosteroid sparing drug* capace di minimizzarne gli effetti collaterali. È un farmaco maneggevole, ma ha due svantaggi: l'inizio dell'efficacia è molto ritardato (da mesi fino ad un anno) e non è tollerato nel 10% circa dei casi a causa di una sindrome simil-influenzale idiosincrasica. La terapia viene iniziata a dosi ridotte (50 mg p.o./die) per qualche giorno, per valutarne la tollerabilità, e successivamente aumentata fino alla dose di mantenimento di 2-3 mg/kg/die. I valori emocromocitometrici e la funzionalità epatica e pancreatica devono essere regolarmente monitorati.

Ciclosporina. Inibisce la produzione di IL-2 da parte dei linfociti T *helper* ed è utilizzata in misura crescente nella MG, avendo efficacia simile a quella dell'azatioprina, ma azione più rapida. Si usa alla dose di 5 mg/kg/die p.o. in due dosi giornaliere monitorando periodicamente il tasso plasmatico. Raggiunto un buon controllo clinico, la dose può essere gradualmente ridotta fino alla quantità minima efficace. Gli effetti indesiderati più frequenti sono la nefrotossicità e l'ipertensione arteriosa.

Ciclofosfamide. Nella MG è stata utilizzata sia i.v che p.o. anche in trattamenti mieloablativi ad alte dosi seguite da somministrazione di *GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)* secondo un protocollo simile a quello utilizzato per il trapianto di midollo (Drachmann et al., 2003). Gli effetti indesiderati comprendono mieloinibizione, alopecia, nausea, anoressia e discromie cutanee ed ungueali.

Micofenolato mofetile. Alcuni studi ne testimoniano l'efficacia alla dose di 2g/die p.o. in casi di MG complicati da altre patologie o resistenti alle comuni terapie (Meriggioli et al, 2003). Si tratta di un farmaco che interferisce con il metabolismo delle purine, attivo sui linfociti T e B, già utilizzato come immunosoppressore nei trapianti d'organo ed in altre malattie autoimmuni, il cui uso viene proposto in alternativa ai comuni immunosoppressori a causa dei loro effetti collaterali (Caponnetto et al., 2001) o in associazione ad essi per ridurne i dosaggi.

Altre immunoterapie. Nuove prospettive sono offerte da immonumodulatori come il tacrolimo e dai monoclonali rituximab, belimumab, eculizumab (Vincent e Leite, 2005, Sieb, 2014).

Plasmaferesi ed IVIG. La plasmaferesi rimuove gli anticorpi circolanti e produce un miglioramento clinico di breve durata nella MG. Si effettuano solitamente cicli di 5 sedute in circa 7-10 gg nelle crisi miasteniche e per ottimizzare la situazione clinica prima della timectomia. Il miglioramento si ottiene in pochi giorni, ma i benefici durano poche settimane.

Le stesse indicazioni della plasmaferesi valgono anche per le immunoglobuline i.v. (IVIG) che vengono somministrate alla dose di 0.4 g/kg/die i.v. per 5 giorni. Rispetto alla plasmaferesi non esistono i problemi di accesso venoso, di ipotensione ed embolia polmonare; tuttavia cefalea, sovraccarico di fluidi, reazioni allergiche, rischio di trombosi per aumento della viscosità ematica ed alto costo ne possono limitare l'uso.

SINDROME MIASTENICA DI LAMBERT-EATON (LEMS)

È una rara sindrome miastenica autoimmune causata da un danno presinaptico della giunzione neuromuscolare che nel 50-70% circa dei casi si manifesta in associazione a neoplasie maligne, specie il SCLC (*Small Cell Lung Carcinoma*), ma anche l'adenocarcinoma polmonare, il linfoma, il linfoma non-Hodgkin, la leucemia a cellule T, l'adenocarcinoma della prostata ed il timoma, costituendo in questi casi una malattia paraneoplastica.

La reale incidenza della LEMS è sconosciuta, ma non così bassa come si potrebbe desumere dalla sua l'occorrenza solo nel 3% dei casi di SCLC, la cui prevalenza è 5 per milione.

La LEMS È causata dalla presenza di autoanticorpi IgG diretti verso i canali del Ca^{2+} V-dipendenti P/Q presinaptici e probabilmente anche da altri anticorpi, ad es. anti-sinaptotagmina, proteina presinaptica funzionalmente associata a questi canali, il cui blocco anticorpale – seguito da aumentata endocitosi – si traduce in una riduzione dell'ingresso presinaptico di Ca^{2+} ed in una ridotta esocitosi di ACh vescicolare.

La malattia esordisce generalmente dopo i 40 anni e colpisce con uguale frequenza i due sessi. La sintomatologia neurologica può spesso precedere anche di anni le manifestazioni cliniche della neoplasia, che nel 80% dei casi è un carcinoma polmonare a piccole cellule. In tale caso si può associare ad altre manifestazioni neurologiche paraneoplastiche, in particolare all'atassia cerebellare.

Sintomatologia

La LEMS si manifesta con un quadro ipostenico simile a quello di una polineuropatia motoria prossimale areflessica, interessando le radici degli arti, ed in misura assai minore i muscoli orofaringer e respiratori ed assai raramente quelli extraoculari assai raramente quelli extraoculari estrinseci.

L'ipoestenia della LEMS, al contrario di quella miastenica, è già presente a riposo e s'attenua nettamente iniziando un esercizio muscolare, ma ricompare se questo perdura più di poche decine di secondi. I riflessi profondi a riposo sono assenti, ma possono diventare elicitabili all'inizio dello sforzo. Talora l'ipostenia si associa ad ipotrofia muscolare.

Coesistono spesso turbe disautonomiche (xerostomia, meno frequentemente ipotensione ortostatica e disfunzioni sfinteriche o sessuali).

I farmaci anticolinesterasici non producono miglioramenti sensibili, pari a quelli osservabili nella MG.

Diagnosi

È avvalorata dai test di stimolazione ripetitiva, che dimostrano una risposta incrementale da progressivo aumento dell'esocitosi causato dal transitorio accumulo presinaptico di Ca2+. L'ampiezza del CMAP iniziale risulta quasi sempre notevolmente ridotta e può ulteriormente diminuire a basse frequenze di stimolazione (1-3 Hz), mentre aumenta sensibilmente (fino al 200-1000% e comunque più del 100%) a frequenze di stimolazione più alte (20-50 Hz) o dopo esercizio massimale mantenuto per 10-20" (facilitazione post-attivazione) (Fig. 4).

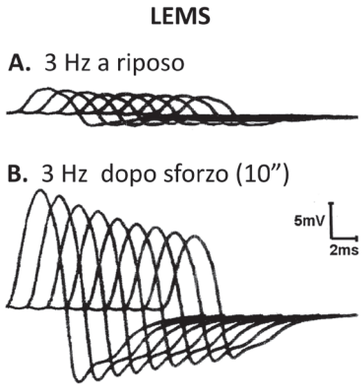


Fig. 4. LEMS, test di stimolazione ripetitiva a 3 Hz (nervo mediano al polso, registrazione CMAP dall'abduttore del pollice). A: risposta decrementale a riposo. B: marcata facilitazione post-attivazione (contrazione volontaria massimale per 10 sec.).

La SFEMG fornisce risultati analoghi a quelli della MG, dimostrando aumenti del jitter ancora più marcati e blocchi intermittenti più frequenti.

La diagnosi è biologicamente confermata dal riscontro RIA di IgG specifiche dimostrate mediante immunoprecipitazione del canale ionico marcato con neurotossine radioattive, quali ^{125}I-ω-CTX GVIA (canale N) o ^{125}I-ω-CTX MVIIC (canale P/Q), o metodiche non radioattive di eguale sensibilità e specificità.

Terapia

Si basa in primo luogo sull'asportazione della neoplasia (qualora sia stata identificata e sia suscettibile di exeresi) e/o sul suo trattamento farmacologico/biologico/radioterapico, che possono determinare nel tempo un sensibile miglioramento clinico. Il trattamento sintomatico si basa sull'uso della 3,4-DAP (3,4-diaminopiridina, Maddison e Newsom-Davis 2005), bloccante dei canali del K^+_{Ca2+} in grado di prolungare la depolarizzazione causata da ACh, disponibile dal 2012 dal SSN, eventualmente in associazione ad anticolinesterasici convenzionali e terapia IVIG. L'uso della 4-aminopiridina e della guanidina è stato da tempo abbandonato per gli effetti tossici. L'efedrina può risultare altrettanto utile.

Nella LEMS non associata a neoplasia è indicata anche una terapia corticosteroidea affiancata da immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina), plasmaferesi ed IVIG (Vedeler et al., 2006).

SINDROMI MIASTENICHE GENETICHE CONGENITE

Le sindromi miasteniche genetiche congenite sono affezioni molto rare di interesse eminentemente neuropediatrico, la cui gestione diagnostica e terapeutica è opportuno faccia capo a Centri altamente specializzati (v. Tab. 1).

Si manifestano generalmente entro i primi due anni di vita con sintomi miastenici analoghi a quelli della MG. Sono facilmente distinguibili dalla MG transitoria neonatale, trasmessa dal passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-nAChR o anti-Musk, che si esaurisce entro poche settimane dalla nascita, mentre possono essere confuse con rare forme precoci di MG sieronegative o con miopatie mitocondriali.

Le forme più comuni sono causate da un difetto postsinaptico dell'AchR per mutazione della subunità ε. Altri più rari difetti postsinaptici determinano alterazioni della cinetica di apertura dei canali del nAChR.

Tra queste, la "sindrome del canale lento" trasmessa con modalità autosomica dominante può manifestarsi anche nell'età adulta coinvolgendo soprattutto la muscolatura scapolare e dell'avambraccio.

L'apertura del canale dell'nAChR è abnormemente prolungata e la sintomatologia è peggiorata dalla somministrazione di anticolinesterasici e 3,4 diaminopiridina, mentre è migliorata dalla somministrazione di chinidina e fluoxetina (Harper et al., 2003).

Sia in questa forma, sia in quella sinaptica da difetto di AChE caratterizzata da ipostenia ed ipotrofia muscolare e lenta risposta pupillare alla luce, singoli stimoli elettrici applicati al nervo motore evocano tipicamente potenziali muscolari (CMAP) multipli.

La maggior parte delle miastenie genetiche può giovarsi della terapia con anticolinesterasici associati a 3,4-DAP (v. Tab. 1).

Riferimenti bibliografici

Aiello, I., Pastorino, M., Sotgiu, S., et al. (1997). "Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia." Neuroepidemiology 16(4): 199-206.

Benatar, M. (2006). "A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis." Neuromuscul Disord 16(7): 459-67.

Blalock, A. (1944). "Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis, report of 20 cases." J Thoracic Surg 13(3): 316–39.

Caponnetto, C., Rossi, E. and Primavera, A. (2001). "Mycophenolate mofetil: a new immunosuppressive approach. Successful treatment in a case of myasthenia gravis associated with incomplete lupus erythematosus syndrome and hepatitis C virus infection." Eur Neurol 46(1): 53-4.

Cavalcante, P., Serafini, B., Rosicarelli, B., et al. (2010). "Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus." Ann Neurol 67(6): 726-38.

Christensen, P. B., Jensen, T. S., Tsiropoulos, I., et al. (1998). "Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study." J Neurol Neurosurg Psychiatry 64(1): 78-83.

Drachman, D. B., Fambrough, D. M. and Satyamurti, S. (1973). "Reduced acetylcholine receptors in myasthenia gravis." Trans Am Neurol Assoc 98: 93-5.

Drachman, D. B., Jones, R. J. and Brodsky, R. A. (2003). "Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide." Ann Neurol 53(1): 29-34.

Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. (1998). Incidence of myasthenia gravis in the Emilia-Romagna region: a prospective multicenter study. Neurology, 51(1), 255-258.

Engel, A. G., Lambert, E. H. and Gomez, M. R. (1977). "A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release." Ann Neurol 1(4): 315-30.

Engel, A. G., Ohno, K., Shen, X. M., et al. (2003). "Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction." Ann N Y Acad Sci 998: 138-60.

Engel, A. G., Shen, X. M., Selcen, D., et al. (2012). "New horizons for congenital myasthenic syndromes." Ann N Y Acad Sci 1275: 54-62.

Erb, W. (1879). "Über einen eigenthümlichen bulbären ? Symptomenkomplex." Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 9: 172-173.

Fambrough, D. M., Drachman, D. B. and Satyamurti, S. (1973). "Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors." Science 182(4109): 293-5.

Goldflam, S. (1893). "Über einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomen-complex mit Betheiligung der Extremitäten." Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 4: 312-352.

Gronseth, G. S. and Barohn, R. J. (2000). "Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 55(1): 7-15.

Gu, D., Wogensen, L., Calcutt, N. A., et al. (1995). "Myasthenia gravis-like syndrome induced by expression of interferon gamma in the neuromuscular junction." J Exp Med 181(2): 547-57.

Hantaï, D., Nicole, S. and Eymard, B. (2013). "Congenital myasthenic syndromes: an update." Curr Opin Neurol 26(5): 561-8.

Harper, C. M., Fukodome, T. and Engel, A. G. (2003). "Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine." Neurology 60(10): 1710-3.

Hoch, W., McConville, J., Helms, S., et al. (2001). "Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies." Nat Med 7(3): 365-8.

Hughes, T. (2005). "The early history of myasthenia gravis." Neuromuscul Disord 15(12): 878-86.

Jaretzki, A., 3rd, Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., et al. (2000). "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America." Neurology 55(1): 16-23.

Jolly, F. (1895). "Über myasthenia gravis pseudoparalytica." Berlin Klin Wochenschr 32: 1–7.

Keesey, J. C. (2004). "Clinical evaluation and management of myasthenia gravis." Muscle Nerve 29(4): 484-505.

Keesey, J. (2005). "How electric fish became sources of acetylcholine receptor." J Hist Neurosci 14(2): 149-64.

Lambert, E. H., Eaton, L. M. and Rook, E. D. (1956). "Defect of neuromuscular transmission associated with malignant neoplasm." Am J Physiol 187: 612.

Maddison, P. and Newsom-Davis, J. (2005). "Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome." Cochrane Database Syst Rev(2): CD003279.

Meriggioli, M. N., Ciafaloni, E., Al-Hayk, K. A., et al. (2003). "Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability." Neurology 61(10): 1438-40.

Patrick, J., Lindstrom, J., Culp, B., et al. (1973). "Studies on purified eel acetylcholine receptor and anti-acetylcholine receptor antibody." Proc Natl Acad Sci U S A 70(12): 3334-8.

Patrick, J. and Lindstrom, J. (1973). "Autoimmune response to acetylcholine receptor." Science 180(4088): 871-2.

Pevzner, A., Schoser, B., Peters, K., et al. (2012). "Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis." J Neurol 259(3): 427-35.

Querol, L. and Illa, I. "Myasthenia gravis and the neuromuscular junction." Curr Opin Neurol 26(5): 459-65.

Reinhardt, C. and Melms, A. (1999). "Elevated frequencies of natural killer T lymphocytes in myasthenia gravis." Neurology 52(7): 1485-7.

Romi, F., Skeie, G. O., Aarli, J. A., et al. (2000). "The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies." Arch Neurol 57(11): 1596-600.

Sanders, D. B., El-Salem, K., Massey, J. M., et al. (2003). "Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG." Neurology 60(12): 1978-80.

Sieb, J. P. (2014). "Myasthenia gravis: an update for the clinician." Clin Exp Immunol 175(3): 408-18.

Simpson, J. A. (1960). "Myasthenia gravis: a new hypothesis." Scott Med J 5: 419-436.

Sine, S. M., Gao, F., Lee, W. Y., et al. (2008). "Recent structural and mechanistic insights into endplate acetylcholine receptors." Ann N Y Acad Sci 1132: 53-60.

Vedeler, C. A., Antoine, J. C., Giometto, B., et al. (2006). "Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force." Eur J Neurol 13(7): 682-90.

Vincent, A. and Leite, M. I. (2005). "Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis." Curr Opin Neurol 18(5): 519-25.

Vincent, A. and Evoli, A. (2012). Disorders of neuromuscular transmission. Goldman's Cecil medicine. L. Goldman and A. I. Schafer. Philadelphia, Elsevier Saunders: Chpt. 30: 2417-2423.

Walker, M. B. (1934). "Treatment of myasthenia gravis with physostigmine." Lancet 1: 1200–1.

Yamamoto, A. M., Gajdos, P., Eymard, B., et al. (2001). "Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients." Arch Neurol 58(6): 885-90.

Testi di riferimento

Angelini, C. (2016). Acquired neuromuscular disorders: pathogenesis, diagnosis and treatment. Heidelberg, New York: Springer, 282 pp

Goldman, L. and Schafer, A. I. (2012). Goldman's Cecil medicine, 24th. Philadelphia, Elsevier Saunders, xlii, 2569, 86 p.

Kaminski, H. J. (2009). Myasthenia gravis and related disorders, 2nd. New York, Humana, xi, 310 p. [2] p. of col. plates.

Ossermann, K. E. (1958). Myasthenia gravis. New York, Grune and Stratton.

Ropper, A. H., Samuels, M. A. and Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology, 10, ix, p. 1654.

Willis, T. (1672). De anima brutorum, quae hominis vitalis ac sensitiva est, excertitatione duae, prior physiologica, altera pathologica. Oxford, Ric Davis.

Wolfe, G. I. and New York Academy of Sciences. (2012). Myasthenia gravis and related disorders : 12th international conference. Boston, Mass., Published by Blackwell Pub. on behalf of the New York Academy of Sciences.

Capitolo 44

Malattie del SNP

A. Schenone, M. Grandis, G.L. Mancardi

Questo capitolo è dedicato esclusivamente alle malattie del SNP spinale, con necessari riferimenti al SNP craniale qualora la stessa patologia coinvolga entrambi (v. 1° Vol., Cap. 4. Funzioni sensoriali; Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP, Nervi cranici). Il Capitolo è suddiviso in quattro parti seguendo un criterio anatomico arbitrario per grandi settori, che permette di distinguere:

- Radicolopatie
- Neuronopatie
- Plessopatie
- Neuropatie periferiche propriamente dette.

RADICOLOPATIE

Monoradicolopatie

Esprimono il danno localizzato di una radice, o eventualmente anche di radici contigue, causato da lesioni compressive, generalmente rappresentate da ernie del disco intervertebrale o stenosi del canale lombare, assai più raramente da tumori intra- ed extradurali o malattie primitive delle vertebre (morbo di Pott, tumori vertebrali).

Sintomatologia deficitaria – Le radici ventrali e dorsali possono essere lese indipendentemente o anche simultaneamente, specie nella regione lombo-sacrale ove decorrono appaiate per un lungo tratto, comportando vari fenomeni deficitari.

Se è lesa una singola radice dorsale o ventrale la sintomatologia deficitaria è scarsa e può anche passare inosservata, essendo ogni territorio periferico sensitivo o motorio innervato dalle radici omologhe contigue (sovra- e sottostanti)

Deficit sensitivi. Sono rappresentati da ipoestesia superficiale e profonda a distribuzione dermatomerica, prevalente nelle porzioni distali e centrali, solitamente associata a segni irritativi (v. oltre).

Deficit motori. Sono rappresentati da ipostenia con ipo- areflessia profonda a distribuzione miotomerica, spesso incompleta e prevalente nei muscoli più distali fra quelli innervati dalla radice lesa.

Claudicatio neurogena. Nelle compressioni radicolari L1-L3, soprattutto se causate da stenosi del canale vertebrale lombare, possono talvolta manifestarsi deficit motori ad uno o entrambi gli arti per *claudicatio* neurogena intermittente, o "pseudo-*claudicatio*", riferibile ad un'ischemia radicolo-midollare transitoria su base compressiva causata da un prolungato mantenimento della stazione eretta.

La *claudicatio* neurogena si presenta con senso di pesantezza ed ipostenia ingravescente con perdita dei riflessi profondi agli arti inferiori a carattere reversibile, associata a parestesie e dolore che insorgono durante la deambulazione, ma non nel salire le scale o pedalare in bicicletta. Tali disturbi si risolvono abbastanza rapidamente sedendosi o flettendo il tronco. Per questo motivo è utile effettuare l'EN prima, durante e dopo la fase ipostenica.

Va innanzi tutto distinta dalla *claudicatio intermittens* vascolare perché: 1) non dipende dall'esercizio muscolare, ma solo dalla postura assunta nella deambulazione; 2) non si presenta con il tipico dolore crampiforme che insorge nella marcia o nel ciclismo dopo un percorso obbligato e recede solo dopo prolungato riposo; 3) non s'accompagna ad iposfigmia arteriosa ecograficamente documentabile ad uno o entrambi gli arti inferiori.

Va poi distinta anche dalla sindrome dolorosa del grande trocantere, causata da una borsite artrosica dolorosa che limita notevolmente la deambulazione.

Deficit autonomici. La sofferenza della componente radicolare autonomica simpatica nel tratto cervicale C8–T1 può causare una sindrome oculosimpatica paralitica di Bernard-Horner (restringimento della rima palpebrale, miosi, enoftalmo, anidrosi di un'emifaccia),

nel tratto T1-T12 anidrosi, vasodilatazione ed ipertermia cutanea a distribuzione metamerica, e nel tratto L1-L3 disturbi dell'eiaculazione, mentre la sofferenza della componente parasimpatica nel tratto S3-S4 comporta disfunzione erettile e vescicale.

Sintomatologia irritativa – È pressoché esclusivamente rappresentata da parestesie, disestesie e dolore a distribuzione dermatomerica che accompagnano ogni tipo di lesione compressiva o infiammatoria anche di "singole" radici, non solo dorsali ma anche ventrali, essendo queste ultime innervate da rami nocicettivi forniti delle corrispondenti radici dorsali.

Del tutto eccezionale è la comparsa di manifestazioni motorie, costituite da scosse cloniche causate da momentanea irritazione di una o più radici ventrali.

Distribuzione delle parestesie e del dolore. Le parestesie e le disestesie sono costituite da sensazioni di formicolio, puntura di spillo, freddo ed ovattamento, solitamente avvertite nelle parti più distali del dermatomero relativo ad una radice irritata, ove il dolore in genere è assente.

Il dolore è di tipo lancinante-trafittivo o anche folgorante superficiale e profondo, inizia in maniera spesso intermittente per diventare nel tempo continuativo e s'irradia distalmente dal rachide al corrispondente territorio dermatomerico, ove gradualmente tende ad insorgere anche allodinia (distintiva del dolore neuropatico).

La sofferenza irritativa delle singole radici si manifesta con dolore irradiato dal rachide che si estende longitudinalmente a banda nel dermatomero corrispondente, interessando nel tratto cervicale la spalla e le porzioni radiali o ulnari dell'arto superiore, nel tratto toraco-addominale il dorso, il torace e l'addome, nel tratto lombosacrale la regione glutea e postero-laterale della coscia fino ad arrestarsi poco sotto il ginocchio e meno frequentemente raggiungere il piede.

Sensibilità del dolore alla manovra di Valsalva. Il dolore dermatomerico radicolare è tipicamente peggiorato o scatenato da ogni manovra che aumenti la pressione liquorale intrarachidea, come la manovra di Valsalva e dei suoi equivalenti (tosse, torchio addominale, etc.). La positività della risposta è considerata controprova della sua genesi radicolare.

Un'eccezione piuttosto comune è rappresentata da un improvviso dolore toracico a cintura che può simulare quello di una compressione radicolare (rara in questa sede) ma che s'accentua anche negli atti respiratori normali: in questo caso, si tratta di una transitoria compressione di un nervo intercostale nel suo decorso attraverso le fascie muscolari, che quasi sempre si risolve spontaneamente dopo un'ampia inspirazione.

La negatività della risposta alla manovra di Valsalva è anche utile per distinguere il dolore da compressione radicolare da quello "riferito" a distribuzione dermatomerica derivante da danno di organi viscerali, ad es. in territorio C8-T1 nell'infarto miocardico, ove la prova non accentua il dolore.

Lo stesso vale per la diagnosi differenziale fra i quadri dolorosi causati da radicolopatie cervicali e quelli da plessopatie brachiali (Valsalva negative, v. oltre) e per le sciatalgie causate da sofferenza radicolare L5-S1 o da compressione del n. sciatico nel suo decorso gluteo e pelvico (s. del piriforme, linfomi o neoplasie), data la sovrapposizione della distribuzione sensitiva radicolare e tronculare esistente nel distretto lombosacrale.

In conclusione, il dolore radicolare è il sintomo di gran lunga più comune delle radicolopatie in genere, anche se meno localizzatorio rispetto ad altri e non necessariamente sempre presente, considerando l'improbabilità di un danno selettivo non traumatico e non infiammatorio degli assoni radicolari motori o sensitivi non nocicettivi.

Esami paraclinici e diagnosi – Nel sospetto di una monoradicolopatia compressiva, l'esame liquorale non trova indicazione, risultando negativo.

L'elettroneurografia (VCS, velocità di conduzione sensitiva e VCM, velocità di conduzione motoria), lo studio dell'onda F, del riflesso H e dei potenziali evocati sensitivi (SEP) risultano spesso nei limiti della norma (o negativi), essendo ogni territorio periferico innervato da tre radici spinali contigue.

L'EMG, invece, ha indubbia utilità nel rivelare segni di denervazione nel miotomo corrispondente ad una radice ventrale offesa, offrendo un'elevata precisione localizzatoria in corrispondenza dei muscoli paravertebrali, segmentalmente innervati dal ramo dorsale di ogni nervo spinale. Ciò vale solo se i segni irritativi sono accompagnati da segni deficitari, eventualità relativamente infrequente nelle maggior parte delle compressioni radicolari da ernia discale.

Fra le varie indagini per neuroimmagini, la TC del rachide è l'esame più sensibile per documentare la presenza di erniazioni discali, mentre la RM del midollo spinale ad alta definizione permette di visualizzare i rapporti fra una singola radice ventrale o dorsale e le lesioni che la comprimono (ernie, stenosi foraminali o del canale cervicale o lombare, malformazioni vascolari, etc.), documentando anche un'eventuale infiammazione radicolare sotto forma di iperintensità in T2, ed anche in T1 dopo contrasto.

La diagnosi si basa essenzialmente sul quadro clinico e sulle neuroimmagini, riservando le altre indagini ai casi in cui esista una sofferenza di due o più radici, oppure si richieda una diagnosi differenziale nei confronti di una plessopatia, una poliradicolopatia o una poliradicoloneuropatia.

Poliradicolopatie

Le lesioni radicolari diffuse sono tipicamente causate da una patologia infiammatoria acuta o cronica. In particolare, nella stragrande maggioranza dei casi le poliradicolopatie infiammatorie autoimmuni vedono simultaneamente coinvolti i nervi periferici (v. oltre s. di Guillain-Barré), ed in questo caso la compromissione radicolare è documentata da tipiche alterazioni liquorali (dissociazione albumino-citologica) e da alterazione di alcuni parametri neurofisiologici (ad es. onda F). Più raramente si manifestano come meningoradicoliti diffuse da infezione batterica o virale che si esprimono con un'ipercitosi liquorale (dissociazione cito-albuminica).

Sindromi della cauda equina. Sono generalmente causate da traumi o da lesioni compressive tumorali intra- o extradurali che coinvolgono spesso bilateralmente più radici lombo-sacrali, e più raramente il *filum terminale* coccigeo. Nella maggior parte dei casi iniziano a manifestarsi insidiosamente con la comparsa di disturbi sfinterici (incontinenza vescicale e rettale), sessuali (anorgasmia, disfunzione erettile) ed ipo-anestesia perineale associata a parestesie, disestesie o dolori distribuiti a sella in regione perineale-periorifiziale.

NEURONOPATIE

Il termine neuronopatia indica qualunque patologia dei somi neuronali direttamente collegati attraverso i rispettivi assoni alla periferia del corpo: motoneuroni inferiori, neuroni pregangliari autonomici e neuroni gangliari sensitivi.

Queste differenti popolazioni neuronali hanno in comune la possibilità di essere più facilmente lese rispetto ad altre da agenti tossici e virus altamente neurotropi (poliomielite, West-Nile virus, Herpesvirus, rabbia, etc.) convogliati dal trasporto assonale retrogrado fino al soma, la cui sofferenza si traduce in una degenerazione Walleriana diffusa dei rami assonali centrifughi diretti alla periferia, e limitatamente alla via somatosentitiva, anche dei rami centripeti che decorrono nelle radici dorsali e terminano nel midollo spinale.

Poiché la maggior parte delle neuronopatie motorie, autonomiche e sensitive caratterizzano malattie solitamente inquadrate in base a criteri nosografici differenti (anatomici: Poliomieliti, Malattie Motoneuronali, Malattie del Sistema Nervoso Autonomo, Malattie del Sistema Nervoso Periferico; sintomatologici: Atassie), appare utile qui elencarle in due tabelle riassuntive separate (Tab. 1 e 2).

I criteri sottoelencati per distinguere clinicamente una "neuronopatia" da una "neuropatia" causata da lesione primitiva del nervo sono soltanto probativi e si riferiscono essenzialmente al versante sensitivo (neuronopatie o ganglionopatie sensitive), ma in parte sono concettualmente trasferibili ed adattabili anche a quello motorio:

- distribuzione dei disturbi sensitivi irritativi (parestesie, disestesie) non solo alle estremità distali degli arti, ma anche ai loro segmenti prossimali, al tronco ed al volto, tale da suggerire una compromissione assonale "lunghezza-indipendente", al contrario di quella "lunghezza-dipendente" delle polineuropatie;
- iniziale distribuzione *asimmetrica* dei disturbi sensitivi evolvente in una distribuzione simmetrica;
- possibile distribuzione radicolare dei disturbi sensitivi, come nell'herpes zoster;
- tipico quadro di dissociazione "tabetica" delle sensibilità, caratterizzato da grave ipoestesia profonda globale areflessica e grave atassia sensitiva agli arti ed al tronco, con relativo risparmio delle sensibilità superficiali, riferibile alla netta prevalenza della compromissione degli assoni sensitivi mielinici di calibro maggiore (Aα-Aβ) rispetto a quelli amielinici C;
- alterazione della velocità di conduzione (VCS) e riduzione d'ampiezza degli SNAP lungo l'intero decorso dei nervi periferici, sia nei tratti distali che prossimali esplorabili, scomparsa del riflesso H ed alterazioni dei SEP compatibili con la presenza di un danno diffuso dei neuroni sensitivi di 1° ordine;
- frequente associazione di deficit autonomici simpatici, quali ipotensione ortostatica, anidrosi, e vasodilatazione cutanea;
- forza muscolare usualmente conservata ed assenza di alterazioni elettrofisiologiche sul versante motorio;
- segni infiammatori liquorali talora presenti (modesta ipercitosi, modesta iperproteinorrachia);
- nella RM spinale, ipertintensità in T2 e potenziamento dopo contrasto in T1 del ganglio (o gangli) dorsali lesi, delle relative radici dorsali e dei cordoni posteriori del midollo spinale.

Tabella 1. Classificazione eziologica semplificata delle neuronopatie motorie.

Forme
Poliomielite anteriore acuta
Encefalomielite da virus West-Nile
Sclerosi laterale amiotrofica
Atrofie muscolari spinali
M. di Kennedy (neuronopatia bulbo-spinale X-linked)
Neuronopatia sensitivo-motoria paraneoplastica

[modificata da Magistris e Soichot (2004)]

Tabella 2. Classificazione eziologica delle neuronopatie o ganglionopatie sensitive.

Forme	**Aspetti clinici**
Ereditarie	
Neuropatie ereditarie sensitive ed autonomiche HSAN I-II-II-IV-V M. di Fabry M. di Tangier	Neuronopatie sensitive ed autonomiche pure
Atassia pura delle colonne dorsali Atassia di Biemond Atassia con retinite pigmentosa (PCARP)	Atassia sensitiva
Atassie Ereditarie M. di Friedreich Atassie Spinocerebellari Atassia con deficit di Vit. E Abetaliproteinemia Atassia teleangectasia (m. di Louis-Bar)	Atassia spinocerebellare
Malattie mitocondriali SANDO Sindrome NARP	Differenti fenotipi con atassia sensitiva Atassia sensitiva, disartria, oftalmoparesi Atassia sensitiva, retinite pigmentosa, ipostenia muscolare neurogena
Acquisite	
Immunomediate Paraneoplastiche In corso di malattie sistemiche	 Neoplasie maligne viscerali Sindrome di Sjögren Malattie connettivali Epatite cronica autoimmune Gammopatie monoclonali
Infettive	Virus: VZV (Varicella-Zoster), HIV (AIDS), HTLV-1, EBV (Mononucleosi), MV (Morbillo)
Iatrogene tossiche	Farmaci: cs- carbo- oxaliplatino, doxorubicina, sramina, brtezomid, penicillina Metali: tallio
Da eccesso o carenza di vitamine	Ipervitaminosi: B6 (piridossina) Ipovitaminosi: B2 (riboflavina), E (α-tocoferolo), PP (niacina)
Idiopatiche	

(semplificata da Sghirlanzoni et al., Lancet Neurol 2005)

In questa sezione sarà considerata solo la neuronopatia sentitiva principale, l'Herpes Zoster, essendo le altre forme descritte nell'ambito delle neuropatie paraneoplastiche (v. oltre).

Herpes Zoster – Popolarmente noto come "fuoco di S. Antonio", è una neuronopatia virale che predilige i soggetti con età > 70 anni ma può esordire a qualsiasi età, senza prevalenza di sesso. È causato dal DNA-virus varicella-zoster (HVZ), che dopo la prima infezione (varicella) permane latente nei gangli dorsali, salvo a riattivarsi e replicarsi in corso di immunodepressione (età avanzata, HIV, immunosoppressori).

Si manifesta quasi sempre con un prurito intenso che si trasforma in dolore giorni prima della comparsa di un'eruzione cutanea vescicolare dolorosa a tipica distribuzione radicolare metamerica in rapporto al ganglio dorsale o craniale colpito, ma che contempla varianti cliniche che saranno successivamente descritte a parte. I meccanismi di riattivazione del HVZ sono poco conosciuti, così come il motivo per cui il contagio da soggetti affetti da varicella produca solo varicella, e quello assai più infrequente da herpes zoster, solo herpes zoster.

Neuropatologia. Dimostra un danno necrotico-emorragico dei neuroni gangliari sensitivi di uno o più radici dorsali adiacenti - in ordine di frequenza toraciche, lombo-sacrali e cervicali - con presenza di inclusioni virali intraneuronali[1] ed edema ed infiltrazione perivascolare di polimorfonucleati, linfociti e plasmacellule. Il processo infiammatorio di solito rimane confinato al ganglio, ma può talvolta estendersi alle meningi, al nervo spinale e talora ai metameri midollari corrispondenti, causando oltre alla tipica sintomatologia

[1] Dimostrabili in TEM (microscopia elettronica in trasmissione)

dolorosa anche sintomi deficitari motori metamerici. Lo stesso quadro si osserva nelle meno frequenti localizzazioni erpetiche in territorio trigeminale (V, ganglio di Gasser) o otico (VII, ganglio genicolato).

Sintomatologia. Il primo sintomo spesso insorge senza alcun segno premonitore, o manifestazioni aspecifiche quali astenia, iporessia, febbre e cefalea, ed è rappresentato da sensazioni di intenso prurito o di tipo disestesico che possono trasformarsi in dolore urente a distribuzione radicolare metamerica, più frequentemente al torace ed all'addome.

A distanza di ore o pochi giorni, nello stesso territorio compaiono chiazze eritematose leggermente rilevate ovalari, a margini netti, in genere ben separate le une dalle altre, che successivamente si trasformano in vescicole contenenti un liquido sieroso chiaro, accompagnandosi a linfoadenopatia regionale. L'eruzione vescicolare tende a formare grappoli di vescicole distribuite linearmente, talvolta di aspetto emorragico o purulento (per contaminazione batterica), evolventi dapprima in lesioni necrotiche ricoperte da squame-croste, quindi in cicatrici superficiali depigmentate al centro ed iperpigmentate alla periferia, molto spesso indelebili.

L'evoluzione si completa nel giro di 10-12 giorni, lasciando nell'area colpita un'ipo-anestesia superficiale spesso associata ad un dolore neuropatico urente associato a fitte nevralgiche (nevralgia post-herpetica con anestesia dolorosa), evenienza particolarmente drammatica soprattutto nei distretti cefalici e sacro-coccigei.

L'affezione colpisce in ordine di frequenza i gangli toracici (Fig. 1, A), lombari, cervicali e sacro-coccigei e nel 20% dei casi il ganglo di Gasser, più raramente il ganglio genicolato, di solito unilateralmente. Nel 10-15% delle localizzazioni spinali coesiste un deficit motorio a distribuzione radicolare reversibile e solitamente ad evoluzione benigna, verosimilmente provocato dall'effetto compressivo esercitato dalla ganglionite sugli assoni motori adiacenti. La diffusione del processo alle meningi, al midollo spinale o al SNC (encefalomieliti) è eccezionale: in questi casi l'esame liquorale dimostra la presenza di un'ipercitosi con iperproteinorrachia.

Localizzazione in territorio trigeminale. Al volto, l'eruzione cutanea si manifesta quasi sempre nel territorio della 1° branca oftamica e riguarda la fronte (Fig. 1, B), ma talvolta si estende alla regione orbitaria ed all'occhio, comportando un alto rischio di lesioni corneali (con esiti cicatriziali in opacità permanenti) o di complicanze ancora più gravi, come un'iridociclite o una panoftalmite evolvente in cecità monoculare.

Localizzazione in territorio auricolare. *S*i manifesta con la cosiddetta "zona" o *s. di Ramsay-Hunt*, costituita un'eruzione vescicolare con dolore urente-trafittivo molto intenso sulla membrana timpanica, sulla cute nel condotto uditivo esterno fino alla metà posteriore della *concha auris*, e sull'arcata anteriore del palato, associata omolateralmente a paralisi facciale periferica ed ageusia dei 2/3 anteriori della lingua.

Varianti cliniche. Nel 5-10% di casi la malattia può esordire ed evolvere esclusivamente con un quadro doloroso neuropatico privo di correlati cutanei e pertanto non semplice da identificare, noto come *herpes sine herpete*.

Nella prima infanzia, l'eruzione vescicolare può estendersi eccezionalmente a tutto il corpo manifestandosi con un quadro simil-varicelloso particolarmente grave, mentre nell'adulto l'eventuale diffusione dell'infezione può al massimo estendersi al territorio simmetrico controlaterale.

In alcuni casi è stata infine osservata l'insorgenza di una poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (s. di Guillain-Barré) a distanza di una o più settimane dall'eruzione cutanea.

Evoluzione ed esiti post-erpetici. A parte le residue cicatrici cutanee, l'esito più comune e temibile è rappresentato da un quadro algico neuropatico caratterizzato da dolore urente subcontinuo, associato a manifestazioni tipicamente nevralgiche, con esacerbazioni dolorose trafittive o fulminanti scatenate da stimoli tattili o termici, particolarmente penose in territorio trigeminale o sacrale (localizzazioni vaginali, perineali o anali). Al quadro doloroso posterpetico si possono aggiungere: nelle localizzazioni oftalmiche, i possibili esiti cheratitici o iridociclitici; nelle localizzazioni geni-

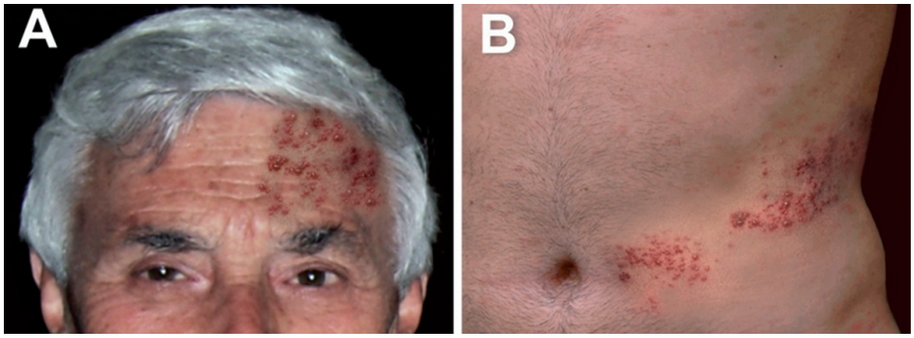


Fig. 1. Herper Zoster oftalmico (A) e toracico T10 (B): Notare l'eruzione unilaterale di vescicole in varie fasi evolutive, che in B assumono una distribuzione radicolare.

colate, una paralisi periferica irreversibile del VII° (con gli eventuali fenomeni sincinetici post-paretici) associata ad ipogeusia omolaterale dei 2/3 anteriori della lingua.

Diagnosi. Ai primissimi sintomi spesso sfugge, specie nella fase di un prurito fastidioso localizzato, spesso complicato da lesioni eritematose da grattamento, potendo essere confusa con una dermatite erpetiforme, anch'essa particolarmente pruriginosa, caratterizzata da lesioni iniziali genericamente eczematose di aspetto nummulare, che evolvono in formazioni papulo-crostose o anche vescicolari. In questa fase più avanzata, la diagnosi differenziale può essere agevolata dalla distribuzione dell'eruzione vescicolare, che è tendenzialmente lineare nell'herpes zoster e rotondeggiante nella dermatite erpetiforme.

L'insorgenza acuta di un dolore neuropatico urente a distribuzione radicolare non seguito dopo alcuni giorni da eruzioni cutanee dovrebbe comunque far sospettare l'eventualità di un *herpes sine herpete*, da trattare farmacologicamente come la forma erpetica comune. La sovrapposizione di un deficit motorio nello stesso territorio radicolare è un evento infrequente ma possibile, specie nelle localizzazioni toraco-addominali, ove si rivela con erniazioni circoscritte della parete addominale ad evoluzione quasi sempre reversibile (pseudo-ernie erpetiche).

Terapia. Il trattamento antierpetico con inibitori della trascrittasi inversa è tassativo per bloccare la replicazione virale e minimizzare il danno nervoso. Si utilizzano preferenzialmente farmaci a durata d'azione prolungata ed a dosi piene per circa 14 gg.: valaciclovir (1 g p.o.tre volte/die per 7 gg), famciclovir (500 mg p.o. tre volte/die per 7 gg). La terapia topica con polveri, creme o pomate antistaminiche, corticosteroidee o antibiotiche è sconsigliata salvo in caso di complicazioni infettive batteriche, ed è suggerita soltanto una protezione locale con garza sterile.

Il trattamento della nevralgia posterpetica si basa su applicazioni locali di creme o cerotti transedermici a base di capsaicina ad alta concentrazione associata ad anestetici di contatto, e su terapia sistemica con farmaci attivi sul dolore neuropatico-nevralgico: carbamazepina (400-800 mg p.o./die), amitriptilina (50-100 mg p.o./die), gabapentin (400-1200 mg p.o./die), pregabalin (150-600 mg p.o./die).

PLESSOPATIE

Plessopatie cervicali

(C1-C4) Il plesso cervicale è il meno esteso dei quattro plessi del SNP, ed a differenza degli altri, il territorio d'innervazione dei suoi rami neuroperiferici riproduce abbastanza fedelmente quello dei tronchi primari anteriori. Il contingente assonale sensitivo innerva la superficie retroauricolare del capo, il collo e la nuca (nn. piccolo occipitale, grande auricolare, lungo del capo, scaleno medio ed elevatore della scapola), quello motorio contribuisce all'innervazione del m. trapezio (XI) e di vari muscoli infraioidei (XII), ed attraverso il n. frenico (C3-C5, talvolta C5) innerva il diaframma. I nervi del plesso cervicale distribuiscono al capo un contingente simpatico fornito dal ganglio cervicale superiore.

La sede del plesso in regione paravertebrale laterale, ventralmente ai muscoli elevatore della scapola e scaleno e al di sotto del m. sternocleidomastoideo, rendono il plesso cervicale particolarmente esposto ai danni traumatici (lesioni da taglio o da trazione da cintura di sicurezza), alle lesioni neoplastiche compressivo-infiltrative o al danno da irradiazione, che quasi sempre mascherano la sintomatologia plessica deficitaria, a meno che essa non si esprima con un dolore profondo persistente localizzato alla nuca, alla gola o alla spalla, amplificato dalla deglutizione, tosse e movimenti cervico-nucali.

Il deficit motorio è in genere inapparente, essendo compensato dai muscoli innervati da altre radici.

Le lesioni più caudali possono ledere il n. frenico, causando la complicanza più importante in assoluto, la paralisi emidiaframmatica, che pur passando spesso inosservata, può talvolta manifestarsi con ortopnea e dispnea da sforzo.

La diagnosi di lesione plessica cervicale da lesioni del collo è spesso non agevole, ma può essere aiutata dalle neuroimmagini (ecodoppler dei nervi, RM, e nel caso di neoplasie, PET).

Plessopatie brachiali (C5-T1)

In questa sede saranno considerati solo gli aspetti clinici delle lesioni del plesso brachiale (per quelli anatomici e semeiotici v. 1° Vol., Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP, Nervi spinali).

Plessopatie brachiali traumatiche – Sono causate da danno meccanico da trazione, più raramente da ferite penetranti. Le porzioni prossimali del plesso possono essere stirate per violento allontanamento del capo e del collo dalla spalla, per forzato movimento della spalla verso il basso o per trazione del braccio addotto verso il basso, quelle distali da trazione del braccio abdotto verso l'esterno e l'alto.

Questi eventi occorrono frequentemente negli automobilisti (cintura di sicurezza) e nei motociclisti in seguito ad incidenti stradali, negli infortuni sul lavoro, o per la caduta o trazione improvvisa di oggetti pesanti sulla spalla, ed anche nei traumi da parto.

Compressioni plessiche possono essere inoltre causate da lussazione anteriore della testa dell'omero o fratture della clavicola; altre cause di danno sono rappresentate da infiltrazioni neoplastiche da strutture contigue, radioterapia, complicanze post-operatorie o compressioni vascolari nell'ambito di una sindrome dello stretto toracico superiore (v. oltre).

Terapia e prognosi. Nei primi giorni dopo il trauma, la paralisi, l'anestesia, l'ipotonia muscolare e l'areflessia profonda possono dipendere sia da una neuroaprassia, con blocco transitorio della conduzione nervosa, che da una assono-o neurotmesi, fino allo strappamento delle radici spinali, eventualità via via più gravi.

Nella neuroaprassia i deficit tendono ad essere incompleti e i primi segni di recupero compaiono dopo un periodo di tempo variabile da poche ore ad un massimo di qualche giorno dopo il trauma. La persistenza dei deficit per oltre due mesi depone la diagnosi verso una assono-neurotmesi, le cui possibilità di recupero dipendono dall'entità, tipo e sede del danno: le lesioni iuxtamidollari, soprattutto se associate ad avulsione delle radici con distacco dei monconi sono quelle più gravi, implicando una ripresa funzionale dei muscoli denervati molto scarsa o assente.

Quando apparentemente mancano lesioni compressive da rimovere, l'eventuale esplorazione chirurgica va rinviata oltre il terzo-quinto mese, a recupero spontaneo stabilizzato, rimanendo comunque rimane subordinata all'esclusione di lesioni radicolari che renderebbero vano ogni tentativo di ricostruzione.

Il trattamento conservativo consiste, come per le lesioni traumatiche di altri tronchi nervosi, nella fissazione dell'arto in posizione idonea per evitare contratture e nella mobilizzazione passiva. A deficit stabilizzato, solitamente entro 1-2 anni dal trauma, possono essere considerate opzioni ortopediche riabilitative.

Sindrome dello stretto (outlet) toracico superiore, s. dello scaleno anteriore – Il termine è stato coniato da Peet et al. (1956) per riunire sotto un'unica denominazione quadri clinici diversi attribuibili a compromissione cronica di rami del plesso brachiale e vasi adiacenti nell'area cervicale e toracica superiore; successivamente, la sindrome dello stretto toracico superiore è stata distinta, in base alle strutture colpite, in una forma vascolare e una forma neurologica (Wilbourn, 1988).

Nell'ambito delle forme vascolari si riconosce una variante arteriosa (maggiore e minore) ed una venosa. La forma neurologica comprende una variante classica (o vera) ed una non specifica.

Forma arteriosa maggiore. È generalmente causata da una costa cervicale sovrannumeraria, che comprime l'arteria succlavia portando alla formazione di una sua dilatazione aneurismatica. Clinicamente si manifestano segni di ischemia alla mano, dolore risalente all'avambraccio, in relazione con l'ischemia più che con la sofferenza di strutture nervose.

Forma arteriosa minore. È causata da una compressione dell'arteria succlavia nell'iperabduzione del braccio. Di solito non si osservano anormalità ossee e l'ischemia non è progressiva.

Forma venosa. Rara, è causata da trombosi delle vene succlavia ed ascellare dopo intenso affaticamento dell'arto superiore. Si manifesta con cianosi, tumefazione e dolore all'arto coinvolto.

Forma neurologica. È classicamente causata dalla sofferenza prossimale dei rami primari anteriori da C8 a T1 o del tronco inferiore, causata da compressione e stiramento ad opera di una banda fibrosa che si estende dalla prima costa ad una costa cervicale sovrannumeraria, o di un processo trasverso di C7 abnormemente pronunciato. Sintomi caratteristici sono il dolore e le parestesie distribuite sulla superficie mediale del braccio, avambraccio e mano, con ipostenia ed ipotrofia dei muscoli della mano, specie dell'eminenza tenar. L'ipoestesia, meno frequente, si distribuisce sulla superficie interna dell'arto superiore e talora ad aree cutanee circoscritte, estendendosi in alcuni casi fino al 4°-5° dito.

L'ENG dimostra segni di sofferenza assonale cronica del tronco inferiore, con bassa ampiezza dei CMAP da stimolazione del n. nervo mediano e talora ulnare, associati a SNAP di bassa ampiezza sul nervo ulnare, ma normali sul nervo mediano sensitivo (Wilbourn, 1993).

La diagnosi di certezza emerge dal reperto radiologico di una costa cervicale sopranumeraria o di un abnorme processo di C7, sulla cui asportazione si basa il trattamento chirurgico.

La forma neurogena aspecifica è caratterizzata da sintomi mal definiti, quali dolori e parestesie nel territorio del tronco inferiore del plesso brachiale con succulenza sovraclavicolare, in assenza di sicuri segni obiettivi e elettrofisiologici di plessopatia.

Per tali motivi, l'identità di tale sindrome è stata messa in discussione (Wilbourn, 1993), ciononostante non pochi soggetti continuano ad essere sottoposti a trattamento chirurgico (scalenotomia e resezione della 1° costa cervicale).

Neuropatia idiopatica del plesso brachiale o Amiotrofia brachiale neuralgica (s. di Parsonage-Turner) – Questa forma, relativamente infrequente, prevale nel sesso maschile senza preferenze d'età e si può presentare sotto forma sporadica o eredo-familiare autosomica dominante.

Forma sporadica. Esordisce spesso dopo 10-15 giorni di distanza da un episodio similinfluenzale, da una vaccinoterapia o da un parto, manifestandosi con intensi dolori lancinanti continuativi alla spalla, al cingolo scapolare o all'arto superiore che si protraggono per 1-3 settimane e sono seguiti da paralisi amiotrofica

flaccida ed areflessica dei muscoli della spalla e dell'arto superiore. I muscoli maggiormente colpiti sono il deltoide, il sopra- e sottospinoso, il dentato anteriore, il bicipite ed il tricipite brachiale, che ed alla palpazione ed all'allungamento passivo risultano fortemente dolenti ed occasionalmente sono sede di fascicolazioni. La manovra di Valsalva non peggiora il dolore e permette di escludere un coinvolgimento radicolare.

Infrequente è la coesistenza di ipoestesia cutanea, generalmente limitata ad una piccola area che solo in un terzo dei casi è bilaterale e quasi mai simmetrica.

Il liquor è normale, così come gli esami bioumorali. L'EMG solitamente dimostra segni di sofferenza assonale nei muscoli affetti e le indagini elettrofisiologiche una riduzione di ampiezza dei SEP cervicali e dei MEP distali.

La prognosi è buona ed il recupero usualmente completo in 6 mesi-1 anno nelle lesioni a distribuzione prossimale, ed in 1-3 anni se la lesione è distale. La terapia si basa sull'uso di corticosteroidi e nei casi resistenti su IVIG (IgG i.v.).

Forma ereditaria (HNA, *Hereditary Neuralgic Amyotrophy*). Molto rara e solitamente ad esordio infantile, è, è causata da mutazioni del gene per la *septina 9* (SEPT9) trasmesse per via autosomica dominante (Cr.17q25, Hannibal et al., 2008-2009).

Si manifesta con episodi ricorrenti di una tipica neuropatia brachiale a distribuzione plessica, indistinguibile dalla forma sporadica. Anche in questo caso il trattamento è basato sull'impiego di corticosteroidi.

Plessopatie lombo-sacrali (L1-L4; L5-S4)

I plessi lombare e sacrale, considerati anche come unico plesso per il contributo fornito ad entrambi dalla radice L4, sono caratterizzati da una predominante convergenza di più radici spinali nella costituzione dei nervi distali, tale da rendere i relativi territori d'innervazione periferica in gran parte sovrapposti.

Plesso lombare (L1-L4) – È situato anteriormente ai processi trasversi lombari e discende sotto il m. ileo-psoas nella grande pelvi, restandone relativamente protetto ma al di fuori della fascia pelvica. I suoi rami periferici sensitivi innervano la sinfisi pubica e parte dei genitali esterni, le regioni mediali anteriori e posteriori della coscia ed anteromediali della gamba fino alla caviglia, quelli motori il m. ileo-psoas, e tutti i muscoli antero-mediali della coscia. La sua sofferenza causa una cruralgia e deficit sensitivo-motori distribuiti negli stessi distretti.

In particolare, la lesione L1-L4 si manifesta con una cruralgia molto simile a quella di un'artrosi coxo-femorale e con un deficit della flessione della coscia sul bacino (n. femorale e m. ileo-psoas), dell'estensione della gamba sulla coscia (n. femorale, m.quadricipite) e dell'adduzione della coscia (mm. adduttori grande, breve e lungo; mm. pettineo e gracile), che comporta una difficoltà deambulatoria nettamente più marcata nel salire le scale.

Plesso sacrale (L5-S1) – Decorre all'interno della parte postero-inferiore della piccola pelvi, appoggiandosi sul m. piriforme, e contrae rapporti di stretta contiguità con vasi ipogastrici, uretere, colon pelvico e parete laterale del retto. I suoi rami periferici sensitivi innervano la regione glutea, parte dei genitali esterni e le regioni postero laterali dell'arto inferione. I rami motori innervano i m. glutei, pelvici, il tensore della fascia lata, il bicipite femorale e tutti gli altri muscoli dell'arto inferiore (n. sciatico). La sofferenza del plesso sacrale si manifesta con un quadro algico e sensitivo-motorio sovrapponibile a quello della sciatica.

Essendo il plesso lombo-sacrale assai più protetto del plesso brachiale dal danno traumatico, le lesioni da trauma risultano assai meno frequenti (< 6%) rispetto a quelle compressive da parte di masse pelviche, soprattutto neoplasie (50%), aneurismi aortici, ascessi retroperitoneali, malformazioni vascolari, neurofibromi, irradiazioni, etc.

Altre cause lesionali riferibili a parti laboriosi con estrazione di forcipe o interventi ginecologici, urologici, ortopedici e vascolari richiedenti vaste divaricazioni, sono diventate oggi assai più rare per il grande miglioramento delle tecniche operatorie, grazie anche alla diffusione della radìologia interventistica e della chirurgia laparoscopica e robotica.

NEUROPATIE PERIFERICHE

Epidemiologia

Le neuropatie periferiche rappresentano un problema neurologico frequente, basti pensare ad una prevalenza delle polineuropatie simmetriche pari al 2,5% e delle neuropatile da intrappolamento (s. del tunnel carpale) pari al 5% delle donne e 0,5% degli uomini (Hughes, 2008). Clinicamente si manifestano in maniera assai variabile in base alla gravità e alla velocità di progressione del processo patologico, alle strutture anatomiche colpite, alla prevalente compromissione assonale o mielinica , alla sede preferenziale del danno e al tipo di patogenesi (England e Asbury, 2004). Questa variabilità e la mancanza di criteri diagnostici precisi, ad es. per identificare le neuropatie periferiche subcliniche (la cui presenza è apprezzabile solo elettrofisiologicamente), rende difficile l'approccio epidemiologico e spiega la ragione per cui mancano studi rappresentativi per la patologia del SNP intesa globalmente.

Osservazioni recenti affermano che la prevalenza media delle neuropatie periferiche clinicamente ma-

nifeste è di circa 2.400:100.000 (2.4%). Tale dato però aumenta significativamente con l'invecchiamento, fino a raggiungere il numero di 8.000:100.000 (8%) nei soggetti di età >55 anni (Martyn and Hughes, 1997), anche se è molto probabile che tale numero sia sottostimato.

Le neuropatie periferiche più frequenti sono quelle diabetiche, sia per la elevata prevalenza del diabete mellito, sia per la facilità con cui la malattia danneggia il sistema vascolare ed il SNP, manifestandosi con una varietà di forme neuropatiche del tutto unica.

In ordine di frequenza, segue la neuropatia lebrosa, che ha una elevata prevalenza nel Sud-Est Asiatico (specie in India), in Africa, e nell'America Centro-Sud (Hughes, 2002). Altre forme clinicamente rilevanti di neuropatia periferica possono complicare varie malattie sistemiche (metaboliche, vasculitiche, infettive) o dipendere da cause tossico-carenziali, da farmaci, da malattie autoimmuni o da malattie geneticamente determinate.

L'elevata suscettibilità degli assoni periferici motori, sensitivi o autonomici ad essere colpiti da *noxae* sistemiche o non sistemiche dipende dalla loro lunghezza e vulnerabilità, dalla dipendenza dai rispettivi somi cellulari e dal trasporto assonale di macromolecole e metaboliti, dall'elevata necessità di apporto energetico per via ematica lungo il loro lungo decorso ed in ultimo, ma non per ultimo, dall'azione protettiva e trofica esercitata dalle cellule di Schwann sull'assone, fondamentali per la sua sopravvivenza.

Principi di inquadramento delle neuropatie periferiche

L'inquadramento una sospetta neuropatia periferica si basa su una serie di informazioni anamnestiche e cliniche pragmaticamente assai utili (Pourmand, 2002), riguardanti:

1. modalità d'esordio: acuto, subacuto o cronico;
2. tipo di evoluzione: rapidamente o lentamente progressiva, oppure a remissioni e ricadute;
3. distribuzione dei disturbi: generalizzata, simmetrica, asimmetrica, mono- o multifocale;
4. disturbi predominanti: motori, somestesici (obiettivi e soggettivi), misti;
5. tipo di assoni colpiti: di grande diametro, di piccolo diametro o entrambi;
6. coinvolgimento della componente autonomica;
7. tipo prevalente di danno: assonale, demielinizzante o misto.

Tuttavia, come si può notare nella Tab. 3, le possibili combinazioni di tali criteri sono così numerose da eludere le possibilità di linee-guida o paradigmi clinicamente applicabili.

Ciò non toglie che essi siano utili e compementari ai criteri eziologici nosografici delle neuropatie periferiche riportati nella Tab. 4.

Neuropatologia – A seconda della componente nervosa prevalentemente colpita si distinguono neuronopatie, assonopatie, mielinopatie e neuropatie interstiziali per coinvolgimento del tessuto connettivale e vascolare del nervo. Questi criteri non sono comunque da considerare assoluti, poiché nelle neuropatie in fase avanzata spesso possono coesistere fra loro, analogamente a quanto avviene nelle neuropatie traumatiche più gravi, in cui le tre componenti del nervo sono simultaneamente coinvolte.

Sebbene molto schematico e chiaro, il criterio neuropatologico è poco applicabile alla clinica, anche se sulla biopsia nervosa, di cute e di muscolo permette di accertare il tipo di danno istologico dominante (assonale, demielinizzante o interstiziale) ed anche quali assoni siano preferenzialmente colpiti (di grande o piccolo calibro; sensitivi, motori, autonomici), elementi desumibili solo indirettamente dagli esami paraclinici elettrofisiologici e per neuroimmagini o da quadri clinici particolarmente indicativi prevalentemente algici, atassici o disautonomici (Schenone et al., 2007; Riva et al., 2011; v. 1° Vol., Cap. 14 Indagini bioptiche in neurologia).

Tabella 3. Possibili criteri di inquadamento delle neuropatie periferiche.

Neuropatologia della lesione	Topografia del danno	Tipo di disturbo
• Neuronopatie - motorie - sensitive - autonomiche • Assonopatie - degenerazione Walleriana - assonopatie distali o *dying back* • Mielinopatie (demielinizzazione segmentale) • Neuropatie interstiziali - infettive - infiammatorie - ischemiche	• Mononeuropatia • Multineuropatia (mononeuropatia multipla) • Polineuropatia • Poliradicoloneuropatia	• Motorio • Sensitivo - Dolore - Parestesie, disestesie - ipo-anestesia • Sensitivo-motorio • Autonomico • Misto

Tabella 4. Classificazione eziopatogenetica delle neuropatie periferiche.

NEUROPATIE EREDITARIE GENETICAMENTE DETERMINATE
Motorie distali
Motorie e sensitive
Sensitive e sensitivo-autonomiche
Associate a degenerazione spinocerebellare
Giganto-assonale
Metaboliche
NEUROPATIE ACQUISITE
NEUROPATIE TRAUMATICHE
Neuropatie compressive
NEUROPATIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI
Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (S. di Guillain Barré, AIDP)
• Poliradicoloneuropatia craniale (FS, Sindrome di Fisher)
• Neuropatia assonale motoria acuta (AMAN)
• Neuropatia assonale motoria e sensitiva acuta (AMSAN)
• Pandisautonomia acuta
Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP)
Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione (MMN)
NEUROPATIE INFETTIVE
Virus: HIV, HCV, VZ
Microrganismi
Difterite
Lebbra
Borreliosi
Tripanosomiasi (m. di Chagas)
NEUROPATIE ASSOCIATE A PATOLOGIA SISTEMICA
Malattie dismetabolico-disendrocrine
• Diabete mellito
• Endocrinopatie
• Epatopatie
• Uremia
• Insufficienza respiratoria cronica
Amiloidosi
• Forme familiari (FAP)
• Forme secondarie
Paraproteinemie
• Crioglobulinemia
• Gammopatie monoclonali
• Macroglobulinemia di Waldenström
• Mieloma multiplo
• Mieloma osteosclerotico e sindrome POEMS
Neoplasie (neuropatie paraneoplastiche)
Emopatie
Sarcoidosi
Vasculopatie
• Vasculiti
• Ischemia monomelica
Terapia intensiva
Trapianti d'organo o di midollo osseo
NEUROPATIE CARENZIALI
Alcoolismo
Malassorbimento ed avitaminosi
NEUROPATIE TOSSICHE
Tossici industriali ed ambientali
Farmaci
NEUROPATIE DA AGENTI FISICI
Elettricità
Radiazioni
NEUROPATIE AD EZIOLOGIA INDETERMINATA

Distribuzione topografica del deficit – Può assumere vari aspetti in rapporto alla sede prossimale o distale del danno.

Mononeuropatia. Indica la lesione tronculare di un singolo nervo. Le cause comprendono traumi meccanici (trazione, schiacciamento, sezione), elettrici o da irradiazione; intrappolamento e compressione del nervo all'interno di un canale osteolegamentoso (neuropatie da intrappolamento); ischemia o più raramente emorragia del nervo; infiltrazione granulomatosa o neoplastica o tumore primitivo del nervo.

Il quadro deficitario varia in rapporto al nervo coinvolto ed alla sede di lesione, che nelle neuropatie traumatiche è più frequente nei punti di particolare esposizione o di passaggio all'interno di canali osteo-fibrosi o attraverso fascie muscolari.

L'elettrofisiologia può dimostrare segni EMG di denervazione confinati ad uno o più muscoli innervati dal nervo leso, ed in corrispondenza del tratto danneggiato, rallentamenti della velocità o blocchi di conduzione con riduzione o scomparsa dei potenziali motori (CMAP) o sensitivi (SNAP).

Le mononeuropatie più frequenti sono quelle traumatiche acute, caratterizzate da neuroaprassia, assonotmesi o neurotmesi (v. 1° Vol., Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP, Nervi periferici), quelle da intrappolamento cronico, favorite da patologie predisponenti come il diabete, l'alcolismo, l'acromegalia, l'ipotroidismo e più raramente l'amiloidosi, ed in ultimo quelle tipiche della neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da compressione (HNPP), insorgenti acutamente nello svolgimento di certe attività, favorite da una diffusa predisposizione latente del SNP.

Multineuropatia o mononeuropatia multipla. Definisce un danno tronculare simultaneo o in tempi successivi di più nervi non contigui, che si manifesta con quadri deficitari sensitivo-motori uni- o bilaterali a distribuzione tronculare inizialmente asimmetrica.

È generalmente identificabile solo nelle fasi iniziali, poiché nel tempo diventa indistinguibile da una polineuropatia. In questo caso solo l'anamnesi può attestare l'esistenza di un pregresso processo lesivo multitronculare. I reperti elettrofisiologici aiutano a chiarire

se si tratta prevalentemente di un'assonopatia, di una mielinopatia o di un danno misto.

Le multineuropatie assonali sono abitualmente causate da vasculiti sistemiche e non-sistemiche, malattie infettive (lebbra, HIV), malattie infiammatorie sistemiche (sarcoidosi) o metaboliche (diabete). Le multineuropatie demielinizzanti caratterizzano l'evouzione della neuropatia ereditaria con aumentata suscettibilità alle paralisi da compressione (HNPP) e la neuropatia motoria multifocale (MMN), a genesi immunomediata.

Molto più rara è la possibilità che una polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica a manifestazione asimmetrica simuli una multineuropatia.

Polineuropatia. Definisce una simultanea sofferenza "lunghezza-dipendente" di molti assoni di molti nervi periferici, che si traduce in un quadro deficitario motorio, sensitivo o misto, eventualmente associato a segni autonomici e solitamente ad evoluzione cronica, distribuito in maniera bilaterale e simmetrica agli arti, specie quelli inferiori, con netta prevalenza distale e margine superiore sfumato.

È la neuropatia più frequente in assoluto e con maggiori probabilità di eludere una diagnosi eziologica. La natura del danno (prevalentemente demielinizzante o assonale o misto) può essere indirettamente desunta dai reperti elettrofisiologici ed accertata tramite biopsia nervosa.

Le cause più comuni sono dismetaboliche (diabete), tossico-carenziali (tossici ambientali, alcolismo, avitaminosi), ereditarie ed infiammatorie autoimmuni.

Poliradicoloneuropatia. Definisce una simultanea sofferenza "lunghezza-dipendente" bilaterale e simmetrica di molti assoni di molte radici e nervi periferici. Simile - ma clinicamente assai più grave di una polineuropatia, coinvolge spesso in maniera acuta i settori prossimali degli arti, il tronco ed il settore craniale, e può essere rivelata solo da specifici reperti liquorali, eventualmente supportati dalle neuroimmagini RM.

NEUROPATIE PERIFERICHE SECONDO L'EZIOLOGIA

NEUROPATIE EREDITARIE

Costituiscono un complesso gruppo di malattie genetiche del SNP abitualmente caratterizzate da un esordio insidioso nelle prime decadi di vita e da un decorso cronico. Il loro inquadramento nosografico, reso difficile dalla loro notevole eterogeneità clinica, neurofisiologica e neuropatologica, è stato rivoluzionato in questi ultimi 15 anni dall'identificazione di numerosi geni responsabili di specifici quadri clinici.

Ciò ha permesso di sostituire la tradizionale distinzione delle neuropatie ereditarie in forme con difetto metabolico noto (neuropatie metaboliche) e forme neurodegenerative (a difetto metabolico ignoto), con una moderna classificazione in tre grandi gruppi in base al fenotipo clinico/neurofisiologico, alle modalità di trasmissione ed alla classe di neuroni prevalentemente colpiti (neuroni motori, sensitivi, autonomici):

1. neuropatie ereditarie motorie distali o DHMN (*Distal Hereditary Motor Neuropathies*);
2. neuropatie motorie e sensitive o HMSN (*Hereditary Motor and Sensory Neuropathies*), globalmente indicate come "malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e neuropatie correlate";
3. neuropatie sensitive ed autonomiche o HSAN (*Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies*).

NEUROPATIE EREDITARIE MOTORIE DISTALI (HMN O DHMN)

Sono caratterizzate da progressiva atrofia muscolare neurogena in assenza di disturbi sensitivi. Di difficile distinzione rispetto alle atrofie muscolari spinali, si dividono in 7 tipi con differenti caratteristiche cliniche e genetiche, a cui si stanno aggiungendo nuove forme recentemente segnalate, ma ancora poco studiate (Tab. 5).

Le dHMN rappresentano un gruppo di neuropatie motorie distali che da un lato assomigliano ad una malattia di Charcot-Marie-Tooth puramente motoria (HSM I-II), dall'altro ad atrofie muscolari spinali con compromissione distale. Il riscontro di un coinvolgimento dell'ATPasi di membrana per il trasporto del Cu^{2+}, essenziale per molte funzioni enzimatiche, in particolare la superossido-dismutasi Ca^{2+}/Zn^{2+}, indica una possibile disregolazione dell'omeostasi del rame, almeno in alcune forme di dHMN (Merner at al., 2011).

NEUROPATIE EREDITARIE MOTORIE E SENSITIVE (HMSN): CMT E NEUROPATIE CORRELATE

Denominate atrofie muscolari peroneali, costituiscono il gruppo più vasto di neuropatie genetiche ad eredità autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X. Rappresentano circa il 90% di tutte le neuropatie ereditarie, con una prevalenza globale negli Stati Uniti di 50:100.000 (0,5%) senza differenze etniche, risultando quindi più comuni della miastenia gravis o della distrofia muscolare di Duchenne (Shy, 2010).

Tabella 5. Classificazione delle neuropatie ereditarie motorie distali (dHMN).

Tipo	Ereditarietà	Locus	Gene	Fenotipo
HMN I	AD	7q34	–	Esordio giovanile
		12q24	*HSPB8* (HSP22)	
HMN II	AD	7Q11	*HSPB1* (HSP27)	Esordio adulto tipico DHMN/CMT2F
HMN II	AD	5Q11	*HSPB3* (HSPL27)	Esordio adulto tipico DHMN/CMT2L
HMN III	AR	11q13	–	Esordio precoce, lenta progressione
HMN IV	AR	11q13	–	Esordio giovanile, coinvolgimento diaframmatico
HMN V	AD	7p15	*GARS*	Esordio agli arti superiori, lenta progressione /CM-T2D
HMN V	AD	11q12	*BSCL2*	Esordio agli arti superiori, +/− spasticità agli arti inferiori
HMN VI	AR	11q13	*IGHMPB2*	Atrofia muscolare spinale con *distress* respiratorio (SMARD1), *distress* respiratorio ad esordio infantile
HMN VII	AD	2q14	–	Esordio adulto, paralisi delle corde vocali
HMN VII	AD	2p13	*DCTN1* (Dinactina1)	Esordio adulto, paralisi delle corde vocali/paralisi facciale
dSMA congenita	AD	12q23-q24	*TRPV4*	Congenita, non progressiva, benigna
ALS4	AD	9q34	*SETX*	Esordio precoce, segni piramidali
HMN-Jerash	AR	9p21.1–p12	–	Esordio giovanile, segni piramidali
dSMA4	AR	1p36.31	*PLEKHG5*	
dSMAX3	X-linked	Xq13-q21	*ATP7A*	
SMA Arti inf.	AD	14q32		Paralisi estremità inferiore
	AR	11p		

ATP7A= ATPasi trasportatore transmembrana di rame tipo P; BSCL2= seipina, reticolo endoplasmatico (lipodistrofia congenita di Berardinelli–Seip); *DCTN1*= dinactina 1; *HSPB8= Heat Shock Protein 8, 22 kDa; HSPB1–HSPB3= Heat Shock Protein 1, 27 kDa; IGHMBP2= Immunoglobulin μ Binding Protein 2; PLEKHG5= Pleckstrin Homology Domain-Containing Protein, Family G, member 5; SETX*= sentaxina. (modificata da Lunn et al., 2009; Merner et al. 2011).

Tabella 6. Classificazione della malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e neuropatie correlate.

Nome	Ereditarietà	Locus	Gene
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	*PMP22* duplicazione
CMT1B	AD	1q23.3	*MPZ*
CMT1C	AD	16p13.13	*LITAF*
CMT1D	AD	10q21.3	*EGR2*
CMT1E	AD	17p12	*PMP22* mutazione puntiforme
CMT1F	AD	8p21.2	*NEFL*
CMT1X	X-*linked* D	Xq13	*GJB1*
HNPP	AD	17p12	*PMP22* delezione
CMT2			
CMT2A2 (allelico a HMSN VI con atrofia ottica)	AD	1p36.22	*MFN2*
CMT2B	AD	3q21.3	*RAB7*
CMT2B1 (allelico a LGMD 1B)	AR	1q212	*LMNA*
CMT2B2	AD	19q13.33	*MED25*
CMT2C (con paralisi delle corde vocali e del diaframma)	AD	12q23-24	*TRPV4*
CMT2D (allelico a SMA5 distale)	AD	7p14.3	*GARS*
CMT2E (allelico a CMT 1F)	AD	8p21.2	*NEFL*
CMT2F	AD	7q11.23	*HSPB1*
CMT2G (può essere allelico a a CMT4H)	AD	12q12-q13.3	Sconosciuto (può essere *FGD4*)
CMT2H	AD	8q13-q23	Sconosciuto (può essere *GDAP1*)

Segue

Continua

CMT2I (allelico a CMT1B)	AD	1q23.3	*MPZ*
CMT2J (allelico a CMT1B)	AD	1q23.3	*MPZ*
CMT2K (allelico a CMT4A)	AD	8q21.11	*GDAP1*
CMT2L (allelico a neuropatia ereditaria motoria distale tipo 2)	AD	12q24.23	*HSPB8*
CMT2M	AD	19p13.2	*DNM2*
CMT2N	AD	16q22.1	*AARS*
CMT2X	X-*linked* D	Xq22.2	*PRPS1*
CMT3 (malattia di Dejerine-Sottas, neuropatia congenita ipomielinizzante)	AD AD AR AR	17p11.2 1q23.3 10q21.3 19q13.2	*PMP22* *MPZ* *EGR2* *PRX*
CMT4 (AR CMT1)			
CMT4A	AR	8q13-21.1	*GDAP1*
CMT4B1	AR	11q23	*MTMR2*
CMT4B2	AR	11p15	*MTMR13*
CMT4C	AR	5q23-33	*SH3TC2*
CMT4D (HMSN-Lom)	AR	8q24	*NDRG1*
CMT4E (neuropatia congenita ipomielinizzante)	AD/AR	1q23.3 10q21.3	*MPZ* *ERG*
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	*PRX*
CMT4G	AR	10q22.2	*HK1*
CMT4H	AR	12q12-q13	*FGD4*
CMT4J	SR	6q21	*FIG4*
DI-CMT			
DI-CMTA	AD	10q24.1-25.1	Sconosciuto
DI-CMTB	AD	19p12-p13.2	*DNM2*
DI-CMTC	AD	1p35	*YARS*

AARS= Alanil-tRNA Sintetasi; AD= autosomico dominante; AR= autosomico recessivo; CMT= Charcot-Marie-Tooth; DI-CMT= *Dominant Intermediate* CMT; *DNM2*= dinamina 2; *ERG2= Early Growth Response-2 protein*; FGD4= *FGD1-related F actin binding protein*; *FIG4= SAC Domain-Containing Inositol Phosphatase* 3; *GARS*= glicil-tRNA sintetasi; *GDAP1= Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein-1; GJB1= Gap Junction Associated Protein B1; HK1*= esochinasi 1; HMSN= neuropatia ereditaria motoria e sensitiva; HNNP= neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da compressione; *HSPB1= Small Heat Shock Protein B1*; *HSPB8= Small Heat Shock Protein B8*; LGMD= distrofia muscolare scapolo-omerale; *LITAF= Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor-Alpha Factor*; *LMNA*= lamina A/C; *MFN2*= mitofusina 2; *MPZ*= proteina mielinica zero; *MTMR2= Myotubularin-Related Protein-2; MTMR13= Myotubularin-Related Protein-13*; *NDRG1= N-Myc Downstream Regulated 1; NEFL= Neurofilament Light Chain; PMP22= Peripheral Myelin Protein-22; PRPS1*= fosforibosio pirofosfato sintetasi 1; *SH3TC2= SH3 Domain and Tetratricopeptide Repeats 2;* SMA= atrofia muscolare spinale; *TRPV4= Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily V, Member 4; YARS*= tirosil-tRNA sintetasi.
(modificata da Amato e Reilly, 2011; vedi anche: www.omim.org/ e www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations/Home/Default.cfm)

Si tratta di neuropatie miste caratterizzate da un deficit periferico distale prevalentemente motorio con ipostenia, ipo-atrofia peroneale ed iporeflessia profonda, associato ad una modesta ipoestesia superficiale e profonda distale caratterizzata soprattutto da ipopallestesia e disequilibrio (Dyck et al., 2005).

Poiché un corretto inquadramento nosografico deve essere funzionale all'utilizzo nella pratica clinica quotidiana e non fine a sé stesso, recentemente è stata proposta la semplice distinzione della CMT in forme demielinizzanti (CMT1) e forme assonali (CMT2) (Schenone e Mancardi, 1999; Barisic et al., 2008).

La distinzione si basa sui reperti neurofisiologici, in accordo alla classica distinzione fra HMSN demielinizzante con VC dei nervi periferici <38 m/sec e HMSN assonale con VC dei nervi periferici >38 m/sec (Harding e Thomas, 1980; Dyck, 1993). Ulteriori suddivisioni all'interno dei due gruppi sono basate sulle modalità di trasmissione ereditaria e sui risultati dei test genetici.

Il ruolo del neurologo nell'approccio ad un soggetto con sospetta neuropatia ereditaria sensitivo-motoria è pertanto quello di rispondere al quesito fondamentale se si tratti di una forma *demielinizzante* o *assonale* e se dalla storia dell'albero genealogico si possono trarre

informazioni sulla modalità di trasmissione familiare, elementi indispensabili per orientare al meglio la successiva diagnosi genetico-molecolare. La classificazione delle numerose forme ereditarie comprese nell'ambito della malattia Charcot-Marie-Tooth (CMT) e neuropatie correlate è riportata nella Tab. 6.

Forme dominanti demielinizzanti

CMT1 – Ad ereditarietà autosomica dominante, comprende le seguenti forme: forma 1A, 1B, 1C, 1D1E e 1F. La 1A è la forma più frequente, associata ad una duplicazione di 1.5 Mb, situata sul cromosoma 17p11.2 (Lupsky et al., 1991), all'interno della quale è contenuto, fra gli altri, il gene della proteina *PMP22* (22 kDa) correlata alla mielina periferica (Matsunami et al., 1992).

La presenza del gene *PMP22* all'interno della regione duplicata e la successiva osservazione che in alcune famiglie lo stesso quadro clinico era sostenuto da mutazioni puntiformi nello stesso gene, hanno indotto a concludere che un'aumentata espressione di *PMP22* causata dalla presenza di tre sue copie nei soggetti affetti sia responsabile della malattia.

CMT1A può anche manifestarsi in maniera sporadica. La maggior parte di tali casi è riferibile alla comparsa di duplicazioni *de novo* nella regione 17p11.2 (Hogendijk et al., 1992).

Sintomatologia. Le diverse forme non differiscono clinicamente fra loro in maniera sostanziale, a parte alcune caratteristiche distintive.

La CMT1A si manifesta abitualmente nella 2°-3° decade di vita, con ipostenia distale a carattere lentamente progressivo; i muscoli più usualmente colpiti sono i tibiali anteriori, gli estensori propri dell'alluce, i gastrocnemi. L'esordio dimostra disturbi della marcia, impacciata ed incerta. Di solito il disturbo iniziale è rappresentato da una difficoltà a correre.

Successivamente l'andatura diventa steppante, le cadute frequenti, ed muscoli distali degli arti inferiori diventano atrofici, realizzando un'atrofia peroneale sempre più marcata rispetto alla coscia.

Gli arti superiori possono essere normali o solo lievemente affetti, sempre con una distribuzione ipostenico-ipotrofica prevalentemente distale. I disturbi sensitivi, consistenti in parestesie, ipoestesia superficiale e profonda, sono abitualmente lievi o del tutto assenti.

Coesistono piede cavo con dita del piede "a martello". Talora esiste ipertrofia dei nervi periferici, che raggiunge proporzioni tali da rendere palpabili i nervi più superficiali (ad es., il nervo retro-auricolare). Nelle forme più gravi può coesistere tremore intenzionale ed attitudinale.

Esami paraclinici. L'elettroneurografia dimostra una VCM ed una VCS diffusamente e gravemente alterate; una VCM < 38 m/sec sui nervi mediano ed ulnare, costituisce il criterio diagnostico fondamentale rispetto alle forme cosiddette assonali di CMT, in cui la VCM è invariabilmente > 38 m/sec. Agli arti inferiori spesso non è registrabile alcun CMAP. Anche la VCS è gravemente alterata e talora non è registrabile alcun SNAP.

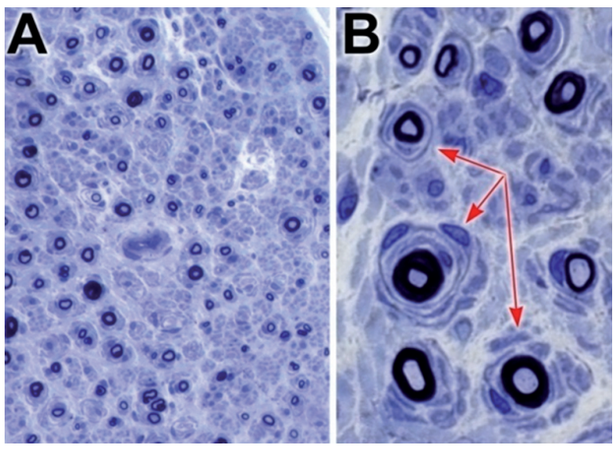


Fig. 2. CMT1A. Marcata ipertrofia delle cellule di Schwann con proliferazione concentrica periassonale a bulbo di cipolla (*onion bulbs*, frecce). Blu di toluidina, A: 200x, B: 400x.

I comuni esami bioumorali e l'esame del liquor sono normali. La biopsia del nervo periferico è di fondamentale valore diagnostico, dimostrando il quadro tipico di una neuropatia ipertrofica caratterizzata da iperplasia del connettivo endonevriale, grave perdita degli assoni mielinizzati con demielinizzazione e rimielinizzazione di quelli superstiti ed iperplasia ed ipertrofia concentrica a bulbo di cipolla delle cellule di Schwann attorno ad assoni dotati di guaina mielinica sottile (*onion bulbs*, Fig. 2). La diagnosi attuale è tuttavia basata sui test genetici, che rendono la biopsia di nervo superflua.

Decorso e prognosi. Il decorso è assai lentamente, progressivo con fasi di stato che durano anche anni. La prognosi *quoad vitam* può esser pertanto considerata ottima e quella *quoad valetudinem* assai favorevole, visto che l'evoluzione verso una forma disabilitante è piuttosto rara. I soggetti affetti da CMT sviluppano neuropatie infiammatorie demielinizzanti acute e croniche con maggiore frequenza rispetto ai soggetti normali.

Terapia. Non è disponibile al momento alcuna terapia veramente efficace, ed anche un recente trial con acido ascorbico ha fornito esito negativo (Pareyson et al., 2011). L'unico trattamento per ora possibile rimane quello riabilitativo (Schenone et al., 2011).

CMT3 (**DSS,** *Dejerine-Sottas Syndrome*) – Classicamente ritenuta ad ereditarietà autosomica recessiva e clinicamente sovvrapponibile ad una forma particolarmente grave di CMT1, in realtà è dominante nella stragrande maggioranza dei casi ed è abitualmente associata a mutazioni puntiformi nei geni per due proteine mieliniche, la PMP22 (CMT3A o DSS A) e la proteina

mielinica zero (MPZ o P-zero) (CMT3B o DSS B) (Barisic et al., 2008).

Recentemente sono stai osservati casi di DSD associati a mutazioni puntiformi del gene *EGR2* (*Early Growth Response Gene*) (DSS-EGR) sul cromosoma 8q23-24 (CMT3C o DSS C) o da mutazione puntiforme di *PRX* che codifica per la periaxina (CMT3D o DSS D) (Barisic et al., 2008).

Sintomatologia. Esordisce tipicamente nella prima o primissima infanzia con ipotonia globale, grave ritardo nello sviluppo motorio, areflessia profonda ed ipertrofia dei nervi periferici, ed evolve in una condizione di grave disabilità, fino all'impossibilità a deambulare.

Esami paraclinici. La VCM è < 12 m/sec su tutti i nervi esaminati e gli SNAP in genere non sono evocabili. Il contenuto proteico del liquor è talvolta aumentato.

La biopsia di nervo surale mostra una gravissima rarefazione degli assoni mielinici con formazione di evidenti bulbi di cipolla, che a differenza della CMT1A, sono costituiti da avvolgimenti della membrana basale delle cellule di Schwann attorno ad assoni mielinizzati o dotati di guaina mielinica molto sottile.

Diagnosi e decorso. Nelle forme sporadiche o autosomiche recessive non sempre è facile una diagnosi differenziale rispetto ad una poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica. Tuttavia, l'evoluzione gravemente invalidante, la grossolana ipertrofia dei nervi periferici, e le indagini genetiche consentono la diagnosi.

***Neuropatia ipomielinizzante congenita (*CH,** *Congenital Hypomyelination)* – Clinicamente e neurofisiologicamente indistinguibile dalla DSS, ne differisce per il reperto neuropatologico di un gravissimo depauperamento degli assoni mielinici presente fin dalla nascita, con scarsa presenza dei bulbi di cipolla distintivi della CMT1A e della DSS. Geneticamente si individuano forme da mutazione puntiforme dei geni *PMP22* e *MPZ*.

Neuropatia tomaculare*[1] *(HNPP, Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies) – A trasmissione autosomica dominante, si manifesta con paralisi transitorie causate da un'aumentata suscettibilità dei nervi periferici al danno da compressione o intrappolamento. Assieme alla plessopatia brachiale ereditaria la neuropatia tomaculare è anche classificata fra le neuropatie ereditarie focali e multifocali. La maggior parte delle famiglie affette è caratterizzata da una delezione di un segmento di 1.5 Mbasi nello stesso *locus* coinvolto nella CMT1A, sul cromosoma 17p11.2 (Chance et al., 1993). È pertanto probabile che questa neuropatia sia patogeneticamente correlata ad una perdita del gene *PMP22* (contenuto all'interno dell'area deleta), ipotesi suffragata anche dal riscontro di una famiglia con una mutazione *frameshift* dello stesso gene (Nicholson et al., 1994) e dalla osservazione che nei nervi periferici di soggetti con HNPP il dosaggio genetico di *PMP22* è ridotto (Schenone et al., 1997).

Sintomatologia. Si manifesta tipicamente nella 2°-3° decade di vita con paralisi periferiche transitorie acute a distribuzione mononeuropatica causate da compressione prolungata di singoli nervi (radiale, ulnare, peroneo, etc.) nei loro tratti maggiormente esposti.

La paralisi non si accompagnano a dolore e regrediscono in maniera solitamente completa nel giro di pochi giorni o di alcune settimane.

Il ripetersi degli episodi paretici, specie se il recupero è incompleto, può comportare nel tempo un quadro di multi- o polineuropatia diffusa. L'assenza di dolore permette di distinguere la paralisi da neuropatia tomaculare da quella della plessopatia brachiale ereditaria, costantemente accompagnata da intensa sintomatologia dolorosa. Quando la sintomatologia è talmente modesta da non essere rilevata dallo stesso soggetto, la malattia può apparentemente esordire come una polineuropatia sensitivo-motoria, anche in età avanzata (Mancardi et al., 1995).

Esami paraclinici. L'elettroneurografia rivela alterazioni della VCS o VCM, una ridotta ampiezza dei CMAP e SNAP ed una loro dispersione temporale, evidenti soprattutto sui nervi affetti, ma talora anche sui tronchi nervosi clinicamente indenni.

La biopsia del n. surale dimostra nel *teasing* la presenza di tipici ispessimenti focali della guaina mielinica con tipico aspetto "a salsicciotto" (Fig. 3, A), accompagnati da rarefazione degli assoni mielinizzati e da

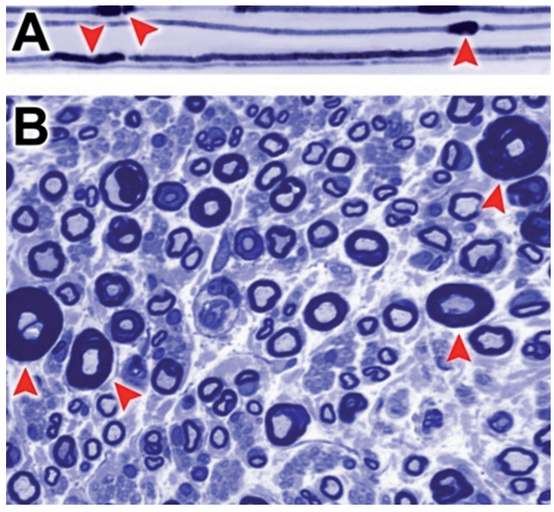


Fig. 3. Neuropatia tomaculare (HNNP). A. Nel *teasing* del n. surale si apprezzano rigonfiamenti focali della guaina mielinica (punte di freccia), che spiegano la natura focale degli abnormi ispessimenti della guaina mielinica osservabili in B nelle sezioni trasversali del nervo (punte di freccia). Blu di toluidina, A: 250x, B: 600x.

[1] Da *tomaculum* (Lat., s.n.: salcicciotto).

occasionali formazioni periassonali a bulbo di cipolla (Fig. 3, B). La diagnosi è geneticamente confermata dalla dimostrazione di una delezione sul cromosoma 17p11.2a.

Forme dominanti assonali

CMT2 – È una forma assonale a trasmissione autosomica dominante assai meno frequente di quella demielinizzante, da cui risulta anche geneticamente distinta, tipicamente caratterizzata dall'esordio nella 3°-4° decade di vita, spesso senza precedenti sintomi neuroperiferici anche di lieve entità. Il 20% circa delle CMT2 sono attribuibili a mutazioni puntiformi nel gene *MFN1(2),* che codifica per la mitofusina, proteina mitocondriale che controlla la fusione e fissione dei mitocondri (Zuchner e Vance, 2006; Reilly, 2007). In una famiglia classificata come CMT2A è stata anche identificata una mutazione puntiforme nel gene *KIF1B*, appartenente alla famiglia delle chinesine (Zhao, 2001).

La mancanza in alcune famiglie di un *linkage* con questo locus ha suggerito l'esistenza di una eterogeneità genetica all'interno della CMT2 ed ha consentito di identificare altre forme legate a mutazioni in geni con funzioni variabili.

Al momento, in base alla genetica molecolare si riconoscono 10 diverse forme di CMT2 (Barisic et al., 2008), fra cui la CMT2B, in cui sono state segnalate mutazioni nel gene *RAB* (3q21.3), che codifica per l'omologa proteina (*RAS-associated GTP-Binding protein*). Recentemente, in una famiglia sarda affetta da CMT2 è stata identificata una mutazione nel gene *MPZ* (CMT2I/J) ed in alcune famiglie provenienti dalla Russia e dal Belgio sono state individuate mutazioni di *CMT2E* (8p21.2), gene per la subunità leggera dei neurofilamenti (Reilly, 2007). Infine mutazioni in geni che codificano per le proteine *chaperon* HSP22 e HSP27 (*Heat Shock Proteins*) sono responsabili sia di CMT2 (F e L), sia di dHMN.

Sintomatologia. È costituita da ipostenia ed ipotrofia muscolare a distribuzione tipicamente distale, di solito localizzate agli arti inferiori e più raramente estese anche agli arti superiori, con tipica incertezza nella marcia e frequenti cadute. I riflessi profondi sono ridotti o assenti e sono presenti malformazioni osteoarticolari, quali piede cavo o dita a martello. I disturbi sensitivi sono spesso assenti e comunque lievi, e rari sono i dolori crampiformi agli arti inferiori. Esistono inoltre alcune varianti caratterizzate da paralisi delle corde vocali (CMT2C), sordità, presenza del segno pupillare di Argyll Robertson (CMT2I/J) per mutazione Thr124Met nel gene per la P Zero ed ipostenia prossimale (CMT2D).

Esami paraclinici. L'EMG evidenzia segni di denervazione, mentre la velocità di conduzione può essere normale o solo lievemente ridotta, costituendo un valido criterio diagnostico differenziale rispetto alla CMT1. L'ampiezza dei CMAP e SNAP è abitualmente ridotta. Gli esami bioumorali e del liquor sono normali. La biopsia nervosa periferica mostra segni assai meno tipici rispetto alla CMT1, consistenti in lieve rarefazione degli assoni mielinici, rare formazioni a bulbo di cipolla ed occasionali raggruppamenti di assoni demielinizzati di piccolo calibro, espressione di rigenerazione assonale.

Decorso, prognosi e terapia. Non differiscono significativamente rispetto alla forma tipo 1.

Forme recessive demielinizzanti

CMT4 o CMT1AR – Queste forme, di cui in base al gene mutato o al *locus* coinvolto si conoscono dieci sottotipi, si caratterizzano per l'ereditarietà autosomica recessiva e per la notevole gravità, correlata ad un notevole sovvertimento morfologico della guaina mielinica (Fig. 4).

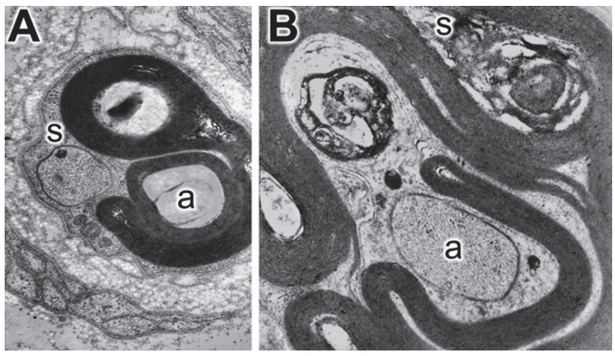


Fig. 4. CMT4B1. Estroflessioni della guaina mielinica nel citoplasma delle cellule di Schwann. a: assone; s: cellula di Schwann. TEM, A: 16.500x, B: 25.000x.

Si tratta di neuropatie ereditarie assai rare, spesso tipiche di particolari gruppi etnici.

La sintomatologia e l'elettrofisiologia sono assimilabili a quelle delle forme AD di CMT1, ma il quadro clinico è di gravità decisamente maggiore, avendo un esordio precoce in età solitamente infantile, ed essendo caratterizzato da grave ipostenia ed ipotrofia distali, malformazioni osteoscheletriche, sordità ed grave rallentamento della velocità di conduzione nervosa.

Forme recessive assonali

CMT2AR – Sono assai rare e in base alla mutazione genetica si distinguono 4 sottotipi. Sul piano clinico sono spesso indistinguibili dalle forme AD, salvo che per una maggiore gravità e precocità di esordio. In taluni casi si associano a segni piramidali (CMT2AR2).

Forma dominante legate al cromosoma X

CMTX – Ad ereditarietà legata al cromosoma X (trasmissione materna, maschi affetti e femmine portatrici, assenza di trasmissione maschio-maschio), è stata rapportata a mutazioni puntiformi nel gene *GJB1* per la connessina (*Gap Junction protein Beta-1,* o CX32), che mappa nella regione Xq13.1 (Bergoffen et al., 1993).

Dal punto di vista clinico è indistinguibile dalla CMT1 classica. L'unica possibile differenza, talora difficile da evidenziare, consiste nella maggiore gravità del deficit neurologico riscontrabile nei maschi, ove la VCM è pari a 10-30 m/s, mentre nelle femmine è 30-50 m/s.

Le alterazioni della conduzione sono talora multifocali e costituite da blocchi della conduzione nervosa. Nella CMTX1 la biopsia nervosa può anche dimostrare l'occorrenza di una sofferenza assonale, dimostrata da *cluster* di piccoli assoni demielinizzati o di calibro ridotto rispetto allo spessore mielinico. La genetica molecolare su campione ematico permette di identificare con precisione le diverse forme di CMT1, rendendo superflua la biopsia di nervo a scopo diagnostico. Le forme di CMT recessive X-linked sono assai più rare.

Forme dominanti intermedie (DI-CMT)

Sono state così perché si presentano con una VCM intermedia fra le forme demielinizzanti (<38 m/s) e le forme assonali (>38 m/s) con valori variabili fra 25 e 45 m/s (Jordanova et al., 2006). Sul piano clinico sono virtualmente indistinguibili dalle forme tipiche di CMT e la gravità varia da moderata a grave (Barisic et al., 2008).

Neuropatie periferiche ereditarie sensitive e sensitivo-autonomiche (HSAN)

Le HSAN (*Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies*) costituiscono un gruppo di neuropatie ereditarie clinicamente e geneticamente eterogenee ed assai meno frequenti delle CMT, causate da una preminente degenerazione dei neuroni ganglionari sensitivi ed autonomici paravertebrali simpatici di piccole dimensioni, caratterizzate da:

1. insensibilità al dolore nocicettivo per grave ipoanestesia termodolorifica, con marcata propensio-

Tabella 7. Classificazione delle neuropatie ereditarie sensitive e autonomiche (HSAN).

HSAN	Trasm.	Gene	Esordio	Sintomatologia principale
I A	AD	*SPTLC1* 9q22.31	2°- 3° decade	Ipo-anestesia termodolorifica, dolore neuropatico (folgorante, urente), acropatia ulcero-mutilante, artropatia neurotrofica
B		3p24-p22	2°- 3° decade	Reflusso gastroesofageo, tosse, ipoacusia bilaterale, dolori lancinanti, alacrimia, deficit erettile
C		*SPTLC2* 14q24.3	1°- 3° decade	Ipo-anestesia globale areflessica, acropatia ulcero-mutilante, anidrosi
D		*ATL1* 14q22.1	2°- 3° decade	Ipo-anestesia globale, dolori folgoranti, iperreflessia profonda, spasticità
E		*DNMT1* 19p13.2	2°- 3° decade	Ipo-anestesia termodolorifica, dolore neuropatico, acropatia ulcero-mutilante sordità, demenza
F		*ATL3* 11q13	1°- 2° decade	Ipo-anestesia globale tatto-termodolorifica, ulcerazioni/fratture
II A	AR	*WINK/HSN2* 12p13.33	1°- 2° decade	Ipo-anestesia globale, areflessia, ipotonia, acropatia ulcero-mutilante ed osteolitica, cheratite sensitiva, anidrosi, spasticità, retinite pigmentosa
B		*FAM134B* 5p15.1	1°- 2° decade	simile ad HSAN II A
C		*KIF1A* 2q37	1° decade	simile ad HSAN II A
D		*SCN9A* 2q24		Ipo-anestesia termodolorifica isolata
III	AR	*IKBKAP* 9q31-q33	nascita 1° decade	Insensibilità congenita al dolore, turbe digestive, vomito, infezioni polmonari *ab ingestis*, iperidrosi, turbe vasomotorie e della termoregolazione, alacrimia, assenza delle papille linguali fungiformi, iporeflessia pupillare, areflessia profonda.
IV	AR	*NTRK1* 1q21-22	1° decade	Insensibilità congenita al dolore, anidrosi, deficit termoregolatorio, lieve ritardo mentale
V	AR	*NGF* 1p p11.2-p13.2	1° decade	Ipo-anestesia dolorifica selettiva, ulcere orali ed acrali, artropatia neurotrofica
VI	AR	*DST* 6p12.1	nascita 1° decade	Ipotonia neonatale, difficoltà respiratorie ed aliementari, ridotto sviluppo psicomotorio, disturbi disautonomici cardiovascolari, alacrimia, cheratite sensitiva, areflessia
VII	AD (?)	*SCN11A* 3p22.2	1° decade	turbe gastrointestinali, iperidrosi, ipo-anestesia dolorifica, ulcere e fratture indolenti, sviluppo motorio rallentato
VIII	AR	*PRDM12* 9q34.12	1° mese	ipo-anestesia dolorifica, ulcere orali, corneali e acrali, infezioni ricorrenti, ipoanidrosi

ne a lesioni spontanee di vario tipo, specie al cavo orale ed all'estremità distale degli arti (ulcerazioni, osteolisi, osteiti, mutilazioni, fratture). Tali lesioni, spesso occorrenti nella prima infanzia e riferibili ad ipo-anestesia dolorifica, vanno distinte da quelle simili ma di tipo autolesionistico spesso comportate dalla *sindrome di Lesch-Nyan*, (v. 2° Vol., Cap. 47 Malattie metaboliche genetiche);
2. dolore neuropatico spontaneo (urente o di tipo folgorante-trafittivo);
3. assenza di deficit motori;
4. deficit autonomici di vario tipo (alacrimia, turbe pupillari, vasomotorie cutanee, della sudorazione, termoregolazione e gastrointestinali).

La classificazione sulla base dell'età d'insorgenza, le modalità di trasmissione ed i predominanti aspetti clinici prevedeva originariamente cinque principali forme di HSAN (I-V, Dick, 1993), fra cui la prima a trasmissione dominante (HSAN I) e le altre a trasmissione recessiva (HSAN II-V), a cui si sono aggiunte altre più rare (inclusa la descrizione di un unico probabile caso X-*linked*, Jestico et al., 1985), riportate assieme alle loro principali caratteristiche cliniche nella Tab. 7 (in accordo a www.omim.org/).

HSAN I – È trasmessa con modalità autosomica dominante, esordisce nella 2°-3° decade di vita ed è causata da mutazioni puntiformi nel gene SPTLC1 (9q31), che codifica per la subunità-1 a catena lunga della serina palmitoil-transferasi (Bejaoui et al., 2001).

La proteina prodotta da questo gene è espressa nei neuroni sensitivi dei gangli dorsali ed ha un ruolo importante nella sintesi degli sfingolipidi e nella regolazione di diverse funzioni cellulari, fra cui i processi di apoptosi (Verpoorten et al., 2006).

Sintomatologia. L'esordio avviene nella 2°-3° decade di vita, manifestandosi con alterazioni sensitive che coinvolgono principalmente la sensibilità termodolorifica, mentre le sensibilità tattile e profonde sono relativamente conservate; spesso coesistono dolori lancinanti. Si possono osservare callosità ed ulcere alla pianta dei piedi a carattere indolente che possono complicarsi (se trascurate) con processi infettivi, eventualmente responsabili di osteomieliti, fratture patologiche e mutilazioni distali (*acropatia ulcero-mutilante*). L'atrofia peroneale o la paraparesi spastica sono rare, i riflessi profondi sono usualmente ridotti o assenti ed i disturbi autonomici generalmente modesti (ridotta sudorazione nelle aree colpite).

Esami paraclinici. L'elettroneurografia mostra una tipica riduzione di ampiezza, fino all'assenza, dei potenziali sensitivi, soprattutto a livello del n. surale, più raramente anche segni EMG di denervazione, alterazioni della VCM ed una riduzione di ampiezza dei CMAP. Gli esami bioumorali e del liquor sono normali.

La biopsia del n. surale evidenzia una grave perdita di assoni mielinici ed amielinici di piccolo calibro, con relativa conservazione degli altri.

Prognosi e terapia. Può anche essere favorevole, purché si abbia cura di evitare la comparsa di ulcere trofiche ai piedi, con l'uso di scarpe comode e morbide e pomate emollienti. I dolori possono essere controllati con amitriptilina (75-100 mg p.o./die), aspirina (300-600 mg p.o./die) e carbamazepina (400-1000 mg p.o./die).

HSAN II – È una grave neuropatia sensitiva ad ereditarietà autosomica recessiva ad esordio nella prima infanzia. Recentemente sono state descritte mutazioni nel gene *HSN2* (12p13.33), il cui prodotto genico sembra svolgere un ruolo nello sviluppo e/o nella sopravvivenza dei neuroni sensitivi o delle cellule di Schwann (Lafreniere et al., 2004).

Esordisce entro la 1°-2° decade di vita con un'ipoanestesia globale areflessica ai quattro arti di entità tale da comportare un elevato rischio di automutilazioni causate dalla perdita delle sensibilità dolorifiche superficiali e profonde (*acropatia ulcero-mutilante*).

Le manifestazioni disautonomiche sono minime, essendo principalmente rappresentate da ipo-anidrosi distale senza altri disturbi, quali ad es. ipotensione ortostatica e disfunzione erettile, tipici delle neuropatie amiloidi. Si possono associare una paraplegia spastica, una retinite pigmentosa ed una cheratite sensitiva.

Esami paraclinici. L'elettroneurografia rivela una gravissima riduzione di ampiezza o assenza del potenziale sensitivo e un evidente rallentamento della velocità di conduzione sensitiva, cui possono raramente associarsi minime alterazioni della conduzione motoria. La biopsia del nervo surale mostra una gravissima rarefazione degli assoni mielinici con relativo risparmio di quelli amielinici, ridotti di numero ma in misura meno importante.

Prognosi. È peggiore rispetto alla forma tipo I, poiché l'insorgenza in età infantile non solo comporta una più lunga durata di malattia ed un maggior rischio di complicazioni, ma rende anche più difficile l'assidua cura della cute.

HSAN III – Nota come sindrome di Riley-Day (1949) o disautonomia familiare, è una neuropatia autosomica recessiva che si manifesta soprattutto in bambini di razza ebrea Ashkenazi, senza prevalenza di sesso. È causata da mutazioni nel gene *IKBKAP* (*Inhibitor of Kappa light polypeptide enhancer in B cells/Kinase-Complex Associated Protein*, 9q31-q33, Houlden et al., 2004).

Sintomatologia. L'esordio si manifesta immediatamente dopo la nascita o nella primissima infanzia con difficoltà nell'alimentazione, vomito, frequenti infezioni polmonari (spesso *ab ingestis*), ed episodi di febbre per alterazioni della termoregolazione. Coesistono xeroftalmia, assenza di papille fungiformi sulla lingua, iperidrosi, iporeflessia pupillare, areflessia profonda, insensibilità al dolore e comparsa di chiazze cutanee eritematose.

Esami paraclinici. Il test all'istamina evidenzia una mancata risposta cutanea al farmaco; il tasso della dopamina-β-idrossilasi è ridotto nel siero, con aumento del suo metabolita nel sangue e nelle urine; il test dei colliri dimostra ipersensibilità pupillare da denervazione per comparsa di risposta miotica alla pilocarpina 0.1% o metacolina 2.5%.

La VCM è spesso normale, ma l'ampiezza degli SNAP è abitualmente ridotta. L'esame bioptico del n. surale evidenzia grave perdita di assoni amielinici.

Rilievi autoptici hanno dimostrato un depauperamento neuronale nei gangli dorsali sensitivi e nei gangli simpatici paravertebrali, una degenerazione dei fasci ascendenti e discendenti del midollo spinale e la presenza di aree di demielinizzazione focale nella formazione reticolare del tronco encefalico.

HSAN IV – Piuttosto rara, ha ereditarietà autosomica recessiva ed è caratterizzata da insensibilità congenita al dolore, anidrosi, deficit termoregolatorio e lieve ritardo mentale, con forza muscolare e riflessi profondi normali.

La biopsia del nervo surale evidenzia una perdita selettiva degli assoni amielinici ed in minor misura degli assoni mielinici di piccolo calibro. Il locus genetico della malattia è stato mappato in corrispondenza del cromosoma 1q21-22. In alcuni soggetti sono state identificate mutazioni puntiformi nel gene gene *NTRK1* (1q21-q22) che codifica per il recettore TRKA ad alta affinità per l'NGF (Ohto, 2004).

HSAN V – Molto rara e descritta per la prima volta da Low et al. nel 1978, è caratterizzata da una selettiva insensibilità al dolore, mentre la sensibilità tattile e termica, la forza muscolare ed i riflessi profondi sono normali. In alcuni soggetti è stata dimostrata una mutazione del gene *NGF* (1p13.2-p11.2), che codifica per la subunità β del NGF (Einarsdottir et al., 2004).

L'ENG fornisce reperti solo apparentemente normali, essendo il contingente amielinico non adeguatamente esplorabile. La biopsia del n. surale evidenzia una selettiva perdita degli assoni amielinici.

Neuropatie associate a degenerazione spinocerebellare

Nella malattia di Friedreich (v. 2° Vol., Cap. 41 Atassie e paraparesi spastiche ereditarie) è costantemente presente un interessamento diffuso del SNP, che si manifesta con ipo-areflessia profonda diffusa, turbe delle sensibilità profonde, mentre le sensibilità superficiali sono usualmente conservate.

Nel 90 % circa dei casi sono presenti dita a martello e piede cavo. L'EMG dimostra tipicamente una ridotta ampiezza o assenza dei potenziali sensitivi con VCM normale o ai limiti della norma.

La biopsia del nervo surale rivela un quadro piuttosto tipico di assottigliamento e modesta perdita degli assoni mielinici di diametro maggiore su base atrofico-degenerativa diffusa. L'esame dei singoli assoni evidenzia notevole demielinizzazione segmentale e rimielinizzazione secondaria all'atrofia assonale (cfr. Dyck et al., 1993).

Neuropatia giganto-assonale

Ad ereditarietà autosomica recessiva (Berg et al., 1972), esordisce in età infantile con ipostenia ed ipotrofia muscolare prevalente agli arti inferiori, ipo-areflessia profonda ed ipoestesia superficiale e profonda.

Successivamente compaiono segni di sofferenza del SNC, quali atrofia ottica, turbe cerebellari e deterioramento mentale. I bambini affetti, in molti casi, mostrano tipiche alterazioni dei capelli che hanno aspetto finemente attorcigliato (*kinky hair*).

La biopsia del nervo surale è patognomonica e dimostra un rigonfiamento degli assoni, occupati da neurofilamenti (Fig. 5).

La malattia è causata da una disfunzione generalizzata dell'organizzazione dei neurofilamenti intermedi, sia nei neuroni che nelle cellule gliali.

Il gene GAN *(Giant Axonal Neuropathy)* responsabile della malattia, mappato sul cromosoma 16q24 (Flanigan et al., 1998) e poi su 16q23.2 (Omim), codifica per l'omologa proteina *gigassonina* ed è soggetto a diverse mutazioni in soggetti affetti da neuropatia giganto-assonale (Bomont et al., 2000; Bruno et al., 2004).

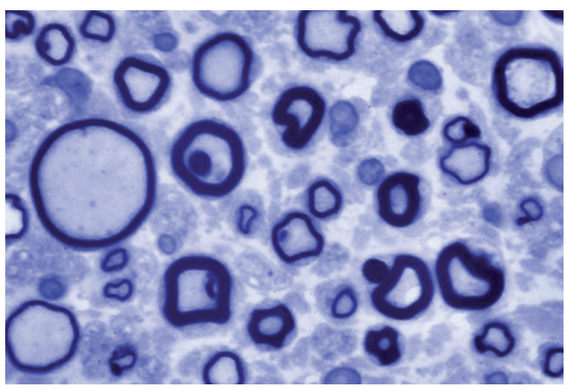


Fig. 5. Neuropatia giganto-assonale. Notare il notevole aumento di calibro di numerosi assoni per accumulo di neurofilamenti. Blu di toluidina, 1.000x.

Tabella 8. Neuropatie in corso di malattie metaboliche ereditarie.

Porfirie	M. di Tangier
M.di Fabry	Abetalipoproteinemia
Leucodistrofia metacromatica	Deficit di glicosilazione delle glicoproteine (CDG)
Leucodistrofia a cellule globoidi	Deficit di cobalamina
Adrenomieloneuropatia	NARP (Neuropatia, Atassia e Retinite pigmentosa)
M. di Refsum (HMSN tipo 4)	

Neuropatie ereditarie metaboliche

Le neuropatie ereditarie metaboliche insorgono nel contesto delle malattie metaboliche geneticamente determinate descritte nel Cap. 47 Malattie metaboliche genetiche di questo 2° Volume, di cui è presentata in questa sede solo un'elencazione (Tab. 8).

NEUROPATIE PERIFERICHE ACQUISITE

Neuropatie Traumatiche da compressione

Definite anche neuropatie da intrappolamento (*entrapment neuropathies*), sono mononeuropatie causate da un danno focale di un tronco nervoso quasi sempre in corrispondenza dei tratti dove decorre lungo doccie ossee, all'interno canali osteoligamentosi o attraverso fascie muscolari ove ogni fattore compressivo acuto, intermittente o cronico tende ad esercitare la sua massima azione.

Poiché ciascun nervo ha una propria ed esclusiva distribuzione anatomica periferica che raggiunge dopo un lungo e spesso accidentato percorso, ogni neuropatia da intrappolamento fa storia a sé, sia sul piano clinico, sia per le opzioni terapeutiche disponibili (Tab. 9).

I meccanismi di danno sono multifattoriali, con assoluta preminenza della deformazione diretta della guaina mielinica e successiva demielinizzazione segmentale, ischemia per compressione dei *vasa nervorum*, edema endonevriale e degenerazione assonale Walleriana. Altri possibili fattori patogenetici sono rappresentati dalla distruzione della barriera sangue-nervo, dal blocco del trasporto assonale e dall'iperplasia connettivale dei canali osteo-fibrosi o delle fascie muscolari che il nervo attraversa (Rempel e Diao, 2004).

Esistono condizioni piuttosto comuni che rendono i nervi periferici particolarmente suscettibili al danno da compressione, come il diabete mellito, un forte calo o aumento ponderale, l'ipotiroidismo, più raramente la sindrome di Guillain-Barré, la neuropatia alcolica, le neuropatie da carenza vitaminica e la neuropatia tomaculare (HNPP *Hereditary Neuropathy with increased liability to Pressure Palsies*).

Le situazioni causali sono numerose e comprendono la prolungata immobilità, le ripetute flesso-estensioni del polso o il prolungato uso della mano in particolari posizioni (s. del tunnel carpale), l'appoggio prolungato dei gomiti su superfici dure o del capo sul braccio durante il sonno (paralisi "del sabato sera" o "*des amants*"[1]), il posizionamento errato di un arto durante interventi chirurgici, l'applicazione di docce gessate o l'uso prolungato di accessori d'abbigliamnto troppo stretti, etc.

Le neuropatie da compressione si manifestano con una sintomatologia sensitiva (parestesie, disestesie, dolore neuropatico, ipo-anestesia nel territorio cutaneo del nervo leso) e motoria (paralisi di uno o più muscoli) in varia combinazione: ad es., la meralgia parestesica, causata da compressione del n. femorocutaneo laterale, si manifesta esclusivamente con intense disestesie cutanee a tipo puntura di spillo o dolore urente nella regione antero-laterale della coscia, mentre la compressione del n. mediano nella s. del tunnel carpale può comportare all'inizio solo sintomi disestesico-algici con ipoestesia alla regione palmare dell'indice o delle prime tre dita della mano, quindi anche deficit dei muscoli dell'eminenza tenar con comparsa di progressiva difficoltà a manipolare gli oggetti.

Il sospetto di una neuropatia da compressione nasce dalla distribuzione dei disturbi nel territorio dei nervi di cui è nota la particolare vulnerabilità, ed è sostenuto dai reperti dell'obiettività neurologica, che solitamente riesce ad escludere le ipotesi alternative di un danno radicolare o plessico. La diagnosi si basa sull'integrazione dei dati obiettivi con i reperti delle neuroimmagini, specie ecografiche e RM, e dell'ENG ed EMG.

Le sindromi da lesione dei singoli tronchi nervosi sono descritte nel 1° Vol., Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP.

NEUROPATIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI

In base alle modalità d'esordio e al decorso si distinguono forme acute, complessivamente comprese nello spettro della sindrome di Guillain-Barré, ed una forma cronica:

1. Sindrome di Guillain-Barré e spettro delle sue varianti cliniche:

[1] Entrambe causate dall'appoggio del capo sul braccio in corrispondenza del n. muscolo-cutaneo o del n. radiale durante il sonno specie in corso di ebbrezza alcolica.

Tabella 9. Preferenziali sedi anatomiche di intrappolamento tronculare dei nervi periferici*.

Arto Superiore e Tronco		Arto Inferiore	
N. Mediano		**N. Ileoinguinale**	Parete addominale
Avambraccio	S.del n. interosseo anteriore S. del m. pronatore quadrato	**N. Cutaneo laterale coscia**	Meralgia parestetica
Polso	S. del tunnel carpale		
N. Ulnare		**N. Femorale**	Ematoma dello psoas Ascesso del ligamento inguinale
Gomito	Epicondilo mediale		
Polso	S. del tunnel cubitale	**N. Otturatorio**	Canale otturatorio
Mano	Canale di Guyon	**N. Sciatico**	Incisura sciatica S. del piriforme Fossa poplitea
N. Radiale		**N. Tibiale**	Malleolo mediale (tibiale posteriore) S. del tunnel tarsale
Braccio	Solco spirale dell'omero (paralisi del sabato sera)	**N. Peroneo comune**	Testa del perone S. del compartimento anteriore
Avambraccio	S. del n. interosseo posteriore S. sensitiva superficiale		
N. Soprascapolare	Incisura soprascapolare	**N. Interdigitale plantare**	Metatarsalgia (s. di Morton)
N. Scapolare dorsale	M. scaleno		
Plesso brachiale inf.	S. dell'*outlet* toracico		
N. Intercostali	Nevralgia intercostale		
* La relativa sintomatologia è descritta nel 1° Vol., Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP.			

- AIDP (*Acute Inflammatory Demyelinating Polineuropathy*);
- Sindrome di Fisher (FS);
- AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*);
- AMSAN (*Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy*);
- Pandisautonomia acuta.

2. Forma cronica o CIDP (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*).

Sindrome di Guillain-Barré

AIDP

Storicamente, si deve a Landry (1859) la prima descrizione clinica di un particolare tipo di "paralisi ascendente acuta" accompagnata da parestesie ed ipoestesia a rapida estensione caudo-craniale ed a prognosi spesso infausta, ed a Duménil (1864) la dimostrazione neuropatologica di una compromissione diffusa dei nervi periferici in soggetti con la stessa sintomatologia. Fu però solo 57 anni dopo l'osservazione di Landry che nel 1916 Guillain, Barré e Strohl riuscirono a dimostrare in due soldati colpiti da una forma analoga ad evoluzione benigna la presenza di specifiche alterazioni del liquor cerebrospinale (iperproteinorrachia con dissociazione albumino-citologica) associate ad alterazioni elettrofisiologiche neuromuscolari (ineccitabilità dei nervi motori con normoeccitabilità idiomuscolare). Questi due elementi permettevano di documentare inoppugnabilmente l'esistenza di un simultaneo coinvolgimento infiammatorio delle radici spinali e dei nervi periferici (cfr. Pearce, 1997).

La sindrome venne successivamente proposta nove anni dopo da Draganesco e Claudion (1927) come "sindrome di Guillain-Barré" senza alcun riferimento a Landry e soprattutto a Strohl, responsabile delle indagini elettrofisiologiche e liquorali, rese possibili dopo l'introduzione della rachicentesi e dell'esame del liquor da parte di Quincke (1891).

L'eponimo a due nomi, tenacemente sostenuto da Guillain ma contestato da chi riteneva ingiusta l'esclusione di quelli di Landry e Strohl, finì per essere diffusamente adottato nell'acronimo GBS[1], usato poi in senso lato sia per la forma demielinizzante più frequente (AIDP), sia per le sue varianti cliniche, accomunate da una stessa patogenesi immunomediata.

Epidemiologia – L'incidenza è pari a 0,6-2-,4:100.000, e l'età d'insorgenza ha un picco principale compreso fra 50-74 anni ed uno secondario fra 15-35 anni, anche se la malattia ma si può manifestare in ogni età.

Anamnesticamente, nel 60% dei casi si riscontra un'infezione gastrointestinale o respiratoria o una malattia infettiva mal definita occorsa 12-14 giorni o alcune settimane prima dell'esordio.

Le infezioni da virus herpetici (CMV, EBV), sono le più frequenti, ma possibili sono anche malattie infettive causate dal virus del morbillo, della parotite, della

[1] Dove per alcuni S fortunatamente si presta ad indicare Strohl, anziché sindrome

varicella zoster, dell'epatite, dell'influenza, del gruppo Coxsackie ed Echo.

Il quadro è spesso preceduto da infezioni batteriche, specie da *Mycoplasma pneumoniae* e soprattutto da *Campylobacter jejuni*, agente responsabile della maggior parte delle gastroenteriti acute, la cui presenza è documentata nel 20-40% dei casi. In particolare, solo alcuni particolari ceppi di *C. jeuni* sarebbero in grado di indurre risposte autoimmuni per fenomeni di mimetismo molecolare, producendo un tipo di enterotossina con particolare tropismo per il ganglioside GM1, il cui complesso si presterebbe a stimolare più facilmente una risposta anti-GM1 sierica (v. 1° Vol., Cap. 27 Neuroimmunologia).

Il 5-10% dei casi può seguire di qualche settimana un intervento chirurgico o una vaccinazione, come accadde nel 1976 in USA, ove una massiccia vaccinazione antinfluenzale di massa (ceppo del virus dell'influenza New Jersey A) fu seguita, nelle settimane immediatamente successive da un aumento significativo dell'incidenza della GBS nella popolazione vaccinata, evento peraltro mai più ripetuto fino ad oggi.

La GBS può infine comparire in soggetti affetti da neoplasie viscerali, linfomi, malattia di Hodgkin, nell'infezione da HIV o in seguito a trapianto di midollo osseo (Wen et al., 1997).

Agenti infettivi molto diversi tra loro o situazioni patologiche differenti sono quindi in grado di scatenare nell'ospite una reazione autoimmune che conduce allo stesso quadro clinico e patologico.

Eziopatogenesi – Esistono prove convincenti che la malattia ha un'origine autoimmune mediata da linfociti T autoreattivi ed anticorpi diretti contro antigeni specifici del SNP.

Innanzi tutto, la neurite autoimmune sperimentale ottenuta mediante immunizzazione con estratti di nervo periferico omologo o con la proteina mielinica P2 si manifesta con un decorso acuto monofasico ed un quadro clinico e morfologico del tutto simile a quelli della GBS umana, che è trasferibile ad animali sani iniettando i linfociti provenienti da quelli affetti.

È inoltre nota l'associazione fra GBS e altre malattie autoimmuni, quali il lupus o la tiroidite di Hashimoto. In coltura i linfociti T dei soggetti affetti da GBS sono attivati da mielina estratta da nervo periferico, diventando capaci di attaccare e distruggere in vitro la guaina mielinica. Il siero di questi malati, inoltre, contiene anticorpi che *in vivo* aderiscono alle guaine mieliniche del nervo periferico, costituiti da IgM ed IgG anti-ganglioside GM1, GD1a, GD1b, Lm1, anti-proteina mielinica periferica P-zero e P2 ed anti-MAG.

Tali anticorpi possono peraltro riscontrarsi anche in soggetti normali o in altre malattie neurologiche.

Si ritiene che nella patogenesi intervengano oltre ai meccanismi autoimmuni cellulo-mediati anche fattori umorali, ma non è ancora chiaro se si tratti dello stesso antigene nei diversi casi. L'ipotesi più comunemente accettata è quella del mimetismo molecolare esistente fra epitopi antigenici dei costituenti lipopolisaccaridici del rivestimento batterico e sequenze analoghe dei gangliosidi della membrana mielinica o assonale; alternativamente, il rilascio di materiale cellulare antigenico causato da un agente infettivo.

Sono state finora identificate numerose e differenti risposte anticorpali verso componenti mielinici o dell'assolemma, alcune delle quali non legano un singolo componente di membrana in maniera isolata, ma due diversi componenti solo se si trovano in stretta contiguità, e questo spiega l'occorrenza in non pochi casi di una variabilità o negatività immunochimica, a meno che non si utilizzino particolari strategie ELISA.

Riguardo alla sequenza di eventi che conducono alla sviluppo della GBS, si pensa che all'esordio della malattia i linfociti T attivati abbiano un ruolo fondamentale nell'aprire la barriera sangue-nervo e permettere agli anticorpi citolesivi di accedere all'endonevrio.

Neuropatologia – Dimostra la presenza di infiltrati infiammatori focalmente e diffusamente distribuiti lungo l'intero SNP ed una marcata demielinizzazione assonale segmentale. Gli infiltrati infiammatori sono

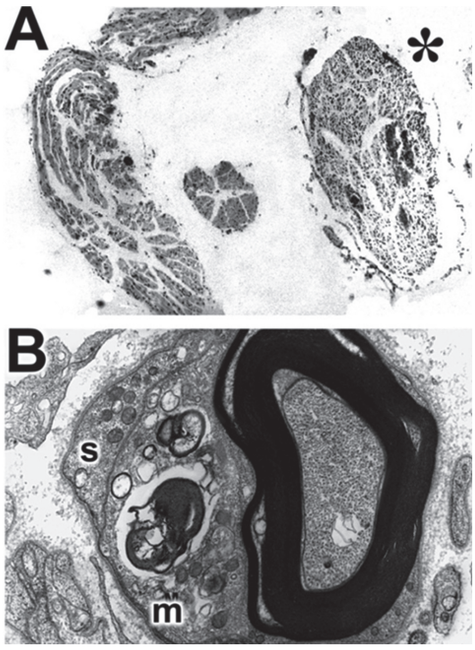


Fig. 6. GBS (AIDP). In A, notare a destra una radice anteriore infiltrata da cellule mononucleate (asterisco) accanto a radici apparentemente indenni (a sinistra), ed in B un macrofago (m) situato tra la cellula di Schwann (s) e la guaina mielinica (nera), in apparente attività fagocitaria. TEM, citrato di piombo ed acetato di uranile. A: 40x, B 16.500x (da: Mancardi G.L.: La Sindrome di Guillain-Barré. Quaderni di neuropatologia, 1987).

costituiti da linfociti attivati, monociti, e cellule macrofagiche localizzati principalmente attorno ai piccoli vasi endonevriali, più raramente peri- ed epinevriali, sia nelle radici spinali che in tutti i tronchi nervosi che da esse prendono origine. Si tratta in genere di focolai infiammatori dispersi, relativamente circoscritti, che possono gravemente coinvolgere alcune radici spinali lasciando apparentemente indenni quelle contigue (Fig. 6, A), e, nei nervi periferici, alcuni vasi endonevriali risparmiando quelli vicini.

Ogni livello del SNP può essere colpito: radici anteriori, radici posteriori, gangli, plessi e nervi periferici anche nelle porzioni più distali. Tuttavia, nella maggior parte dei casi l'infiltrazione predomina nelle radici ventrali se il deficit motorio è particolarmente grave, nelle radici dorsali quando i sintomi sensitivi sono particolarmente evidenti, nei nervi cranici nel caso di una polineuropatia craniale, e nei gangli simpatici paravertebrali quando predomina la sintomatologia disautonomica.

Gli assoni mielinici sono quelli più precocemente danneggiati dai macrofagi che s'insinuano fra cellula di Schwann ed assolemma distruggendo la guaina mielinica (Fig. 6, B). Ad un'iniziale retrazione della guaina mielinica in corrispondenza dei nodi di Ranvier fa seguito la scomparsa del rivestimento mielinico di un intero tratto internodale, che nel *teasing* dei singoli assoni configura il quadro di una tipica demielinizzazione segmentale.

Il *teasing* può anche dimostrare l'occorrenza di un'attiva degenerazione assonale Walleriana nei tratti dove il processo infiammatorio e la demielinizzazione sono più gravi e l'assolemma più esposto.

Nelle forme generalizzate più gravi può coesistere una cromatolisi centrale dei motoneuroni spinali e craniali con evoluzione in apoptosi se la gravità del danno assonale è incompatibile con la loro sopravvivenza .

La biopsia del nervo surale può evidenziare infiltrati infiammatori endonevriali, ma spesso risulta normale o evidenzia alterazioni aspecifiche che non ne giustificano l'effettuazione, salvo quando i dati clinici e paraclinici non permettono di raggiungere una diagnosi di certezza.

Sintomatologia – Esordisce con un'ipostenia che inizia bilateralmente dall'estremità distale degli arti inferiori per estendersi più o meno rapidamente ai distretti prossimali, al tronco ed agli arti superiori secondo la stessa progressione disto-prossimale, fino a configurare una tetraplegia flaccida coinvolgente nel 17-33% dei casi i muscoli intercostali e diaframmatici, situazione d'emergenza che richiede la ventilazione assistita.

Nel 5% dei casi l'ipostenia inizia agli arti superiori o nei settori craniali (muscoli oculomotori, masticatori, facciali, linguali e deglutitori) per estendersi caudalmente al resto del corpo. Il coinvolgimento bilaterale dei muscoli facciali è frequente (50%), a differenza di quello oro-faringeo, presente solo nei malati più gravi. Una paralisi dei muscoli respiratori tale da richiedere la ventilazione assistita si manifesta nel 10-20% dei casi, gravati da un tasso di mortalità dell'1-2%.

I sintomi sensitivi soggettivi, rappresentati da parestesie superficiali e dolore muscolare sono molto frequenti, in contrasto con un deficit sensitivo obiettivo meno importante. Possono coesistere segni disautonomici costituiti da turbe sfinteriche (13% dei casi), tachiaritmia, ipotensione o crisi ipertensive e fenomeni vasoparetici.

Nel 5% dei casi si riscontra anche un papilledema bilaterale riferibile ad una riduzione dell'assorbimento del liquor causato dalla marcata iperproteinorrachia.

Sul piano obiettivo si evidenziano i segni di una diffusa compromissione del SNP, con ipostenia, areflessia profonda ed ipoestesia tattile e profonda generalmente di modesta entità, ed a distanza di 1-2 settimane, presenza di un'incostante ipotrofia muscolare.

Il quadro clinico si completa in due settimane nel 50% dei casi ed in quattro settimane nel 90%, rimane stabile per un periodo di alcuni giorni o settimane e quindi inizia a regredire, permettendo un progressivo recupero della funzione motoria e sensitiva che solitamente si realizza in maniera più o meno completa nel giro di alcuni mesi.

Sindrome di Fisher (FS)

Descritta da Charles Miller Fisher (1956) e diventata nota con l'acronimo MFS o FS[1], è una poliradicoloneuropatia craniale acuta caratterizzata sintomatologicamente dalla triade "oftalmoplegia-atassia-areflessia", prognosi favorevole e recupero in media dopo 10 settimane. Rappresenta il 5% circa di tutte le varianti di GBS. In oltre il 90% dei casi sono presenti anticorpi anti-ganglioside GQ1b.

AMAN (Acute Motor Axonal Neuropathy)

È una variante puramente motoria ed assonale della GBS caratterizzata da paralisi ad evoluzione iperacuta che evolve in insufficienza respiratoria in meno di 7 giorni.

Questa forma, nota anche come "*Chinese paralytic syndrome*" per la sua prevalenza in Cina ed anche in Messico, si presenta in picchi stagionali ed ha prognosi

[1] L'indecisione eponimico/acronimica nasce dal fatto che l'Autore pubblicava soprattutto come C. Miller Fisher, oltre che come M. Fisher nel lavoro citato. Essendo Miller (e varianti) un cognome molto comune in USA, fu probabilmente considerato come cognome quando era solo uno dei due nomi, Charles e Miller *(n.d.e.)*.

peggiore rispetto alla classica forma demielinizzante, anche se il recupero può essere anche rapido.

Elettrofisiologicamente si rilevano segni di grave e precoce danno assonale localizzato in corrispondenza dei nodi di Ranvier, e sul piano bioumorale presenza di anticorpi anti-ganglioside GD1a/GM3.

AMSAN (Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy)

È una variante della GBS caratterizzata da un danno assonale che a differenza della precedente forma puramente motoria (AMAN) coinvolge anche gli assoni sensitivi, manifestandosi con un grave deficit misto sensitivo-motorio ad evoluzione acuta e recupero lento e spesso incompleto.

Pandisautonomia acuta

È una rarissima variante della GBS, caratterizzata da un coinvolgimento autonomico puro causato da anticorpi anti subunità α3 del recettore nACh espresso dai gangli autonomici. Si manifesta con spossatezza, sopore, capogiro, cefalea, difficoltà accomodative, anidrosi, xeroftalmia, xerostomia, disfagia, vomito, costipazione alternata a diarrea, ritenzione vescicale e grave compromissione del controllo pressorio ortostatico. Prognosticamente comporta un tasso di mortalità piuttosto elevato.

Esami paraclinici

Esame del liquor – Nei primi giorni di malattia è normale, ma subito dopo le proteine aumentano notevolmente, fino a raggiungere 4-6 settimane dopo l'esordio anche alcuni grammi/L, mentre il numero delle cellule è normale o solo modestamente aumentato, realizzando una classica dissociazione albumino-citologica. L'iperproteinorrachia è indice di infiammazione poliradicolare, ma può mancare nel 10% circa dei casi. Un aumento moderato della cellularità liquorale indirizza fortemente la diagnosi verso una forma di GBS HIV-correlata. Bande oligoclonali di IgG sono in genere presenti sia nel siero che nel liquor, ma non sono costanti e tendono a scomparire con il tempo.

EMG – Generalmente dimostra una riduzione più o meno marcata dell'attività spontanea e sotto sforzo, reversibile nel tempo ed a significato prognostico favorevole, ma talora rivela segni di denervazione, indice di lesione assonale ed a significato prognostico sfavorevole ai fini del recupero funzionale.

Elettroneurografia – Nella maggior parte dei casi dimostra una riduzione della VCM con aumento delle latenze distali e dell'onda F, che può essere addirittura assente, ed una riduzione di ampiezza dei CMAP distali. Poiché le lesioni sono rappresentate da focolai infiammatori demielinizzanti spazialmente dispersi lungo l'intero decorso dei nervi, non è sempre possibile evidenziare una correlazione fra gravità della compromissione clinica ed il rallentamento della VCM; spesso però si può documentare la presenza di blocchi di conduzione di alto valore diagnostico. In questo caso, il CMAP da stimolazione prossimale risulta ridotto del 20-60% rispetto alla stimolazione distale del nervo peroneo alla testa del perone ed al malleolo esterno, e dei nervi mediano ed ulnare al gomito e polso.

RM – L'esplorazione del tratto lombosacrale può mostrare un'iperintensità in T2 ed un potenziamento dopo contrasto in T1 delle radici spinali, in particolare di quelle ventrali e della causa equina: tali reperti, per quanto di supporto alla diagnosi, non sono però specifici.

Esami bioumorali – Le indagini ematochimiche standard non dimostrano alterazioni particolari, e la ricerca di anticorpi anti-ganglioside o anti-*C. jejeuni* ha un significato diagnostico clinico limitato, poiché la sua eventuale negatività non esclude affatto la diagnosi di GBS. Tuttavia, la ricerca colturale del batterio sulle feci è consigliabile sotto l'aspetto igienico-profilattico.

Diagnosi – Si basa sul riscontro di una poliradicoloneuropatia prevalentemente motoria ed a decorso subacuto che si completa nel giro di 2-4 settimane, tipicamente - anche se non costantemente - associata ad un aumento delle proteine del liquor ed a segni neurofisiologici di sofferenza mielinica o assonale. I criteri diagnostici, stabiliti da Asbury e Cornblath (1990), sono riportati nella Tab. 10.

Decorso e prognosi

Trascorso un periodo di stabilizzazione di 2-4 settimane inizia la fase di recupero, che nell'80% dei casi si completa in 4-6 mesi, ma nel 5% manca completamente, lasciando come conseguenza gravi esiti invalidanti permanenti. La mortalità, nonostante il ricorso alla terapia intensiva, raggiunge il 5%.

La prognosi meno favorevole riguarda i soggetti con grave deficit motorio diffuso a rapida insorgenza associato ad insufficienza respiratoria o senza alcun segno di miglioramento entro tre settimane dalla fine del periodo di stabilizzazione. Nel 3-5% dei casi può manifestarsi una recidiva a distanza di settimane o anni.

Terapia

La terapia della GBS presuppone una scrupolosa e costante osservazione clinica, che comprenda, oltre al monitoraggio delle funzioni motorie e sensitive, anche quello della capacità respiratoria, dell'attività cardiaca e della pressione arteriosa. Qualora si manifesti un aumento della frequenza rrespiratoria con attivazione dei muscoli respiratori accessori ed il conteggio

Tabella 10. Criteri diagnostici per la sindrome di Guillain-Barré.

I. Elementi tassativi per la diagnosi
A. Ipostenia progressiva in più di un arto, fino alla plegia dei 4 arti, tronco, muscoli bulbari, facciali ed oculomotori.
B. Areflessia profonda generalizzata
II. Elementi di forte supporto alla diagnosi
A. clinici
1. progressione: l'ipostenia si sviluppa rapidamente, con nadir nel 50% dei casi in 2 settimane, nell'80% in 3 settimane, >90% in 4 settimane
2. relativa simmetria: talvolta è assoluta, ma solitamente se un arto è colpito, l'altro lo è altrettanto.
3. sintomi e segni sensitivi modesti (parestesie, ipoestesia)
4. coinvolgimento di nervi cranici: paralisi facciale (50%) spesso bilaterale; paralisi linguo-bucco-masticatorio-deglutitoria; oftalmoplegia estrinseca (nel 5% precoce)
5. recupero funzionale: inizia 2-4 settimane dopo la fine del peggioramento, può ritardare di mesi, e si completa nella maggior parte dei casi.
6. disfunzioni autonomiche: tachicardia, aritmie, ipotensione posturale, ipertensione disturbi vasomotori, con fluttuazioni.
7. assenza di febbre all'esordio
8. varianti: in alcuni casi la febbre può essere presente, le turbe sensitive con dolori muscolari ai quattro arti possono essere rilevanti; i sintomi possono peggiorare per più di 4 settimane, possono residuare importanti deficit neurologici, possono essere presenti turbe sfinteriche; occasionalmente coesistono segni di sofferenza del snc (atassia, disartria, segni piramidali, livello sensitivo mal definito).
B. liquorali (tipica dissociazione albumino-citologica)
1. iperproteinorrachia in progressivo aumento già dopo pochi giorni (fino ad 1 g/l)
2. lieve pleiocitosi (<10 mononucleati per mmc)
3. varianti: proteinorrachia normale dopo 1-10 settimane dall'esordio; pleiocitosi < 50 mononucleati per mmc
C. elettrodiagnostici (dopo settimane di malattia): VC rallentata o blocchi di conduzione nell'80%. VC <60% del normale, con latenze distali 3 volte superiori alla norma; rallentamenti prossimali della VC dell'onda F.
III. Elementi di dubbio per la diagnosi
1. Asimmetria persistente e marcata dell'ipostenia/paralisi
2. Disfunzioni vescicali e rettali persistenti
3 Disfunzioni vescicali e rettali all'esordio
4. Pleiocitosi liquorale >50 mononucleati per mmc, o con polimorfonucleati
5. Livello sensitivo ben definito
IV. Elementi che escludono la diagnosi
1. Abuso di esacarboni (n-esano, metil-n-butil-chetone)
2. Alterazioni del metabolismo delle porfirine (iperescrezione di porfobilinogeno ed ac. δ-aminolevulinico)
3. Infezione difterica recente (angina, ferite), con o senza miocardite
4. Intossicazione da piombo (paralisi del nervo radiale o altri segni clinici)
5. Altre patologie diagnosticamente definite (poliomielite, botulismo, neuropatie tossiche, paralisi isteriche) che possono essere confuse con una GBS

espiratorio massimo scenda al di sotto di 20, si rende necessario il trasferimento in Unità di Terapia Intensiva. Il trattamento specifico si basa sulla plasmaferesi e sull'IVIG.

Plasmaferesi – È molto efficace, e se effettuata precocemente, abbrevia il periodo di ricovero, riduce il numero dei giorni in cui è necessario effettuare una respirazione assistita ed anticipa il ritorno ad una deambulazione autonoma, motivo per cui è formalmente indicata (Cortese et al., 2011). Sono necessarie in genere almeno 3-5 sedute nel giro di 7-10 giorni, scambiando circa 3-3,5 litri di plasma per seduta, utilizzando preferenzialmente apparecchiature a flusso continuo. In caso di ricaduta alla sospensione del trattamento, è necessario effettuare un secondo ciclo. Il trattamento non è consigliabile nei soggetti con un marcato coinvolgimento del sistema nervoso autonomo e con gravi turbe del ritmo cardiaco. L'efficacia della plasmaferesi è riferibile alla rimozione dal circolo degli anticorpi patogeni diretti contro antigeni mielinici, delle citochine infiammatorie e dei fattori del complemento.

IVIG – Risulta efficace come la plasmaferesi e si basa sulla somministrazione di IgG alla dose di 0,4 g i.v/kg/die per 5 giorni, accertando previamente che non esistano controindicazioni (deficit di IgA, insufficienza renale, etc.). Il trattamento è in genere ben tollerato, ma è necessario il periodico controllo della funzionalità renale.

Corticosteroidi – Il loro impiego è sconsigliato da studi controllati che ne hanno dìmostrato l'inefficacia, peraltro poco comprensibile in una malattia infiammatoria acuta a genesi autoimmune, anche se il metilprednisolone (500 mg i.v/die per 5 gg) associato all'IVIG ha in passato dimostrato di potenziarne l'efficacia.

Prevenzione delle trombosi venose – è necessaria nelle forme più gravi con immobilità degli arti e del tronco e si basa sull'uso di eparinoidi a basso peso molecolare.

Fisioterapia – è indispensabile, sia sotto forma di mobilizzazione passiva per prevenire l'insorgenza di ulcere da decubito, sia per potenziare recupero motorio nella fase di miglioramento.

Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

Denominata in passato "sindrome di Guillain-Barré cronica", polineuropatia ricorrente sensibile alla terapia steroidea, neurite ipertrofica recidivante, polineuropatia cronica recidivante, la CIDP condivide con la GBS la stessa compromissione radicolare e periferica, la dissociazione albumina-citologica, la prevalente compromissione mielinica e l'origine infiammatoria; se ne differenzia per l'esordio subacuto, il peggioramento dei sintomi per più di due mesi, il decorso recidivante con ricadute e miglioramenti o talvolta lentamente progressivo, la frequente assenza di precedenti episodi infettivi e la buona risposta clinica alla terapia immunologica.

Tutte le età possono essere colpite senza differenze significative fra i due sessi. Generalmente in anamnesi mancano infezioni recenti, e la malattia non dev'essere considerata una cronicizzazione di un episodio acuto di GBS.

Eziopatogenesi – La CIDP è considerata una neuropatia periferica di origine immunomediata, per le somiglianze cliniche e neurofisiologiche con il modello animale di neurite autoimmune sperimentale indotto mediante iniezioni di mielina periferica, per la presenza nei nervi periferici di infiltrati infiammatori formati da linfociti T e macrofagi e per la favorevole risposta alla terapia con corticosteroidi, plasmaferesi, IVIG ed immunosoppressori.

È probabile che intervengano sia meccanismi cellulo-mediati che umorali, ma non è stato ancora identificato l'antigene mielinico verso il quale è diretta la risposta cellulare T, anche se le proteine P2 o P-zero sono possibili candidati. Anticorpi circolanti diretti contro la tubulina, il gangloside GM1, i sulfatidi, o la proteina P-zero sono stati segnalati, ma la loro reale importanza rimane incerta.

Sintomatologia – L'esordio è insidioso o subacuto e il peggioramento si protrae per un periodo superiore alle 8 settimane; possono seguire periodi di remissione spontanea, di mesi o anni, con successive ricadute che tendono ad essere più gravi dell'episodio iniziale.

Il decorso è monofasico con lento peggioramento perdurante oltre 6 mesi nel 15% dei casi, recidivante nel 34%, progressivo a gradini nel 34% e lentamente progressivo nel 15% dei casi (cfr. Dyck et al., 1993).

La compromissione motoria è in genere il sintomo dominante, anche se la coesistenza di ipoestesia spesso configura quadri di poliradicoloneuropatia mista sensitivo-motoria con areflessia profonda.

La compromissione dei nervi cranici, meno frequente rispetto alla GBS, può manifestarsi con diplegia facciale o deficit della masticazione, deglutizione, fonazione ed articolazione della parola.

Talora coesistono un fine tremore posturale di tipo neuropatico, un edema papillare ed un' ipertrofia dei tronchi nervosi periferici (11% dei casi).

La prognosi è molto più grave rispetto all'AIDP: solo il 4% dei malati guarisce, il 60% è in grado di riprendere il lavoro malgrado evidenti esiti neurologici, l'8% è autonomo, ma non è più in grado di riprendere il lavoro, il 28% è confinato a letto o alla sedia a rotelle e l'11% va incontro ad *exitus* per complicanze legate alla malattia. Talvolta si associano segni di compromissione focale del SNC, come succede nei rari casi in cui si osservano anche lesioni demielinizzanti centrali.

Variante asimmetrica della CIDP (forma di Lewis-Sumner). È caratterizzata da una prevalente compromissione sensitiva con distribuzione asimmetrica agli arti superiori. Sul piano neuropatologico è presente una tipica ipertrofia di alcuni fascicoli del n. surale.

Esami paraclinici e diagnosi – L'esplorazione elettrofisiologia dimostra la presenza di rallentamenti della VC in corrispondenza di più tronchi nervosi con riduzione d'ampiezza dei CMAP e SNAP, un aumento di latenza dell'onda F e l'occorrenza di blocchi di conduzione.

L'esame liquorale dimostra un'iperproteinorrachia elevata, spesso > 1 g/L, anche se in alcuni casi il tasso proteico può risultare normale o solo lievemente aumentato, associata a bande oligoclonali talvolta presenti anche nel sangue.

Biopsia del nervo surale. È spesso necessaria per la diagnosi, poiché dimostra la presenza di bulbi di cipolla associati ad infiltrati infiammatori perivascolari endonevriali, più raramente peri o epinevriali, formati da linfociti, cellule mononucleate con citoplasma abbondante, plasmacellule e macrofagi con edema subperinevriale ed endonevriale, elementi deponenti per l'esistenza di un processo cronico di demielinizzazione e rimielinizzazione assonale che può coinvolgere tutti i

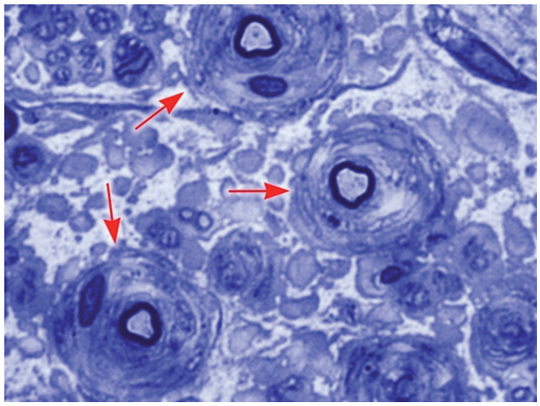


Fig. 7. CIDP. Notare l'ipertrofia e l'iperplasia a bulbo di cipolla delle cellule di Schwann (frecce). Blu di toluidina, 600x.

distretti ma è più accentuato in alcune aree piuttosto che in altre (Fig. 7).

In alcuni casi la proliferazione concentrica delle cellule di Schwann è così marcata da creare un quadro di neuropatia ipertrofica, molto simile, sul piano morfologico, a quello che si osserva nelle neuropatie ereditarie sensitivo-motorie. Non sono rari i segni di sofferenza assonale, dimostrati da una degenerazione Walleriana degli assoni e formazione di *cluster* di piccoli assoni finemente rimielinizzati, espressione di un processo rigenerativo in atto. La dissezione delle singole fibre (*teasing*) evidenzia un prevalente processo di demielinizzazione segmentale o di rimielinizzazione.

Terapia – Si basa sull'uso di corticosteroidi, plasmaferesi ed IVIG.

Corticosteroidi. Il prednisone somministrato inizialmente alla dose di 60-100 mg i.m./die e dopo alcuni giorni scalato a 40-50 mg. p.o./die a giorni alterni è in grado di produrre un miglioramento significativo dopo almeno 1 mese di terapia, che dev'essere protratta almeno per alcuni mesi, e nei casi più resistenti, associata ad immunosoppressori, utilizzando come prima scelta l'azatioprina. La plasmaferesi risulta efficace, ben tollerata e può essere ripetuta nel tempo.

Plasmaferesi. È formalmente indicata da linee guida internazionali (Cortese et al. 2011) utilizzando gli stessi protocolli consigliati per la GBS.

IVIG. La terapia con IgG i.v al dosaggio di 0.4 mg IgG/kg/i.v. die per 5 giorni, eventualmente ripetuto ogni 30-40 giorni risulta molto efficace, anche laddove 2-3 sedute di plasmaferesi non comportano risultati soddisfacenti. La durata del trattamento è variabile in rapporto alla risposta clinica, ed in alcuni casi il trattamento può essere prolungato per molti mesi o addirittura per anni.

Recentemente la FDA USA ha approvato l'esclusivo uso nella CIDP di IgG purificate e virus-inattivate mediante 10%caprilato/cromatografia (IGIV-C, Hughes et al., 2008) perché complessivamente più vantaggiose di quelle purificate mediante solubilizzanti/detergenti (IGIV-SD); inoltre, alcuni studi sperimentali hanno dimostrato la possibilità d'impiego di tali IgG anche per via sottocutanea (Nobile-Orazio et al., 2010).

Molti schemi posologici possono essere utilizzati e spesso l'associazione fra corticosteroidi ed IVIG ha permesso di ottenere risultati eccellenti anche in casi particolarmente gravi.

Neuropatia motoria multifocale (MMN)

È una neuropatia abbastanza rara ma di notevole rilevanza clinica, poiché pur assomigliando clinicamente alle malattie motoneuronali (neuronopatie motorie, neuropatie motorie ereditarie distali, atrofie muscolari spinali ereditarie) se ne differenzia per la possibilità di essere curata con relativo successo (Nobile-Orazio et al., 2010).

L'età di esordio è molto variabile ma solitamente situata in età adulta, più raramente pediatrica. L'ipostenia muscolare ha solitamente un decorso lentamente evolutivo anche per molti anni, distribuendosi in maniera solitamente asimmetrica alle estremità distali degli arti, specie quelli superiori. I riflessi profondi sono ridotti o assenti nelle sedi colpite, ma possono essere normali nei segmenti risparmiati.

La frequente coesistenza di un'evidente atrofia muscolare talvolta associata a fascicolazioni e la mancanza di disturbi delle sensibilità possono rendere il quadro clinico indistinguibile da quello di una sclerosi laterale amiotrofica, nei confronti della quale si rende sempre indispensabile un'accurata diagnosi differenziale.

La VCM può essere in alcuni casi rallentata, ma spesso è normale anche se coesistono tipici blocchi di conduzione, reperto di grande importanza diagnostica da ricercare accuratamente in tutti i casi sospetti. La latenza dell'onda F può inoltre risultare allungata. La VCS è in genere normale.

In molti casi di MMN si riscontra un elevato titolo sierico di anticorpi anti-GM1, analogamente a quanto è stato osservato in corso di AMAN (Nobile Orazio et al., 1990), e ciò suggerisce che il bersaglio di tali anticorpi sia costituito dalla membrana assonale esposta in corrispondenza dei nodi di Ranvier.

La biopsia del nervo surale fornisce reperti solitamente normali, anche se talvolta possono rilevarsi segni generici di sofferenza nervosa anche in assenza di alterazioni cliniche o elettrofisiologiche.

La MMN non risponde alla terapia corticosteroidea o alla plasmaferesi, ma un buon miglioramento clinico si può ottenere con la ciclofosfamide (3 g/m^2/i.v. in dosi frazionate per un periodo di 5 giorni, seguito da un regi-

me di mantenimento per via orale), e con cicli di IVIG ripetuti nel tempo: anche in questo caso valgono le stesse considerazioni precedentemente fatte per la CIDP.

NEUROPATIE INFETTIVE

Sono neuropatie causate dall'azione diretta di batteri o delle loro tossine, e fra esse lebbra, malattia di Lyme e la difterite sono le più frequenti, o da virus opportunistici di sortita nell'infezione da HIV o in corso d'immunosoppressione farmacologica. In Sud America sono frequenti le neuropatie da *Trypanosoma cruzi* (Malattia di Chagas).

Neuropatia da lebbra

La lebbra, o m. di Hansen, è una malattia infettiva granulomatosa cronica della cute, delle mucose del tratto respiratorio superiore e dei nervi periferici causata dal *Mycobacterium leprae*[1].

Epidemiologia – La lebbra è endemicamente diffusa alle regioni tropicali o subtropicali del globo, ove negli ultimi 20 anni sono stati curati 14 milioni di persone, presentando nel 2010 una prevalenza media globale di 3,93:100.000, così distribuita per grandi aree geografiche : Sud-Est asiatico (8,77), Africa (3,53), America Centro-Sud (4,25), Mediterraneo Orientale (0,67), Pacifico Occidentale (0,28) (WHO *Weekly epidemiological record* N° 36, 2011).

Seppur raramente, può riscontrarsi anche in Italia in soggetti provenienti da aree endemiche o in cittadini italiani che hanno soggiornato in aree a rischio.

La malattia ha un periodo d'incubazione che può ampiamente variare da poche settimane (bambino piccolo) fino a 30 anni, in media di 3-10 anni, e si trasmette per via respiratoria o per contatto prolungato con malati contagiosi, con possibilità di contagio anche attraverso armadilli spontaneamente infetti negli Stati meridionali degli USA e nell'America Centro-Sud.

In rapporto alla situazione immune dell'ospite, la lebbra può manifestarsi sotto forma *tubercoloide* paucibacillare, in cui la reazione infiammatoria cellulo-mediata è vigorosa e tende a circoscrivere l'infezione in una o poche sedi, o sotto forma *lepromatosa* multibacillare, in cui le reazioni immuni di difesa sono inefficaci e il micobatterio tende a riprodursi ed a diffondere senza evocare alcuna importante risposta infiammatoria. Molti casi presentano caratteristiche intermedie fra le due forme morbose (forma indeterminata e forme borderline).

Sintomatologia – Il *Mycobacterium leprae* ha particolare tendenza a determinare lesioni cutanee e nervose associate. Nella lebbra tubercoloide un'area cutanea ipopigmentata, chiaramente limitata dalla cute circostante, diventa ipo-anestesica, con perdita della sensibilità termica e dolorifica, configurando una tipica anestesia a "macchia di leopardo".

Per la marcata reazione infiammatoria, più tronchi nervosi adiacenti possono essere coinvolti dal danno flogistico con comparsa di edema e distruzione del tessuto nervoso ed insorgenza di un deficit sensitivo-motorio nel territorio di distribuzione del nervo affetto. Il nervo grande auricolare, l'ulnare, il radiale, il peroneo comune sono frequentemente colpiti. Nella forma lepromatosa avanzata la cute può anche diventare diffusamente ipo-anestesica, con predilezione per le aree a temperatura più bassa, e si manifestano *facies leonina* ed in alcuni casi perforazione del setto nasale.

Il coinvolgimento di più tronchi nervosi simultaneamente o in successione configura il quadro di una multineuropatia, in cui i riflessi profondi sono in genere conservati, a differenza di quanto accade nelle polineuropatie. In casi avanzati si possono osservare mutilazioni distali e ulcere trofiche.

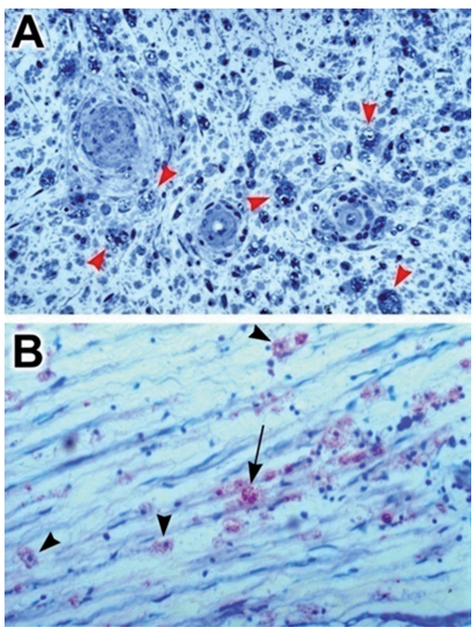


Fig. 8. Neurite lepromatosa. In A notare la rarefazione assonale e l'infiltrazione infiammatoria con presenza di cellule "schiumose" (macrofagi, punte di freccia rosse) , ed in B, la presenza di colonie extracellulari di micobatteri ("globi" color fuchsia, freccia) ed inclusioni intracellulari micobatteriche granuliformi (punte di freccia nere). A: blu di toluidina, x250; B: Ziehl-Neelsen, 250x.

[1] o dal *Mycobacterium lepromatosis* recentemente identificato

Alcuni soggetti possono manifestare all'inizio della terapia reazioni infiammatorie particolarmente intense (*reversal reaction*), caratterizzate da edema acuto che si sviluppa nei nervi periferici colpiti, particolarmente nei tratti di attraversamento di canali osteo-fibrosi, a cui fa rapidamente seguito un quadro deficitario motorio e sensitivo acuto a distribuzione tronculare associato a violento dolore, che richiede un'immediata neurolisi decompressiva per evitare il rischio di grave danno da neurotmesi su base ischemica.

Diagnosi – Si basa sull'esame istologico delle lesioni cutaneo-mucose nelle quali si può evidenziare il micobatterio con la colorazione di Ziehl-Neelsen, e nei casi paucibacillari, sull'effettuazione della ricerca del DNA specifico mediante PCR.

La biopsia del nervo, utile in casi selezionati, nella forma tubercoloide evidenzia un completo sovvertimento della struttura nervosa con presenza di numerosi bacilli, e nella forma lepromatosa una relativa conservazione della morfologia del nervo (Fig. 8).

Terapia – Si basa sull'associazione di dapsone (100 mg p.o./die), clofazimina (50 mg p.o./die) e rifampicina (600 mg p.o./die), prolungata talvolta per anni, fino alla negativizzazione della biopsia cutanea, e sulla pronta decompressione microchirurgica del nervo acutamente infiammato durante una *reversal reaction.*

Neuropatia periferica nell'infezione da HIV

Il SNP è frequentemente interessato nelle infezioni da HIV, sia nelle fasi iniziali che conclamate e tardive della malattia.

Sindrome di Guillain-Barré – Può comparire precocemente nel periodo dell'infezione primaria, quando gli anticorpi anti HIV non sono ancora presenti. Clinicamente è del tutto analoga alla forma idiopatica, ma spesso l'esame del liquor rivela un aumento cellulare, anche 20-30 cellule x mL, oltre all'usuale incremento delle proteine; l'aumento della cellularità in un quadro di sindrome di Guillain-Barré deve sempre far sorgere il sospetto di una possibile infezione da HIV. Il trattamento è basato sulla plamasferesi, che determina in genere un buon recupero funzionale.

Poliradicoloneuropatia demielinizzante cronica – È di non raro riscontro nelle prime fasi della infezione. La terapia si basa sulla plasmasferesi o sull'IVIG, senza ricorso ai corticosteroidi.

Poliradicoloneuropatia lombosacrale da infezione opportunistica – Può essere causata dal citomegalovirus (CMV) e si caratterizza per la perdita di sensibilità in regione sacrale, ritenzione urinaria e paraparesi flaccida a decorso subacuto. In altri casi, il CMV può causare una multineuropatia prevalentemente sensitiva con dolori e disestesie. Il CMV può essere isolato dal liquor o evidenziato nella biopsia di nervo periferico.

Polineuropatia prevalentemente sensitiva – Può comparire circa nel 30% dei casi avanzati di AIDS. Sul piano clinico predominano i dolori e le parestesie e l'elettrofisiologia conferma il prevalente interessamento dei tronchi nervosi sensitivi. Il decorso è in genere progressivo. In ogni soggetto con HIV e con neuropatia sensitiva trattato con farmaci inibitori della trascrittasi inversa va considerata anche la possibilità che si tratti di una neuropatia tossica. La diagnosi differenziale non è ovviamente agevole, anche perché normalmente non è consigliabile sospendere i farmaci antiretrovirali e pertanto si suggerisce di seguire il malato nel tempo per stabilire quanto invalidante è la neuropatia e modificare atteggiamento terapeutico solo in caso di grave sintomatologia sensitivo-dolorosa.

Neuropatie nell'epatite C

Neuropatia in corso di malattia di Lyme

Dopo un periodo di circa quattro settimane dalla prima fase della malattia, possono comparire segni di interessamento del SNP, caratterizzati da neurite craniale, radicolopatia, neuropatia periferica.

Neurite craniale – Frequente è la paralisi periferica del nervo facciale, spesso bilaterale. La paralisi bilaterale del nervo facciale deve essere considerata molto suggestiva della malattia di Lyme, che ne rappresenta, se si esclude la sindrome di Guillain-Barré, la causa più frequente. Più rara la compromissione di altri nervi cranici.

Radicolopatia – I dolori radicolari possono essere localizzati nel territorio sede della puntura dell'insetto o in altre aree, hanno distribuzione radicolare, sono in genere di tipo trafittivo, spesso si associano a disestesie e parestesie, a sintomi motori, come ipostenia e perdita di riflessi profondi. Alcune aree sono più frequentemente interessate, specie la regione cervicale. La distribuzione radicolare, i dolori, una lieve diminuzione della sensibilità nel dermatomero colpito, sono simili a quelli che si osservano nell'herpes zoster, ma l'intensità del dolore è in genere minore.

Neuropatia periferica – Può manifestarsi con una multineuropatia, o con una mononeuropatia o con una plessopatia generalmente brachiale, che può simulare una neurite brachiale.

Recentemente sono state segnalate nel 36% dei casi parestesie e distesie diffuse ai quattro arti, in assenza di deficit motori. Talvolta la sintomatologia tende a cronicizzarsi o ad assumere un decorso reci-

divante. L'elettrofisiologia può dimostrare un rallentamento della VC per prevalente compromissione della componente mielinica, ed il liquor una frequente pleiocitosi.

Neuropatia difterica

È una malattia infettiva delle alte vie aeree causata al *Corynebacterium diphtheriae*, responsabile di danno infiammatorio locale ed attraverso l'esotossina prodotta una demielinizzazione segmentale delle radici e dei tronchi nervosi.

L'esordio è costituito da un'infezione faringea acuta, a cui nel 20% circa dei casi fa seguito dopo alcuni giorni o settimane una paralisi del palato molle, con comparsa di voce nasale e disfagia, ed una paralisi del muscolo ciliare, con perdita dell'accomodazione con conservazione della reattività pupillare alla luce e alla convergenza. Nella difterite cutanea, in genere, la neuropatia interessa i nervi adiacenti alla sede di infezione.

La neuropatia faringea e palatale (IX-X) può essere seguita da una polineuropatia generalizzata sensitivo-motoria. I disturbi sensitivi sono spesso rilevanti e possono esprimersi con la comparsa di una marcata atassia sensitiva. È frequente il riscontro di una cardiomiopatia causata dall'azione lesiva della tossina. Il liquor può mostrare pleiocitosi.

Sul piano neuropatologico si evidenzia una demielinizzazione segmentale dei tronchi nervosi, con notevole rallentamento della VC.

La terapia si basa sugli antibiotici (beta-lattamine o macrolidi) e nei casi acuti ricoverati più gravi, sul cauto uso di siero antitetanico equino (20.000-100.000 U i.v. o i.m.), previo test di sensibilità.

Tripanosomiasi americana (M. di Chagas)

Causata dal protozoo flagellato *Trypanosoma cruzi*, colpisce endemicamente oltre 14 milioni di persone nel Centro-Sud America, manifestandosi inizialmente come forma acuta indeterminata spesso asintomatica che dopo qualche settimana evolve in una forma determinata cronica sintomatica nel 20-40% circa dei casi, che dopo vari anni può comportare lesioni del sistema nervoso autonomo gastro-enterico, con progressiva formazione di megacolon e megaesofago, e nel 10% dei soggetti cronicamente infetti, anche neuropatie sensitivo-motorie, nella cui genesi possono peraltro avere importanza sia i fattori carenziali secondari al malassorbimento sia quelli neurotossici da farmaci (benznidazolo, nifurtimox, etc.).

Neuropatie associate a malattie metaboliche

Neuropatia diabetica

Il diabete mellito è la malattia endocrino-dismetabolica più comune (1-2% della popolazione), caratterizzata da iperglicemia ed importanti alterazioni del metabolismo proteico e lipidico. Micro e macroangiopatia, nefropatia, retinopatia e neuropatia sono le complicanze più frequenti del diabete di lunga durata.

Il diabete mellito idiopatico può manifestarsi in forma tipo I insulino-dipendente, tipica dell età giovanile ed usualmente mediata da autoanticorpi diretti contro le cellule pancreatiche, ed in forma tipo II non insulino-dipendente, più frequente in soggetti adulti ed obesi e ad eziopatogenesi ignota. In entrambe le forme gioca un ruolo fondamentale la predisposizione genetica.

Il coinvolgimento diffuso o multifocale del SNP è un'evenienza molto comune, interessando il 50% circa (10-100%) dei soggetti diabetici (Pop-Busui et al, 2008).

In particolare, in base ai dati anamnestici, all'esame neurologico ed agli esami elettrofisiologici (VC, tests autonomici, valutazione quantitativa delle sensibilità superficiali e profonde) il 15% presenta una neuropatia sintomatica (sintomi di neuropatia e almeno un esame elettrofisiologico alterato); il 35% una neuropatia asintomatica, ma con segni elettrofisiologici o segni obiettivi di neuropatia e solo una quota irrilevante presenta una neuropatia inabilitante, per impossibilità a deambulare a causa di deficit motori o sensitivi, o per grave compromissione del sistema nervoso autonomo.

I diabetici di tipo I sono lievemente più suscettibili a sviluppare una neuropatia periferica rispetto ai diabetici di tipo II, nei quali anche la gravità della neuropatia tende ad essere minore (Jakobsen e Sidenius, 1994).

Tabella 11. Classificazione delle neuropatie diabetiche.

FORME SIMMETRICHE
Polineuropatia sensitiva e sensitivo-motoria
Neuropatia degli assoni sensitivi di piccolo calibro (*small fiber*)
Neuropatia degli assoni sensitivi di grande calibro (*large fiber*)
Neuropatia autonomica
Neuropatia motoria prossimale degli arti inferiori
FORME ASIMMETRICHE
Mononeuropatie craniali
Mononeuropatia agli arti ed al tronco
Neuropatia motoria asimmetrica agli arti inferiori

L'unico fattore di rischio accertato, oltre ad un'iperglicemia scarsamente o non controllata, è la durata della malattia, che correla significativamente con incidenza e gravità della compromissione neuroperiferica. Inoltre, nei diabetici insulino-dipendenti, il sesso maschile e l'ipertensione arteriosa costituiscono ulteriori fattori predisponenti allo sviluppo di una neuropatia diabetica, la cui incidenza è statisticamente associata con la comparsa di retinopatia e nefropatia.

Il diabete può colpire in maniera assai variabile il SNP, manifestandosi con quadri sindromici specifici e distinti. Una classificazione soddisfacente non è agevole, anche in relazione alla frequente coesistenza di forme differenti nello stesso malato. La classificazione più accettata si basa sulla distribuzione e sulle caratteristiche del coinvolgimento neuroperiferico (Tab. 11, semplificata da Bosch e Smith, 2004).

Patogenesi – Esistono diverse ipotesi patogenetiche: dismetabolico-vascolare, immunologica e trofico-carenziale.

Ipotesi vascolare. Si basa sull'esistenza di tipiche alterazioni dei *vasa nervorum* caratterizzate da ispessimento delle pareti, iperplasia endoteliale, restringimento del lume vascolare ed ischemia del nervo. Tale ipotesi è universalmente accettata come causa diretta delle mono-multineuropatie diabetiche e della neuropatia motoria asimmetrica degli arti inferiori.

Ipotesi dismetabolica. Nelle polineuropatie simmetriche rivestono un ruolo importante i fattori metabolici secondari all'iperglicemia, quali l'accumulo di polioli, l'auto-ossidazione del glucosio, la glicosilazione non-enzimatica delle proteine e l'attivazione della proteina kinasi C (Feldmann et al., 1999; Bosch e Smith, 2004; Pop-Busui et al., 2008).

Il ruolo diretto dell'iperglicemia nella patogenesi delle neuropatie è confermato dall'osservazione che la neuropatia dolorosa migliora sensibilmente con un buon controllo glicemico; è stato osservato, inoltre, che il trapianto di pancreas, determinando un migliore controllo metabolico, arresta la progressione della neuropatia.

La teoria dell'accumulo di polioli, quali il sorbitolo, nelle cellule di Schwann ed in quelle endonevriali ed endoteliali si basa sull'osservazione che nell'iperglicemia il glucosio trasportato in eccesso è trasformato dapprima in sorbitolo (aldeide-reduttasi NADPH → $NADP^+$-dipendente) e quindi in fruttosio (sorbitolo-deidrogenasi NAD^+ → NADH-dipendente), e sul fatto che la quantità di sorbitolo accumulata nei vasi periferici correla significativamente con la gravità della neuropatia (Dyck et al., 1988).

In particolare, l'effetto iso-osmotico del sorbitolo in eccesso non comporta l'induzione del normale Na^+-cotrasporto intracellulare di altri osmoliti quali mio-inositolo e taurina necessario per l'omeostasi osmotica della cellula, con conseguente deplezione di questi substrati metabolici essenziali.

La riduzione dei rapporti NADPH: $NADP^+$ e NADH: NAD^+ altera il normale potenziale redox delle cellule ed aumenta la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS, singletti $^{\bullet}O$ ed anioni superossido $^{\bullet}O_2^-$), che ossidano[1] sia le scorte di glutatione ridotto necessarie per neutralizzare la H_2O_2 prodotta in eccesso dalla superossido-dismutasi, sia quelle di NADPH necessarie alla glutatione-reduttasi per riconvertirlo.

Ne deriva un danno mitocondriale con ridotta sintesi di glutatione/ATP e deficit delle pompe ioniche ATP-dipendenti necessarie per il funzionamento e la sopravvivenza cellulare.

Inoltre, il radicale idrossilico $\bullet OH^-$ derivante dall'H_2O_2 in eccesso causa sia un danno di membrana lipoperossidativo, sia un danno di altri costituenti cellulari cruciali, quali acidi nucleici, proteine, aminoacidi ed enzimi, come ad es. la protein-chinasi C, necessaria per la fosforilazione di numerose proteine transmembrana.

A parte, ma non in ultimo, va ricordata la particolare reattività chimica degli aldosi (glucosio) e chetosi (fruttosio) verso gli amino-gruppi laterali proteici che attraverso una serie di derivati carbonilici reattivi[2] porta alla formazione di una serie di addotti proteici (AGE, *Advanced Glication Endproducts* e relativi recettori cellulari RAGE) altamente dannosi per l'integrità dell'endotelio, dell'endonevrio e delle cellule di Schwann.

In ultimo, la concomitante sofferenza endoteliale a sua volta si traduce in una progressiva riduzione della perfusione ematica endonevriale, peggiorata dalla mancanza di nitrossido (NO) per riduzione dell'attività della NO-sintasi endoteliale secondaria alla carenza di NADPH, comportando una progressiva ischemia del nervo.

Nell'insieme questi numerosi fattori dismetabolici intervengono combinatamente nel causare una sofferenza neuroperiferica che tende a sfociare nell'insorgenza di fenomeni apoptotici ed ischemici irreversibili.

Ipotesi immunologica. Si basa sull'osservazione che in alcune forme di neuropatia diabetica, come ad esempio le radicolo-plessopatie lombosacrali asimmetriche, talvolta si osservano infiltrati infiammatori endonevriali (Bosch e Smith, 2004).

Ipotesi trofico-carenziale. La sofferenza selettiva degli assoni mielinici di piccolo calibro appartenenti a neuroni responsivi al NGF (*Nerve Growth Factor*) ha suggerito che la carenza di NGF e di altri fattori neuro-

[1] Direttamente ed attraverso la glutatione-perossidasi

[2] Attraverso la reazione di Maillard e la catena di riarrangiamenti di Amadori fino alla formazione di malon-dialdeide.

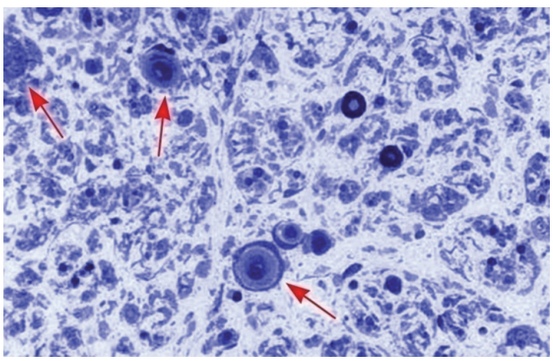


Fig. 9. Neuropatia diabetica. Marcata rarefazione degli assoni mielinici di piccolo calibro ed ispessimento dei vasi endonevriali (frecce).Blu di toluidina, 250x.

trofici possa rivestire un ruolo rilevante nella patogenesi di alcune forme di neuropatia diabetica, anche se finora non ne esistono prove convincenti.

Neuropatologia – Nelle forme di mono-multineuropatie predominano le alterazioni vascolari con iperplasia intimale, restringimento del lume vascolare, ispessimento della parete del vaso per duplicazione della membrana basale e perdita multifocale di assoni demielinizzati (Fig. 9).

Nelle forme simmetriche spesso si osserva una preminente compromissione delle fibre di piccolo calibro, espressione della genesi prevalentemente metabolica.

Forme simmetriche

Neuropatia sensitiva e sensitivo-motoria – Sono le forme più frequenti, e, nell'insieme, possono colpire fino al 50% dei soggetti diabetici, manifestandosi con quadri polineuropatici. In alcuni studi, tuttavia, l'incidenza di neuropatia sensitivo-motoria simmetrica è inferiore e si attesta sul 32% di tutti i diabetici (Fedele et al., 1997).

L'esordio può essere acuto, in soggetti con diabete non ancora diagnosticato o dopo un episodio di coma diabetico, ma più frequentemente è di tipo subacuto.

I sintomi soggettivi sensitivi, consistenti in parestesie a tipo intorpidimento o fasciatura, dolori profondi o brucianti e disestesie dolorose, iniziano tipicamente nei settori distali degli arti inferiori, ove assumono spesso una distribuzione tipica a calza, meno frequentemente agli arti superiori con distribuzione a guanto, e si estendono poi in senso prossimale ai 4 arti, rimanendo nella maggior parte dei casi di modesta entità. Coesiste negli stessi distretti un'ipoestesia superficiale e profonda con ipo-areflessia, soprattutto rotulea e achillea.

L'ipostenia distale simmetrica è usualmente lieve; se marcata ed invalidante, suggerisce la sovrapposizione con altra patologia, quale una poliradicoloneuropatia demielinizzante cronica (CIDP).

In base alla sintomatologia sensitiva, e soprattutto al calibro degli assoni preferenzialmente colpiti, possono configurarsi due forme di polineuropatia sensitiva molto differenti fra loro, rispettivamente da compromissione dei piccoli o dei grandi assoni (Brown e Asbury, 1984; Bosch e Smith, 2004).

Neuropatia da lesione degli assoni sensitivi di piccolo calibro (Aδ-C, *small fiber neuropathy*). Rappresenta probabilmente la più comune polineuropatia dolorosa, che si manifesta con disestesie e dolore neuropatico superficiale e profondo persistente ed a carattere invalidante più marcato alle estremità distali degli arti associato ad ipoestesia superficiale, iperalgesia ed alloestesia. Frequentemente coesiste una neuropatia autonomica, mentre la forza, i riflessi e le sensibilità profonde possono rimanere normali.

Neuropatia indotta dal trattamento. Definisce un quadro sostanzialmente analogo che può insorgere in diabetici scompensati che iniziano una terapia ipoglicemizzante insulinica. Denominata originariamente "neuropatia insulinica" (Caravati, 1933), si sviluppa entro 8 settimane dall'inizio di un trattamento rapidamente correttivo dell'ipoglicemia. Si associa a marcati disturbi autonomici cardiovascolari (ipotensione ortostatica), gastrointestinali (costipazione), genitourinari e sudomotori (ipo-anidrosi) e ad un peggioramento di una concomitante retinopatia diabetica, ma a controllo glicemico raggiunto tende lentamente a regredire, specie nel diabete tipo 1 (Gibbons, 2010).

La prevalenza di neuropatie diabetiche gravi nell'insulinoterapia cronica, incidentalmente, risulta molto bassa (6% circa, Jakobsen e Sidenius, 1994).

Neuropatia da lesione degli assoni sensitivi di grande calibro (Aα-Aβ, *large fiber neuropathy*). È classicamente conosciuta come neuropatia pseudotabetica o pseudotabe dorsale, si manifesta con parestesie non dolorose a distribuzione distale, compromissione delle sensibilità profonde fino alla comparsa di un'atassia sensitiva conclamata ed un'ipo-areflessia profonda diffusa.

Una complicanza particolarmente temibile della neuropatia sensitiva o sensitivo-motoria è la comparsa di ulcere ai piedi (il cosiddetto "piede diabetico").

Si distinguono ulcere acute e croniche. Le prime sono abitualmente dovute ad abrasioni cutanee in aree ipoestesiche e spesso conseguono all'uso di scarpe non adatte. Le seconde sono causate dalla combinazione di deficit sensitivi, motori ed autonomici. Per le une e per le altre si raccomanda ai soggetti diabetici un'attenzione particolare nella cura del piede (vedi terapia).

Neuropatia autonomica – Può comparire come forma a sé stante cronica ed a carattere diffuso, o più frequentemente, in associazione ad una polineuropatia

sensitivo-motoria simmetrica. Un'elevata percentuale di diabetici sviluppa una forma subclinica, dimostrabile soltanto con tests appropriati.

Si manifesta con alterazioni pupillari e della lacrimazione, cardiovascolari (ipotensione ortostatica, tachicardia a riposo), alterazioni vaso- e sudomotorie (anidrosi, vasodilatazione cutanea), disturbi gastrointestinali (costipazione alternata a diarrea) e genitourinari (atonia vescicale, disfunzione eiaculatoria ed erettile).

La compromissione autonomica può anche comportare il mancato riconoscimento dei sintomi che precedono ed accompagnano gli episodi ipoglicemici, essendo così il soggetto esposto al pericolo di incorrere nelle conseguenze di un'ipoglicemia protratta.

Neuropatia motoria prossimale simmetrica – È caratterizzata da progressiva ipostenia dei muscoli del cingolo pelvico e della coscia, colpisce più frequentemente i diabetici scompensati o in età avanzata (> 60 anni) e può essere confusa con una neuropatia infiammatoria demielinizzante acuta e cronica, dalla quale si può distinguere per la minore gravità del quadro clinico ed elettrofisiologico e per l'assenza di blocchi di conduzione.

Forme asimmetriche

Mononeuropatie craniali – Solitamente riguardano un singolo nervo cranico, essendo raro il coinvolgimento di più nervi cranici contemporaneamente. Si manifestano con maggiore frequenza nei malati più anziani, talora in assenza di altri segni di neuropatia periferica, e possono rappresentare il primo sintomo di malattia.

I nervi oculomotori, e specialmente il III paio, sono quelli più frequentemente colpiti; più rara, ma possibile, è la lesione isolata del VII nervo cranico.

La neuropatia dell'oculomotore comune merita un breve richiamo: si caratterizza, infatti, per un coinvolgimento selettivo della muscolatura oculare estrinseca (ptosi, diplopia per paresi del muscolo retto interno), abitualmente con risparmio della muscolatura intrinseca (motilità pupillare conservata).

La lesione del III nervo è solitamente secondaria ad una sofferenza ischemica centrofascicolare in uno speciale tratto di confine fra due territori vascolari diversi con distribuzione prevalentemente subperinevriale dei *vasa nervorum*, ove sono selettivamente colpiti gli assoni destinati ai muscoli oculomotori, senza danno per il contingente assonale parasimpatico destinato all'innervazione oculare intrinseca (Asbury et al., 1970).

Più raramente si tratta di piccoli infarti mesencefalici in corrispondenza dei nuclei deputati all'oculomozione estrinseca (Hopf e Gutmann, 1990).

Mononeuropatie agli arti e al tronco – Indicano un danno tronculare di singoli nervi, più frequentemente l'ulnare, il mediano (usualmente nell'ambito di una sindrome del tunnel carpale), il radiale, gli intercostali, il femorale, il cutaneo laterale della coscia ed il peroneo comune. Talora alcuni nervi sono colpiti simultaneamente o in tempi successivi configurando il quadro di una multineuropatia. Tali forme riconoscono una patogenesi ischemica per occlusione dei *vasa nervorum*. Il quadro clinico ed elettrofisiologico è quello di una mononeuropatia.

Neuropatia motoria asimmetrica agli arti inferiori (Amiotrofia diabetica di Bruns-Garland) – Si manifesta acutamente in soggetti di età > 60 anni affetti da diabete di tipo II, indipendentemente dalla durata di malattia con intenso dolore profondo localizzato unilateralmente ai muscoli del bacino e prossimali della coscia ed alla regione lombare e perineale, associato a paralisi flaccida areflessica degli stessi muscoli, soprattutto il m. quadricipe femorale, ileo-psoas ed otturatorio, seguita da ipotrofia rapidamente ingravescente. Il deficit motorio può peggiorare nel giro di qualche settimana, e successivamente regredire nel giro di mesi o anche anni, talvolta con recupero funzionale soddisfacente.

La rapida insorgenza di questo raro quadro e la distribuzione prossimale ed asimmetrica della paralisi motoria hanno spinto ad ipotesi contrastanti sulla sede del danno, sulla cui patogenesi ischemica peraltro vi è un sostanziale accordo (Donaghy, 1993; Pop-Busui et al., 2008).

L'ipotesi più spesso citata si riferisce ad una radicolopatia o plessopatia lombosacrale ischemica acuta, sulla scorta di una denervazione EMG dei muscoli paravertebrali lombosacrali ed il prevalente interessamento L3-L4.

Una seconda ipotesi è orientata verso una patogenesi ischemica tronculare, in base alla frequente coesistenza di segni di neuropatia generalizzata, quali un'ipo-areflessia profonda correlata a segni elettrofisiologici di compromissione periferica distale. Una terza ipotesi, infine, valorizza la frequente concomitanza di un importante calo ponderale come si osserva nel quadro della cosiddetta neuropatia acuta dolorosa (Archer et al. 1983).

Terapia

Il trattamento è largamente insoddisfacente, non essendo disponibili farmaci specifici e basandosi unicamente sul controllo glicemico; altri fattori importanti sono il controllo del metabolismo lipidico e del peso corporeo. L'efficacia degli inibitori dell'aldoso-reduttasi proposti in passato (sorbinil, tolrestat) non è mai stata convincentemente dimostrata; inoltre, gli effetti indesiderati avversi connessi all'uso di questi farmaci risultano tali da sconsigliarne l'uso.

Il dolore può essere controllato con farmaci antiinfiammatori non steroidei, quali l'acido acetilsalicilico (300-500 mg p.o./die), eventualmente in associazione

con antiepilettici (carbamazepina: 400-1000 mg p.o./die; gabapentin: 600-1200 mg p.o./die) ed amitriptilina (50-100 mg p.o./die).

L'ipotensione ortostatica può giovarsi di misure igienico-sanitarie (dormire con due cuscini sotto la testa, attendere seduti prima di alzarsi in piedi da una posizione supina, uso di calze elastiche), con l'aumento dell'assunzione giornaliera di sale, con la frequente assunzione di acqua per os, ma soprattutto con il fludrocortisone acetato (0,05-0,1 mg p.o./die).

Il rallentato svuotamento gastrico può trarre beneficio da procinetici antidopaminergici (metoclopramide, domperidone) e la diarrea dalla somministrazione di addensanti ed eventualmente antibiotici intestinali. Le ulcere trofiche, particolarmente al piede, vanno prevenute con un'attenta cura della pelle con creme alla vaselina e l'uso di scarpe comode e morbide. L'applicazione topica di capsaicina appare efficace nelle ulcere dolorose.

Recentemente sono state proposte nuove terapie sperimentali basate sull'uso di fattori neurotrofici (NGF), molecole antiossidanti (acido α-lipoico), L-acetilcarnitina ed antagonisti dei recettori NMDA (destrometorfano) ed acidi grassi essenziali (acido γ-linoleico).

Neuropatie in corso di ipoglicemia

La grave e prolungata ipoglicemia occorrente in vari casi di insulinoma può essere responsabile di ipostenia ed ipotrofia muscolare, in parte causate da sofferenza neuroperiferica. In condizioni sperimentali l'insulina può danneggiare i nervi periferici, ma non è chiaro attraverso quali meccanismi la sua aumentata increzione possa agire.

NEUROPATIA UREMICA

Si sviluppa nel 50-60 % dei casi di insufficienza renale, ma l'emodialisi ed il trapianto renale, hanno determinato una notevole riduzione di questa complicanza. La neuropatia uremica, inesplicabilmente più frequente nei maschi rispetto alle femmine, si osserva nell'insufficienza renale di maggiore gravità e durata (Asbury, 2003). Si osservano mononeuropatie e polineuropatie sensitivo-motorie simmetriche.

La mononeuropatia più comune in corso d'insufficienza renale cronica, è la sindrome del tunnel carpale, in relazione all'accumulo di $ß_2$-microglobulina e al conseguente deposito di amiloide nel tessuto connettivo e nei tendini del tunnel carpale.

L'emodialisi non sempre rimuove efficacemente dal circolo la $ß_2$-microglobulina, e ciò può spiegare la possibile comparsa di segni di compromissione periferica negli emodializzati.

Occasionalmente, la sindrome del tunnel carpale può essere causata da una fistola artero-venosa nell'avambraccio e quindi dipendere da danno ischemico.

La polineuropatia uremica è caratterizzata dalla comparsa subacuta o cronica di parestesie, disestesie o dolore talora anche a carattere crampiforme, da una maggior compromissione delle sensibilità profonde rispetto a quelle superficiali, e da ipostenia ed iporeflessia profonda a distribuzione distale e simmetrica.

Assai più di rado si manifesta acutamente con un prevalente disturbo motorio simulando una GBS-AMAN. La diagnosi di neuropatia uremica, comunque, richiede che i valori di *clearance* della creatinina siano <10 ml/min e l'insufficienza renale dati da almeno 4-6 mesi.

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione patologie (diabete mellito, tossici, farmaci, vasculiti o connettiviti, amiloidosi) che associano un danno renale ad una specifica compromissione del SNP. L'elettrofisiologia rivela segni di denervazione all'EMG, rallentamento delle velocità di conduzione motoria e sensitiva, aumento delle latenze distali dei potenziali evocati sensitivi e motori e precoci alterazioni dell'onda F e del riflesso H, quando le velocità di conduzione sono ancora normali. Le proteine liquorali sono aumentate, ma raramente oltre 1g/L.

La biopsia del nervo periferico dimostra un'atrofia con depauperamento assonale e demielinizzazione segmentale secondaria.

La genesi della neuropatia uremica è tuttora sconosciuta. L'ipotesi più probabile è che si accumuli una sostanza tossica, forse anche in relazione ai diversi tipi di dialisi utilizzati. Il trattamento è ovviamente basato sul controllo della funzione renale incluso il trapianto, che rappresenta la terapia migliore per arrestare la progressione della malattia.

NEUROPATIE ENDOCRINE

Ipotiroidismo

Una sindrome del tunnel carpale per compressione mixedematosa del nervo mediano al polso è una complicanza abbastanza frequente, in cui la terapia tiroidea sostitutiva permette di evitare la decompressione microchirurgica.

Più rara la comparsa di una polineuropatia demielinizzante sensitiva con parestesie, dolore muscolare distale, ipoestesia e rallentamento della VCS, in cui la terapia sostitutiva risulta egualmente efficace.

Acromegalia

Può causare una sindrome del tunnel carpale o, più raramente, una polineuropatia sensitivo-motoria, con accentuati disturbi della sensibilità, parestesie ed ipoestesia distale.

Spesso è associato un diabete mellito ma la neuropatia non è di natura dismetabolica, ma riferibile all'edema endonevriale e subperinevriale che causa un danno degli assoni mielinici ed amielinici.

NEUROPATIE IN CORSO DI MALATTIE EPATICHE

L'epatite virale A e B, soprattutto in fase itterica, seppur raramente possono essere aggravate da una poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante acuta (AIDP).

Le epatiti croniche attive B e C comportano invece un rischio più consistente di poli o multineuropatie sensitive o sensitivo-motorie prevalentemente assonali (incidenza dal 7 all'80-90%), solitamente in concomitanza di crioglobulinemia o vasculiti autoimmuni con infiltrati infiammatori epi- endonevriali.

Nella cirrosi epatica cronica, infine, in un'alta percentuale di casi si riscontrano segni elettrofisiologici di neuropatia demielinizzante asintomatica.

Nell'epatite da HVC, l'ipotesi di un danno neuroperiferico direttamente causato dal virus non ha finora avuto conferme convincenti (Tembl et al., 1999).

In presenza di vasculite, il trattamento di questa neuropatia prevede la combinazione di un terapia antivirale (interferon-α) e di corticosteroidi.

NEUROPATIE NELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

Assumono l'aspetto di polineuropatie sensitive o sensitivo-motorie con rallentamento della conduzione nervosa che possono insorgere nel corso di una grave broncopatia cronica ostruttiva con importante dimagrimento e compromissione delle condizioni generali.

Oltre all'ipotesi di una genesi ipossica, vanno quindi considerati anche molti altri fattori causali, disionici, carenziali, tossico-farmacologici (inerenti alle frequenti sovrainfezioni respiratorie e relativi trattamenti antibiotici) e situazionali, specie una ridotta attività motoria con ridotta produzione di neurotrofine.

NEUROPATIE DA AMILOIDOSI

Amiloide è un termine generico inizialmente usato in botanica per definire i depositi intracellulari ialini di amido (*corpora amilacea*), selettivamente colorabili con ac. solforico/iodio, ed a metà '800 adottato da Virchow per descrivere analoghi depositi proteici tissutali di aspetto lardaceo-ceroso quale manifestazione di accompagnamento di patologie infettivo-infiammatorie croniche.

Tali precipitati proteici, moderatamente eosinofili nella colorazione H&E[1], nella colorazione con Rosso Congo presentano una tipica birifrangenza verde in microscopia a luce polarizzata, colore rosso-arancio in UV ed una finissima struttura fibrillare non ramificata spessa circa 10 nm in microscopia elettronica a trasmissione. Le fibrille amiloidi, inoltre, presentano in diffrazione-X un ripiegamento proteico in β-foglietti insolubili, ed all'analisi proteica aminoacidica tramite degradazione di Edman N-terminale, una notevole eterogenicità di composizione, essendo state identificate finora nei campioni umani oltre 25 proteine diverse (senza contarne le numerose varianti), il cui elenco si sta sempre più allungando (cfr. Picken, 2010; Sipe et al., 2010).

L'amiloidosi come malattia è rimasta a lungo una specie di curiosità medica, ma oggi è considerata una grave patologia progressiva da identificare precocemente per prevenire danni tissutali e d'organo irreparabili, anche - o prevalentemente - sul sistema nervoso.

L'inquadramento tradizionale dell'amiloidosi in forme "sistemiche" e "localizzate", o "familiari", "primarie" (cioè primitive o idiopatiche) e "sporadiche" è sostanzialmente derivato dalla mancanza di conoscenze sulle sue varie eziologie. Infatti, la distribuzione del danno tissutale dipende dal momento evolutivo o dal tipo di proteina implicata, le forme "sporadiche" risultano oggi sempre più geneticamente determinate, come quelle familiari, ed a complicare ulteriormente le cose, l'accertamento di mutazioni amiloidogenetiche non esclude affatto che una certa forma di amilodosi non dipenda da una coesistente patologia linfo-plasmacellulare clinicamente silente tranne che per l'abnorme produzione di catene leggere (λ) o pesanti (κ) di IgG[2] o di IgM amiloidogenetiche.

Ciò ha motivato la raccomandazione del *Nomenclature Committee* dell'ISA (*International Society of Amyloidosis*) di adottare una nomenclatura nosografi-

[1] H&E: ematossilina-eosina

[2] λ si riferisce ad una sola delle due catene "esterne" dei due bracci delle IgG legate alle due interne κ più pesanti, a loro volta legate al frammento comune Fc.

ca basata esclusivamente sul tipo di proteina in causa, usando un acronimo dove al prefisso "A" (per Amiloide, solo negli esempi riportati in grassetto) fa seguito l'abbreviazione del nome del precursore proteico solubile destinato a precipitare nei tessuti in forma insolubile, ad esempio: **A**L= amiloide da catene leggere IgG (*Light chain* o λ) ed **A**H= amiloide da catene pesanti IgG (*Heavy chain* o κ), possibili entrambe come forme primarie o secondarie a mieloma, sistemiche o localizzate; **AA**= amiloide da proteine seriche reattive di fase acuta (citochine, interleuchine, TNF-α), secondaria a malattie infiammatorie (ad es. artrite reumatoide, TBC) o familiare (febbre mediterranea familiare), sistemica; **A**TTR= amiloide da transtiretina (TTR), familiare e sistemica; **A**Gel= amiloide da gelsolina (Gel), familiare e sistemica; **A**ApoAI= amiloide da Apolipoproteina AI (ApoAI), familiare e sistemica; **A**β_2M= amiloide da β_2-microglobulina, associata al complesso MHC-I, amiloidosi secondaria ad emodialisi cronica, sistemica; **A**β= amiloide da β-proteina (AβPP, *Amyloid-β Precursor Protein*), associata alla m. di Alzheimer, localizzata; **AP**rP= amiloide da proteina prionica (PrP^{sc}), localizzata (Sipe et al., 2010).

In accordo con quanto sopra, in questa sede saranno descritte le neuropatie causate da forme familiari geneticamente determinate di amiloidosi o FAP ("*Familial Amyloid Polyneuropathies*"), e successivamente le forme causate da accumulo di componenti IgG o IgM neoprodotte nella parte dedicata alle paraproteinemie.

L'accertamento diagnostico bioumorale e bioptico di amiloidosi dovrebbe sempre necessariamente precedere quello genetico, ed essere gestito da esperti del settore. A questo proposito, la biopsia del grasso addominale per la ricerca di depositi amiloidi mediante Rosso Congo è considerata l'indagine diagnostica preliminare, seguita dalle biopsie mirate organo-specifiche, fra cui quella rettale e di nervo periferico.

Neuropatie da amiloidosi ereditarie (FAP)

Comprendono l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), da apoliproteina AI (ApoAI) e da gelsolina (AGel).

Amiloidosi da transtiretina (ATTR) – La maggior parte delle FAP finora note è causata da mutazioni di TTR (18q12.1) codificante per la transtiretina, proteina plasmatica di 56 kDa, sintetizzata prevalentemente nel fegato come polipeptide di 127 aminoacidi e presente in circolo come omotetramero, deputata a trasportare gli ormoni tiroidei (T3-T4) e la proteina legante il retinolo/vit. A (Robbins, 1976).

Sono state finora documentate più di cento diverse mutazioni puntiformi di *TTR*, fra cui 51 associate a compromissione dei nervi periferici di entità variabile (Benson e Kincaid, 2007).

La più frequente di queste mutazioni è la sostituzione di Met/Val in posizione 30 (Val30Met) (Nakazato et al., 1987). Tale mutazione è praticamente l'unica osservata nella cosiddetta "variante portoghese" tipo 1 di Andrade (1952). Fenotipi simili, con mutazione Val30Met sono stati descritti anche in pazienti giapponesi, svedesi e più raramente anche italiani (Ferlini et al., 1988). Più rara è la forma "Rukavina", da mutazione Ser84 o Hist58 nel gene *TTR* (Rukavina et al., 1956).

La biopsia nervosa dimostra un deposito endonevriale di amiloide che, indipendentemente dalla sua natura, si associa ad una degenerazione assonale con depauperamento neuronale nei gangli dorsali e paravertebrali simpatici (Fig. 10).

La precipitazione della *TTR* mutata sotto forma amiloide è riferibile ad una sua capacità di formare tetrametri ed assumere la tipica conformazione β che precede all'autoassemblaggio in protofibrille, quindi in fibrille amiloidi (Hou et al., 2007). In analogia con altri tipi di amiloidosi, la deposizione di ATTR è favorita dall'interazione della TTR mutata con proteine della matrice extracellulare, ed in particolare i glucosaminoglicani di cui è ricco l'endonevrio (Inoue, 1998).

I meccanismi attraverso i quali la deposizione di amiloide danneggia i gangli sensitivi e simpatici ed nervi periferici non sono chiari, anche se sono stati ipotizzati sia meccanismi neurotossici Ca^{2+}-mediati, con stress del reticolo endoplasmatico, danno mitocondriale, attivazione di caspasi ed induzione di apoptosi (Teixeira et al., 2006), sia meccanismi ischemici, secondari ad infiltrazione ed occlusione dei *vasa nervorum* con formazione di edema endonevriale citotossico.

Sintomatologia. I sintomi esordiscono in maniera insidiosa nella 3°-4° decade di vita e si manifestano con ipoestesia termodolorifica, parestesie e dolori lancinanti soprattutto agli arti inferiori, e imponenti turbe autonomiche, che rappresentano sicuramente l'elemento maggiormente invalidante, costituite da disfunzione erettile, grave ipotensione ortostatica, tur-

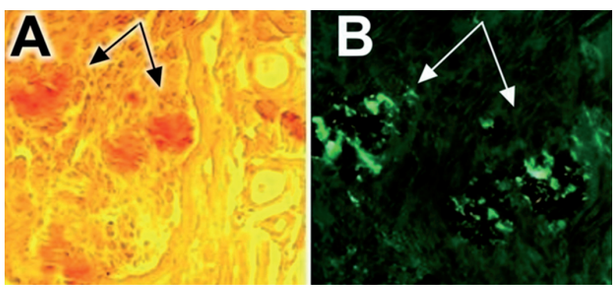


Fig. 10. Neuropatia da amiloidosi familiare da transtiretina (AATR). Notare in A accumuli di amiloide colorati con il Rosso Congo (frecce nere), che in luce polarizzata appaiono verdi e birifrangenti (B, frecce bianche). A-B: Rosso Congo, 250x.

be delle funzioni sfinteriche con importante diarrea o stipsi ostinata, incontinenza urinaria, anidrosi distale ri e turbe della motilità pupillare.

L'ipoestesia progredisce in senso prossimale verso il tronco e gli arti superiori e tende con il tempo ad interessare tutte le modalità sensitive superficiali. In fase tardiva compaiono ipostenia ed ipotrofia muscolare ai quattro arti. Tipicamente l'amiloide si deposita anche nel corpo vitreo ed in organi interni (cuore e reni), risultando perciò potenzialmente fatale. La malattia è progressiva e conduce all'exitus in 10-15 anni per scompenso cardiaco o insufficienza renale.

La forma "Rukavina" si differenzia dalla precedente per lo sviluppo nella 4°-5° decade di vita di una sindrome del tunnel carpale lentamente ingravescente per progressiva deposizione di amiloide nei tessuti muscolo-tendinei. Complicazioni tardive sono i segni di sofferenza diffusa del SNP e la comparsa di opacità vitreali, mentre sono assenti le turbe autonomiche e la patologia viscerale.

Esami paraclinici. L'ENG evidenzia un'assonopatia distale, prevalentemente sensitiva, con riduzione di ampiezza o assenza dei potenziali sensitivi (SNAP) e normalità o minime alterazioni della velocità di conduzione motoria e dei potenziali motori (CMAP).

Talora sono presenti segni di denervazione all'EMG. Il 90% dei casi presenta anormalità elettrocardiografiche, con bassa ampiezza dei complessi QRS e turbe della conduzione atrio-ventricolare.

La biopsia del nervo surale, fondamentale per la diagnosi, evidenzia chiari depositi di sostanza amiloide a sede extracellulare, talora perivascolare (Fig. 10), e un quadro pressoché patognomonico di selettiva perdita degli assoni amielinici e mielinici di piccolo calibro. L'immunoistochimica e l'immuno-TEM permettono di distinguere fra depositi di amiloide acquisiti (da catene λ o κ) e familiari (da TTR) mediante marcatura con anticorpi diretti contro le rispettive frazioni proteiche.

Il sequenziamento diretto del gene per la TTR, effettuabile solo in centri specializzati, offre un valido supporto diagnostico nelle forme di FAP.

Terapia. Fino a poco tempo fa, l'unico trattamento specifico disponibile era il trapianto di fegato per normalizzare la produzione e il metbolismo epatico della transtiretina. Dal 1990 a oggi, più di 1200 malati sono stati sottoposti a trapianto, con sopravvivenza dell'80% a 5 anni e con una stabilizzazione del quadro clinico soprattutto nei soggetti con mutazione Val30Met e in quelli trattati con maggiore precocità (Benson e Kincaid, 2007), mentre In molte altre mutazioni la malattia è progredita nonostante il trapianto epatico.

Esistono attualmente due nuovi farmaci da usare in fase 1 e 1-2 capaci di contrastare l'evoluzione peggiorativa della ATTR ereditaria: Tafamidis (fase 1), che si lega alla TTR e ne impedisce il *misfolding* e la precipitazione, e Patisiran (fase 1-2), iRNA interferente che ne inibisce la sintesi epatica. Terapie di supporto sono costituite da farmaci contro il dolore neuropatico e le turbe autonomiche (ipotensione ortostatica e diarrea).

Amiloidosi da apoliproteina AI (ApoAI) – Dodici diverse mutazioni nel gene *ApoA1* sono state associate con amiloidosi sistemica (Benson e Kincaid, 2007). Tuttavia, solo la sostituzione arginina per glicina (Gly26Arg) è responsabile di una neuropatia periferica.

È anche conosciuta come forma di Van Allen dal nome del primo autore che la descrisse in una famiglia dello Iowa (Van Allen, 1969). Si tratta di una forma autosomica dominante le cui manifestazioni cliniche sono sovrapponibili a quelle della amiloidosi da TTR, tranne che per una precoce insufficienza renale ed un'elevata incidenza di ulcera duodenale. Anche in questa forma è stato tentato il trapianto di fegato, ma con una percentuale di successi inferiore alla forma da TTR.

Amiloidosi da Gelsolina (AGel) – Questa variante, dapprima descritta in Finlandia e quindi negli Stati Uniti e in Danimarca, è causata da mutazioni puntiformi con sostituzione Asp187Asn nel gene che codifica per la gelsolina. Esordisce nella 3° decade con opacità corneali seguite dopo alcuni anni da neuropatie craniali lentamente ingravescenti, in particolare del VII nervo con insorgenza di diplegia facciale, associate ad una polineuropatia periferica di modesta entità distribuita ai quattro arti.

Amiloidosi da Proteina Prionica – Recentemente è stata descritta in varie famiglie una neuropatia sensitiva e autonomica a trasmissione autosomica dominante ad esordio nella terza decade ed evoluzione cronica, associata ad amiloidosi sistemica APrP, causata da una forma troncata della proteina prionica PrP (mutazione *PRNP* Y163X), che a differenza di altre forme patogene (PrP^{SC}), inoculata nel topo non provoca malattia prionica (Mead et al., 2013, Mead e Reilly, 2015).

La sintomatologia è caratterizzata da turbe gastrointestinali (turbe della peristalsi gastrointestinale, diarrea, calo ponderale), uro-genitali (ritenzione urinaria, deficit erettile), ipotensione posturale e termoipoestesia distale predominante all'estremità degli arti inferiori, correlata a reperti ENG deponenti per una polineuropatia sensitiva lunghezza-dipendente con minimo coinvolgimento motorio; nelle fasi avanzate (verso la 4°-5°decade) si manifesta anche un progressivo decadimento cognitivo, correlato ad una disseminata deposizione encefalica di APrP associata a degenerazione neurofibrillare tau-positiva.

Neuropatie da amiloidosi AL (primaria)

È causata dal deposito di catene leggere λ ed immunoglobuline non riferibile a cause apparenti e per tale

motivo considerata "primaria", termine improprio ancor oggi diffusamente usato. L'età media, al momento della diagnosi, è di 64 anni, con prevalenza nei maschi, e nel 17% dei soggetti causa una polineuropatia prevalentemente sensitiva associata a gravi segni autonomici, macroglossia, epato-splenomegalia e sindrome nefrosica.

La diagnosi si basa sul riscontro di depositi di amiloide da catene leggere λ nel nervo periferico o anche nella mucosa rettale, documentabile attraverso una biopsia. Inoltre, la biopsia del n. surale mostra i segni di una sofferenza assonale con selettiva perdita degli assoni mielinici di piccolo calibro ed amielinici.

L'amiloidosi AL dev'essere differenziata dall'amiloidosi secondaria a malattie infiammatorie croniche o AA, causata da proteine sieriche infiammatorie (v. sopra).

NEUROPATIE IN CORSO DI PARAPROTEINEMIE

Le paraproteinemie sono malattie caratterizzate da un'abnorme produzione, da parte di un singolo clone di plasmacellule, di grandi quantità di un'unica immunoglobulina o di suoi costituenti, che si evidenzia in genere con un picco monoclonale all'elettroforesi del siero e delle urine.

La compromissione del SNP rappresenta spesso un aspetto clinico rilevante. Frequentemente la neuropatia precede la comparsa dei sintomi dovuti alla malattia di base. Considerando le polineuropatie di origine non determinata, un'accurata ricerca permette di evidenziare nel 10% circa dei casi l'esistenza di una paraproteinemia (Kelly et al., 1981).

Mieloma multiplo

La neuropatia periferica in corso di mieloma si manifesta con differenti quadri clinici e non è uniforme sul piano neuropatologico, per cui è molto probabile l'intervento di diversi fattori eziologici e differenti meccanismi patogenetici. Anche se il 19% circa dei casi di mieloma multiplo si complica con un'amiloidosi diffusa, raramente la neuropatia in corso di mieloma multiplo è riferibile ad amiloidosi. Tale evenienza, anche se infrequente, è comunque possibile, e dev'essere ricercata accuratamente specie nei mielomi con produzione abnorme di catene leggere, considerato che la neuropatia amiloide è assai meno sensibile al trattamento terapeutico convenzionale e la prognosi è peggiore.

In analogia a quanto riportato nella gammopatia monoclonale benigna IgM, è possibile che l'immunoglobulina abnorme prodotta dal clone di plasmacellule abbia un'attività anticorpale diretta contro un antigene del nervo periferico. Tale ipotesi è avvalorata dalla neuropatia periferica sperimentale animale causata dall'iniezione dell'Ig monoclonale umana purificata da soggetti con polineuropatia mielomatosa, e dal saltuario riscontro in immunofluorescenza indiretta sulle sezioni bioptiche di una fissazione di IgM all'endonevrio o alle guaine mieliniche.

D'altra parte, la presenza di IgG o IgM nel nervo periferico può semplicemente rappresentare una diffusione passiva delle paroproteine in tratti danneggiati, anziché una reazione immune.

La neuropatie in corso di mieloma sono per la maggior parte prevalentemente assonali e senza infiltrati plasmacellulari come quelle che si osservano in corso di carcinoma viscerale, ed è probabile che dipendano anche da fattori carenziali, tossici o metabolici.

Il mieloma multiplo è caratterizzato da una proliferazione di plasmacellule neoplastiche derivate da un unico clone cellulare che produce un'immunoglobulina monoclonale, in più della metà dei casi IgG, ed in un quarto IgA, mentre più rare sono le paraproteinemie IgD, IgM o IgE. L'abnorme produzione dei vari costituenti immunoglobulinici spesso comporta un eccesso di catene leggere λ libere, che a causa del loro minor peso molecolare sono concentrate dai reni ed escrete nelle urine ove elettroforeticamente si presentano con un picco monoclonale noto come proteina di Bence-Jones.

La compromissione del SNP non è frequente, e solo nel 3-5% dei casi la neuropatia periferica diventa clinicamente rilevante. L'incidenza aumenta tuttavia fino al 13% negli studi prospettici, per arrivare al 40-60% quando la sofferenza del SNP è ricercata con metodiche elettrofisiologiche o neuropatologiche.

Diversa sul piano clinico e istologico è la compromissione nervosa periferica nel tipico mieloma multiplo osteolitico senza amiloidosi, nel plasmocitoma solitario, nel mieloma multiplo con amiloidosi e nel mieloma osteosclerotico che, talvolta, come nella sindrome di Crow-Fukase, può essere associato a segni di interessamento viscerale diffuso.

Mieloma multiplo osteolitico – La diagnosi si basa sulla presenza di un'infiltrazione plasmacellulare del midollo osseo (>10% di plasmacellule), di lesioni osteolitiche all'RX-grafia standard dello scheletro e sulla presenza nel siero e nelle urine di una componente monoclonale IgM.

Le complicanze neurologiche sono in gran parte riferibili a fenomeni compressivi locali sul midollo spinale o sulle radici nervose. In un limitato numero di casi la sofferenza del SNP non è causata da infiltrazioni neoplastiche o da amiloidosi secondaria o secrezione di una particolare classe di immunoglobuline, ma compare quando il mieloma è ormai manifesto ed avanzato.

Alternativamente, può essere il sintomo di esordio della paraproteinemia.

Clinicamente si manifesta una polineuropatia sensitivo-motoria, una neuropatia sensitiva o una poliradicoloneuropatia acuta o cronica demielinizzante.

Polineuropatia sensitivo-motoria. Esordisce solitamente agli arti inferiori e presenta un decorso lentamente ingravescente. Non sembra esistere una chiara relazione con l'evoluzione del mieloma, poiché la neuropatia può peggiorare nonostante il miglioramento clinico della paraproteinemia.

Il liquor può evidenziare, in alcuni casi, un lieve aumento delle proteine ed una banda elettroforetica dell'Ig anomala, che può provenire dal siero attraverso una danno di barriera o essere prodotta da plasmacellule migrate in sede intratecale.

L'EMG evidenzia segni di denervazione, specie nei settori distali dei quattro arti, e l'ENG dimostra un rallentamente ed una simultanea riduzione d'ampiezza dei CMAP e SNAP.

Il quadro neuropatologico è aspecifico ed incostante, non evidenziando infiltrazioni di plasmacellule, ma solo aspetti generici di degenerazione e depauperamento di assoni mielinici più accentuati nelle porzioni distali dei nervi.

Neuropatia sensitiva. È simile a quella che si osserva nelle neoplasie viscerali: ha esordio repentino ed un decorso subacuto, con parestesie dolorose e marcata compromissione delle sensibilità superficiali e profonde, e modesta compromissione motoria.

Poliradicoloneuropatia acuta o cronica demielinizzante. È clinicamente sovrapponibile alla AIDP o alla CIDP. Il decorso può quindi essere monofasico, con rapido peggioramento in meno di quattro settimane, successiva stabilizzazione e miglioramento. Più raramente può cronicizzare, manifestando un decorso con remissioni e ricadute o lentamente ingravescente. Il liquor dimostra una dissociazione albumino-citologica, mentre l'ENG depone per una prevalente compromissione della componente mielinica del nervo.

Plasmocitoma solitario – Talvolta il mieloma può essere localizzato in singole strutture ossee, senza plasmocitosi midollare diffusa (plasmocitoma solitario) o può avere sede extramidollare, in genere nei tessuti linfatici del nasofaringe o dei seni paranasali (plasmocitoma extramidollare). La compromissione del SNP è più frequente rispetto al mieloma multiplo classico e può colpire fino al 20% dei soggetti, presentandosi spesso come una CIDP. Solitamente coesiste un'iperproteinorrachia ed all'esame istologico del nervo si osservano prevalenti aspetti demielinizzanti, più raramente vasculitici.

Mieloma multiplo con amiloidosi – Circa nel 15% dei casi di mieloma multiplo il decorso può essere complicato da un'amiloidosi diffusa. Clinicamente si osserva una polineuropatia o una multineuropatia sensitivo-motoria, con marcata compromissione autonomica; si può associare una sindrome del tunnel carpale, talora bilaterale, per infiltrazione amiloidosica locale.

L'elettrografia (EMG, ENG) dimostra una neuropatia prevalentemente assonale, più evidente nei settori distali. Istologicamente è possibile dimostrare la presenza di un'amiloidosi neuroperiferica diffusa, radici spinali e gangli dorsali inclusi, che in base all'identificazione immunocitochimica risulta riferibile a depositi di catene leggere o frammenti di catene leggere λ (L) o κ (H). La prognosi è grave, essendo la risposta alla chemioterapia antiblastica scarsa.

Mieloma osteosclerotico e sindrome di Crow-Fukase – Il mieloma osteosclerotico è relativamente raro e rappresenta solo l'1-3% di tutti i casi di mieloma multiplo, ed in oltre il 50% dei casi, a differenza del 3-5% dei mielomi multipli, si complica con una neuropatia periferica quasi costantemente associata ad un'iperproduzione di catene leggere λ.

La sofferenza neuroperiferica in genere precede di molto tempo la comparsa delle alterazioni ossee e si manifesta con una poliradicoloneuropatia prevalentemente motoria ad evoluzione cronica associata a segni di compromissione autonomica.

Sindrome POEMS o di Crow-Fukase. In alcuni casi, descritti prevalentemente nella popolazione giapponese, si riscontrano segni di interessamento viscerale diffuso, con epato-splenomegalia, linfoadenopatia, endocrinopatia con iperglicemia, ipogonadismo, ipotiroidismo, ginecomastia, ipergmentazione cutanea, edema distale e anasarca, definiti POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin Changes*). Si tratta in genere di maschi, di età media inferiore rispetto a quella tipica del mieloma multiplo osteolitico, in cui spesso i segni clinici della polineuropatia precedono la comparsa del mieloma.

La compromissione del SNP nella POEMS, simile a quella che si osserva nel mieloma osteosclerotico, si manifesta con una poliradicoloneuropatia sensitivo-motoria a predominanza distale e senza coinvolgimento dei nervi cranici, con frequente iperproteinorrachia, riduzione della VCM e VCS e modesta diminuzione d'ampiezza dei CMAP e SNAP. Sebbene tali elementi depongano per un danno prevalentemente demielinizzante, i reperti neuropatologici depongono invece per una lesione prevalentemente assonale, con secondari aspetti di demielinizzazione e rimielinizzazione.

La causa dell'interessamento del SNP in corso di mieloma osteosclerotico e nella sindrome POEMS/Crow-Fukase non è chiara, anche se il riscontro di elevati livelli sierici di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) rende plausibile l'ipotesi che l'aumentata permeabilità della barriera sangue-nervo indotta da tale fattore predisponga ad una penetrazione endonevria-

le di molecole infiammatorie (citochine) ed al danno complemento-mediato (Simmons, 1999).

La terapia si basa sull'uso di chemioterapici antiblastici come il melphalan associati a corticosteroidi. In casi particolarmente gravi si può ricorrere al trapianto di cellule staminali del midollo osseo.

Crioglobulinemia

Definisce l'abnorme presenza di immunoglobuline sieriche che precipitano a bassa temperatura e si solubilizzano nuovamente a 37°C, costituite in genere da IgG, IgM o entrambe. Nel 30% circa dei casi la crioglobulinemia non trova apparenti cause ed è definita "idiopatica", mentre negli altri è secondaria a varie patologie, specie epatite C.

Si distinguono tre differenti forme: 1) *tipo I,* associata con mieloma multiplo, macroglobulinemia o altre malattie linfoproliferative; 2) *tipo II, con* presenza contemporanea di catene κ IgM monoclonali ed IgG policlonali; 3) *tipo III*: *con* presenza contemporanea di IgM ed IgG policlonali.

Le forme miste (II e III) possono manifestarsi in maniera isolata (criglobulinemie essenziali) o risultare secondarie a malattie infettive croniche debilitanti o a malattie del connettivo, con componente policlonale.

La sintomatologia è caratterizzata dalla comparsa di gravi fenomeni di Raynaud, porpora cutanea, artralgie, ulcerazioni agli arti inferiori ed insufficienza renale. I disturbi sono solitamente scatenati dal freddo, ma spesso la criosensibilità non emerge dai dati anamnestici.

La neuropatia da crioglobulinemia ha prevalenza variabile dal 7 all'86%, e nella maggior parte dei casi si manifesta come multineuropatia o polineuropatia più accentuata agli arti inferiori, prevalentemente sensitiva ed a carattere disestesico-doloroso, o come una polineuropatia sensitivo-motoria progressiva e simmetrica con preminenti turbe motorie.

La terapia della neuropatia crioglobulinemica si basa sui corticosteroidi, gli immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide) e sulla plasmaferesi.

Macroglobulinemia di Waldenström

È una paraproteinemia monoclonale IgM, in cui a differenza del mieloma IgM, mancano lesioni osteolitiche ma sono presenti una linfoadenopatia diffusa, un'epatosplenomegalia ed un'anemia.

Nel 5-8% dei casi la malattia di manifesta con una neuropatia periferica che compare in genere quando il quadro della macroglobulinemia è conclamato, ma che talvolta può rappresentarne il primo segno.

L'esordio è insidioso con prevalenti disturbi sensitivi parestesico-disestesici e deficit di forza a distribuzione inizialmente asimmetrica, che nel tempo configurano un quadro di polineuropatia sensitivo-motoria. Talvolta l'esordio è acuto ed il decorso rapidamente ingravescente come nell'AIDP. L'elettrofisiologia evidenzia segni di denervazione e rallentamento della VCM e VCS.

Il quadro neuropatologico non è uniforme. In alcuni casi predomina l'aspetto infiammatorio con infiltrati endonevriali e perinevriali di mononucleati e plasmacellule. In altri (50%) è prevalente l'aspetto demielinizzante (Fig. 11) con un quadro del tutto simile a quello che si può osservare nelle gammopatie monoclonali benigne IgM κ: in questo caso l'IgM monoclonale possiede attività anti-MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*).

In alcuni casi la neuropatia periferica è causata da crioglobuline circolanti, e quindi è analoga sul piano clinico e neuropatologico alla neuropatia crioglobulinemica; in altri è caratterizzata da depositi amiloidei endonevriali spesso a sede perivascolare. In conclusione, la diversità dei dati neuropatologici suggerisce la coesistenza di differenti meccanismi patogenetici.

Il trattamento si basa su chemioterapici antiblastici, plasmaferesi o entrambi, ma i risultati sono spesso insoddisfacenti.

Gammopatie monoclonali di incerto significato

Si tratta di paraproteinemie monoclonali senza evidenza di una proliferazione maligna di plasmacellule, lesioni osteolitiche, anemia, insufficienza renale o ipercalcemia. Le gammopatie monoclonali d'incerto significato sono piuttosto frequenti, e sono presenti circa nell'1% della popolazione sopra i 50 anni e nel 3% sopra i 70 anni di età.

Poichè circa l'11% di tali soggetti sviluppa, negli anni successivi, una trasformazione maligna con interessamento multisistemico, si preferisce la definizione "gammopatia monoclonale di incerto significato" anziché "benigna", per sottolineare l'incertezza dell'evoluzione clinica. La compromissione del SNP è relativamente frequente (6% dei casi).

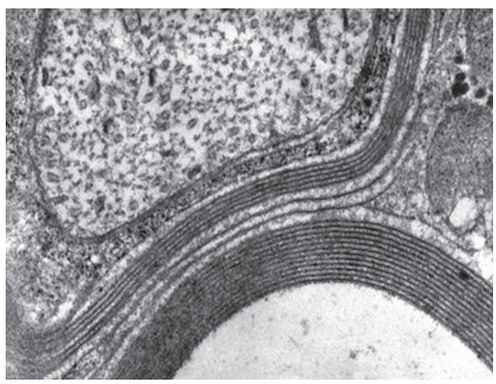


Fig. 11. Macroglobulinemia di Waldenström. Allargamento delle lamelle mieliniche nella parte più esterna di una guaina mielinica. TEM, citrato di piombo ed acetato di uranile, 45.000x.

Paraproteinemia IgG

Si associa ad una polineuropatia sensitivo-motoria cronica lentamente ingravescente, o più raramente, ad una polineuropatia a decorso remittente simile alla CIDP. La biopsia nervosa evidenzia aspetti di demielinizzazione segmentale e rimielinizzazione con segni di degenerazione assonale.

In alcuni casi è possibile osservare IgG adese alle guaine mieliniche, ma essendo tale reperto incostante, il ruolo dell'immunoglobulina nella patogenesi della neuropatia rimane indeterminato.

Paraproteinemia IgA

Sono stati descritti casi di neuropatia in corso di gammopatia monoclonale benigna IgA; in alcuni, tuttavia, erano prevalenti i segni di compromissione dei motoneuroni delle corna anteriori.

Paraproteinemia IgM

La neuropatia periferica è frequente e piuttosto omogenea sul piano clinico e neuropatologico. In un gruppo numeroso di casi la paraproteina monoclonale circolante possiede un'attività anticorpale contro la mielina, in particolare anti-MAG.

Tali forme morbose possiedono un notevole interesse teorico generale, rappresentando un esempio di malattia demielinizzante dell'uomo causata da anticorpi specificatamente diretti contro un autoantigene. La neuropatia è più frequente nel sesso maschile e nella popolazione in età > 60 anni.

Sintomatologia – Nella maggior parte dei casi i sintomi neurologici insorgono molto prima del riscontro della paraproteina sierica e il decorso è molto lento e insidioso, con una durata intorno ai 10-20 anni.

I disturbi sensitivi sono predominanti e sono caratterizzati da parestesie ed ipoestesia superficiale e profonda diffuse, più marcate nei settori distali dei quattro arti, specie agli arti inferiori, mentre il dolore è in genere assente.

Frequenti sono l'atassia, prevalente agli arti inferiori, ed il tremore posturale ed intenzionale, non sempre correlati con la compromissione delle sensibilità propiocettive. Alterazioni vasomotorie come il fenomeno di Raynaud sono state spesso descritte.

La compromissione motoria è in genere modesta rispetto ai disturbi sensitivi e si manifesta con una lieve ipostenia ed amiotrofia a distribuzione distale.

Nel tempo si configura un quadro di polineuropatia sensitivo-motoria, con prevalenti turbe sensitive soggettive e obiettive, atassia e talvolta tremore posturale, con modesta compromissione dell'autonomia funzionale, durata prolungata e decorso assai lentamente ingravescente. In alcuni casi la neuropatia è assimilabile, per decorso e caratteristiche cliniche, ad una CIDP a carattere prevalentemente sensitivo. Il rapporto fra neuropatia demielinizzante in corso di gammopatia di incerto significato e CIDP con paraproteinemia non è chiaro.

Esami paraclinici e diagnosi – La presenza sierica dell'IgM monoclonale nella maggior parte dei casi è documentabile mediante elettroforesi o immunoelettroforesi. Il suo aumento è in genere modesto: più frequentemente si tratta di catene IgM κ, anche se sono state descritte IgM λ.

L'elettrofisiologia sottolinea una prevalente compromissione demielinizzante, con rallentamento delle VC proporzionalmente maggiore della riduzione d'ampiezza dei CMAP e SNAP.

La biopsia nervosa dimostra una neuropatia prevalentemente demielinizzante, con aspetti di demielinizzazione segmentale con rimielinizzazione. In microscopia elettronica, nel 50% dei casi è riscontrabile un allargamento delle lamelle mieliniche con ampliamento regolare delle bande chiare e dello spazio periodico fra le linee dense maggiori.

L'immunofluorescenza diretta dimostra spesso l'adesione delle IgM monoclonali alla superficie delle guaine mieliniche, suggerendo una loro specificità verso determinanti antigenici mielinici, in particolare la MAG, glicoproteina di 100 kDa perifericamente espressa in corrispondenza delle incisure di Schmidt-Lanterman e nelle regioni paranodali, identificata immunochimicamente nel 40% dei casi come bersaglio delle IgM e di un possibile attacco mediato dall'attivazione del complemento (Fig. 12).

Negli altri casi, le IgM risultano dirette contro altri antigeni glicolipidici del nervo, o i gangliosidi di membrana, o i filamenti intermedi delle cellule di Schwann o degli assoni; in una discreta percentuale di casi, inoltre le IgM non aderiscono alle guaine mieliniche del nervo,

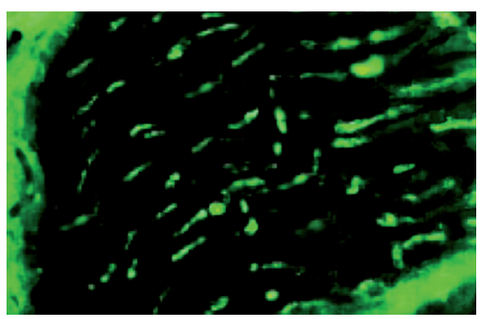


Fig. 12. Neuropatia da gammopatia monoclonale IgM. In immunofluorescenza diretta, gli anticorpi anti-IgM fluoresceinati umani marcano intensamente accumuli di IgM depositati lungo le guaine mieliniche. IF, exc: 465-490 nm (blu), em: 520-530 nm (giallo-verde), 150x.

ma si depositano nell'endonevrio o negli spazi periassonali, essendo dirette contro il condroitin-4-solfato, costituente della matrice extracellulare nervosa.

È quindi evidente che la patogenesi delle neuropatie in corso di paraproteinemie IgM varia in rapporto alla specificità tissutale dell'anticorpo monoclonale ogni volta in causa.

Terapia – Si basa sulla plasmaferesi e sull'IVIG, come in altre forme di neuropatia disimmune, i cui risultati, peraltro, sono spesso insoddisfacenti.

Recentemente è stata segnalata in alcuni malati l'utilità della terapia con rituximab, monoclonale antilinfocitario specifico anti-CD20 (Benedetti et al., 2008).

NEUROPATIE PARANEOPLASTICHE

Come è già stato spiegato nel Cap. 27 Neuroimmunologia del 1° Volume, le neoplasie maligne viscerali possono causare quadri neurologici remoti sia centrali che neuroperiferici non attribuibili a metastasi o terapie antitumorali, e perciò definiti paraneoplastici (Graus et al. 2004; Koike et al., 2011; DeAngelis e Posner, 2009).

In questa sede sono brevemente considerate solo le neuropatie/neuronopatie paraneoplastiche causate da neoplasie maligne di derivazione epiteliale, in ordine decrescente di frequenza del polmone, dello stomaco e dell'intestino, della mammella e della tiroide.

Epidemiologia – La prevalenza delle neuropatie paraneoplastiche è relativamente bassa (1,7- 5,5% di tutti i casi di neoplasia), ma sale al 37-50% considerando anche le forme subcliniche riscontrabili nei portatori di carcinomi, caratterizzate puramente da alterazioni elettrofisiologiche.

Patogenesi – La natura autoimmune delle neuropatie paraneoplastiche è suggerita dal frequente riscontro di autoanticorpi circolanti anti-nucleo neuronale (anti-Hu o ANNA-1), dimostrabili in immunofluorescenza nei gangli delle radici dorsali, sede preferenziale di aggressione anticorpale e di danno infiammatorio con grave depauperamento dei neuroni gangliari.

Sintomatologia – Si distinguono forme sensitive pure, forme sensitivo-motorie, forme autonomiche e multineuropatie, che si possono associare a neuropatie infiammatorie demielinizzanti acute o croniche (Grisold e Drlicek, 1999).

Neuronopatia sensitiva pura. Nella sua forma classica descritta da Denny-Brown (1948), spesso rappresenta la maniefstazioone paraneoplastica di un carcinoma polmonare a piccole cellule occulto (30% dei casi), insorgendo in maniera subacuta con disestesie ed intensi dolori urenti associati ad ipoestesia superficiale e profonda ai settori distali dei quattro arti, atassia sensitiva e talora lieve ipostenia negli stessi distretti. La neuropatia sensitiva pura talvolta si associa ad un'encefalomielite paraneoplastica.

L'ENG dimostra una netta riduzione d'ampiezza degli SNAP distali e prossimali, con relativo risparmio dei CMAP, in accordo al reperto neuropatologico bioptico di una grave ed attiva sofferenza assonale dominata da aspetti degenerativi simil-Walleriani. Possono coesistere minime alterazioni EMG nei muscoli distali degli arti inferiori.

L'esame del liquor spesso dimostra una iperproteinorrachia, più di rado anche una modesta pleiocitosi.

Il frequente riscontro di autoanticorpi onconeurali sierici anti-Hu aiuta notevolmente la diagnosi, ma la loro assenza nel 18% dei casi non permette di escludere l'esistenza di una neoplasia maligna, da ricercarsi nel polmone e in altri organi viscerali (Grisold and Drlicek, 1999), considerando che la sua ablazione determina spesso anche la regressione del quadro neurologico.

Neuronopatia sensitivo-motoria. È assai più frequente della forma sensitiva pura, ma le sue caratteristiche cliniche e patogenetiche sono assai meno definite.

È caratterizzata da un esordio subacuto con ipostenia ed ipoestesia superficiale a distribuzione distale a da segni elettrofisiologici di sofferenza assonale.

La diagnosi differenziale, soprattutto in caso di deficit motorio dominante e di un'evoluzione acuta o cronica, deve considerare l'eventualità di una poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (AIDP) o cronica (CIDP), più frequenti in corso di neoplasie ma contraddistinte da una demielinizzazione ed un'iperproteinorrachia più marcate e da un'evoluzione solitamente caratterizzata da remissioni e ricadute.

Neuronopatia autonomica. Si manifesta con gastroparesi, acalasia esofagea, turbe sfinteriche, talvolta in associazione con una neuronopatia sensitiva.

Multineuropatie. Non molto frequenti, sono secondarie ad una vasculite paraneoplastica, con interessamento dei *vasa nervorum* e conseguente neuropatia ischemica.

Terapia – Si basa sulla rimozione della neoplasia primitiva, e nell'impossibilità di raggiungere l'obiettivo, sulla plasmaferesi, sull'IVIG ed eventualmente sull'associazione di corticosteroidi.

NEUROPATIE IN CORSO DI EMO-LINFOPATIE

Si manifestano in corso di linfomi Hodgkin e non-Hodgkin, leucemie e policitemia vera (McLeod, 2003), patologie ove esiste non solo la possibilità di un'infiltrazione neoplastica delle radici motorie, ma anche un'aumentata incidenza di poliradicoloneuropatie infiammatorie demielinizzanti acute o croniche.

Nei linfomi e nelle leucemie si può sviluppare una neuropatia sensitivo-motoria e più raramente sensitiva pura, di tipo misto demielinizzante ed assonale e di possibile genesi paraneoplastica o tossico-carenziale, anche se finora mancano dati a supporto di queste ipotesi.

Nei linfomi di Hodgkin sono state riportate neuropatie motorie pure associate a demielinizzazione ed infiltrazione infiammatoria delle radici anteriori, che meritano una diagnosi differenziale nei confronti delle malattie motoneuronali, in particolare della sclerosi laterale amiotrofica, anche se la loro associazione a neoplasie è del tutto eccezionale. Anche l'infiltrazione diffusa dei nervi cranici e spinali da parte di cellule linfomatose (neurolinfomatosi) è un evento molto raro.

La policitemia vera si accompagna spesso a parestesie alle estremità degli arti causati quasi sempre dai disturbi emoreologici microcircolatori coesistenti e solo raramente attribuibili ad una vera e propria neuropatia periferica.

NEUROPATIE IN CORSO DI SARCOIDOSI

La sarcoidosi è una granulomatosa multisistemica che colpisce preferenzialmente polmoni, cute, linfonodi ed occhi, e nel 5-10% dei casi, anche il sistema nervoso, con prevalenza di 40:100.000 della malattia e di 4:100.000 della neurosarcoidosi, che solo nell'1% dei casi colpisce isolatamente il SNP manifestandosi con radicolopatie o mono- multineuropatie.

Nel settore craniale il nervo cranico più frequentemente colpito, spesso bilateralmente, è il VII (paralisi facciale periferica), seguito dal V (ipoestesia facciale) ed il IX-X (disfagia e disfonia). Quadri deficitari sensitivo-motori lentamente evolutivi distribuiti al tronco ed agli arti inferiori possono infine essere causati da mono- o multineuropatie o sindromi della cauda equina. La sofferenza neuroperiferica è conseguenza di un'infiltrazione granulomatosa meningo-radicolare ed in caso di polineuropatia, di un'infiltrazione sarcoide diffusa associata ad angiite linfocitaria.

Il liquor dimostra la presenza di alterazioni infiammatorie (ipercitosi, iperproteinorrachia con bande IgG oligoclonali da sintesi intratecale, talora ipoglicorrachia) deponenti per un'infiltrazione leptomeningea che può anche essere documentata in RM sotto forma di aree iperintense in T2 potenziate in T1 da contrasto, spesso associata a lesioni focali della sostanza bianca simili a quelle della sclerosi multipla.

La diagnosi si basa sui dati clinici, sui reperti bioptici broncopolmonari, nervosi, liquorali e sulle neuroimmagini, e può essere agevolata dal riscontro di un'ipercalcemia e di un aumento del tasso sierico o liquorale dell'enzima ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). L'intradermoreazione di Kweim con antigene umano estratto dalla milza di soggetti affetti da sarcoidosi, pur risultando in passato sensibile nell'85% dei casi, è da tempo stata abbandonata (Joseph e Scolding, 2007).

La terapia corticosteroidea è spesso efficace, e nei soggetti che non rispondono sufficientemente, può essere abbinata ad immunosoppressori (ciclofosfamide, ciclosporina, azatioprina).

NEUROPATIE IN CORSO DI VASCULOPATIE

Vasculiti

La compromissione del SNP è frequente nella maggior parte delle vasculiti necrotizzanti, ed in particolare nella periarterite nodosa di Kussmaul-Maier (1866), così denominata per un ingrossamento nodulare infiammatorio delle arterie di medio-piccolo calibro, ma successivamente ridefinita come *poli-* o *panarterite nodosa* (PAN), trattandosi di una patologia infiammatoria dell'intera parete vascolare diffusa a molti distretti e organi.

Successivamente si sono aggiunte altre forme di vasculite, e la nosografia si è complicata per l'esistenza di forme simili, ma differenti solo per alcuni aspetti o con una completa autonomia anatomo-clinica, oltre che per la complessità dei numerosi marcatori bioumorali finora proposti, che possono essere presenti anche in forme differenti.

Ciò spiega perché le due classificazioni esistenti delle vasculiti (*Chapel Hill Classification* e *Guidelines of the American College of Rheumatology*) siano ritenute poco adatte o insufficienti per la diagnosi clinica di vasculite (cfr. Villa-Forte, 2010; Aras G., 2011).

In attesa di un Consensus internazionale su questo tema e limitatamente alle forme che causano lesioni del SNP sarà mantenuta la classica distinzione di Churg (1991) in forme primarie, forme secondarie e forme

Tabella 12. Vasculiti che possono causare lesioni del SNP.

Vasculiti primarie
• Poliarterite nodosa (PAN)
• Granulomatosi con poliangiite (di Wegener)
• Sindrome di Churg-Strauss
Vasculiti secondarie
• Vasculiti associate ad infezioni
• Vasculiti in corso di connettiviti sistemiche
Lupus eritematodes sistemico (LES)
Artrite reumatoide (AR)
Sindrome di Sjögren
Sclerosi sistemica (SS, sclerodermia)
Febbre reumatica
• Vasculiti da farmaci
• Vasculiti in corso di neoplasia
Vasculiti non sistemiche

non sistemiche, queste ultime probabilmente varianti meno gravi di quelle primarie (Tab. 12).

Le vasculiti più frequentemente causa di neuropatie periferiche sono la PAN (51% neuropatie, 64% miopatie), la granulomatosi con angiite allergica (sindrome di Churg-Strauss), le vasculiti secondarie a malattie del connettivo, la granulomatosi con poliangiite (di Wegener), le vasculiti in corso di neoplasia o di malattie infettive (come l'epatite da virus C) e le vasculiti non sistemiche del SNP.

Patogenesi – Le neuropatie in corso di vasculite riconoscono un meccanismo ischemico-ipossico per occlusione dei vasi arteriosi secondaria alla necrosi della parete vasale, e rientrano quindi nel gruppo delle neuropatie ischemiche con meccanismi patogenetici comuni alle diverse forme.

In alcuni casi la vasculite sembra essere causata da un'aggressione endoteliale cellulo-mediata ($CD8^+$) ed autoanticorpale con attivazione del complemento che causa localmente necrosi della parete, occlusione vasale e sofferenza ischemica a valle.

In altri, sono stati dimostrati anticorpi diretti contro gli antigeni citoplasmatici o perinucleari dei neutrofili (cANCA o pANCA). In particolare i cANCA sono abbastanza specifici per la granulomatosi con poliangiite e le sue forme meno gravi, mentre i pANCA sono stati evidenziati nella PAN, nella s. di Churg-Strauss e in altre malattie autoimmuni, ma la loro importanza patogenetica è ancora incerta.

Un altro meccanismo è l'attivazione dei linfociti T diretta contro antigeni non ancora identificati espressi dal complesso MHC-II presente sulla superficie delle cellule endoteliali, che attraverso il rilascio di citochine richiamerebbero linfociti B e macrofagi, veri effettori del danno vasale, in uno scenario simile a quello generale della immunità cellulo-mediata ritardata.

Qualunque sia la patogenesi del danno vasale, le vasculiti causano prevalentemente multineuropatie, e solo nel 20% dei casi una polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica fin dall'inizio.

Esami paraclinici – L'EMG dimostra sui muscoli innervati dal tronco nervoso colpito segni di denervazione, mentre l'ENG evidenzia segni di una neuropatia prevalentemente assonale, con VC relativamente conservata e marcata diminuzione d'ampiezza dei cMAP e SNAP, ed in alcuni casi blocchi di conduzione transitori, riferibili ad un precoce danno mielinico focale nelle prime fasi dell'ischemia, che potrebbero erroneamente suggerire una forma demielinizzante.

La biopsia del nervo periferico ha spesso valore diagnostico, dimostrando la presenza di una vasculite necrotizzante delle arteriole e vene epinevriali (Fig. 13, A) (Chalck et al., 1993). I vasi endo- e perinevriali sono in genere risparmiati: il lume vasale può essere obliterato o marcatamente ridotto, l'endotelio è ispessito, la media e l'avventizia sono infiltrate da cellule mononucleate, prevalentemente T linfociti e macrofagi, e meno frequentemente B linfociti e polimorfonucleati.

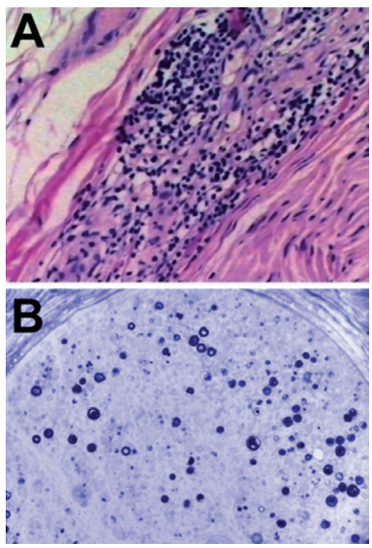


Fig. 13. Neuropatia in corso di vasculite. In A notare l'infiltrazione infiammatoria della parete di una piccola arteriola epinevriale ed in B, l'attiva degenerazione della maggior parte degli assoni mielinici. A: H&E, 400x, B: blu di toluidina, 250x.

La parete vasale è necrotica e spesso in sede perivasale si osservano macrofagi con granuli di emosiderina, segno di pregresse emorragie o trombosi e ricanalizzazione dei vasi, o piccoli vasi neoformati, espressione di un processo di angioneogenesi.

Il nervo leso presenta segni di sofferenza assonale multifocale (Fig. 13, B), specie in alcuni fascicoli e più gravemente in alcuni settori dei singoli fascicoli.

Il *teasing* dei singoli assoni dimostra una caratteristica degenerazione Walleriana. Gli aspetti neuropatologici, peraltro, non permettono di risalire alla forma morbosa, anche se l'infiammazione e la necrosi dei vasi arteriosi epinevriali più grandi (100-250μ) è considerata caratteristica della PAN, della granulomatosi con poliangiite (di Wegener) e della artrite reumatoide, mentre l'interessamento dei vasi arteriosi più piccoli è indicativa di una sindrome di Sjögren, del lupus e delle vasculiti del SNP non sistemiche.

Diagnosi – Si basa sulla varia sintomatologia associata alle varie forme di vasculite: 1) la PAN è caratterizzata anche da segni sistemici quali febbre, malessere, ipertensione arteriosa ed interessamento vascolare diffuso (cutaneo, renale e cardiaco, arterie polmonari escluse), e l'ecodoppler e l'angiografia possono rivelare arterie a "corona di rosario" o con microaneurismi; 2) la sindrome di Churg-Strauss da eosinofilia, asma, rinite vasomotoria e interessamento polmonare; 3) la granu-

lomatosi con poliangiite da compromissione polmonare e delle alte vie aeree, con precoce e grave sofferenza di altri visceri; 4) l'artrite reumatoide da una lunga storia reumatologica prima che s'instaurino complicanze neuroperiferiche; 5) la sindrome di Sjögren si associa a xeroftalmia e xerostomia, e la neuropatia è prevalentemente sensitiva; 6) la vasculite in corso di epatite C è caratterizzata da crioglobulinemia; 7) le vasculiti non sistemiche hanno un decorso indolente, non comportano particolari alterazioni sierologiche e colpiscono solo i tronchi nervosi periferici, risparmiando organi viscerali ed articolazioni, e l'infiltrazione infiammatoria dei piccoli vasi epinevriali dimostrata dalla biopsia del nervo surale ha valore diagnostico.

Terapia – Il primo provvedimento è quello di eliminare i farmaci eventualmente responsabili della vasculite ed iniziare un trattamento corticosteroideo ed eventualmente immunosoppressivo, capace di migliorare drasticamente la prognosi: la mortalità della PAN non trattata, pari all'85% a 5 anni, scende con il solo trattamento corticosteroideo al 30-40%, ed associando ciclofosfamide o azatioprina, al 20-25%.

In generale, s'inizia con prednisone (1-1.5 mg/Kg p.o./die), che deve essere proseguito per molto tempo fino alla scomparsa dei sintomi. Se non si ottiene risposta o compaiono segni d'interessamento viscerale è necessario associare ciclofosfamide (1-2 mg/Kg/die) o azatioprina (1-2 mg/Kg/die).

L'associazione di corticosteroidi ad immunosoppressori è indicata nelle forme particolarmente gravi come la granulomatosi con poliangiite (di Wegener), mentre in altre forme, come la sindrome di Churg-Strauss o le neuropatie vasculitiche non sistemiche, i corticosteroidi sono spesso sufficienti. Incoraggianti risultati sono stati riportati con la plasmaferesi e l'IVIG, sia nella PAN che in altre vasculiti.

Nelle forme secondarie a patologia infettiva, la terapia mira ad eliminare l'infezione, contemplando nell'epatite C un trattamento pangenotipico basato sull'associazione di due nuovi antivirali, velpatasvir e sofosbuvir.

Neuropatia ischemica monomelica

È una neuropatia descritta nelle condizioni di grave ischemia diffusa di un arto inferiore per occlusione di un principale tronco arterioso (aorta addominale, a. iliaca o femorale) o danno da ischemia-riperfusione secondario ad interventi elettivi di rivascolarizzazione aorto-iliaca o aorto-bifemorale (Wilbourn et al., 1983; D'Amour et al., 1987; Hunter et al., 1988, Thomas et al., 1997). In queste situazioni, la compromissione nervosa rimane quasi sempre confinata alle porzioni distali del n. tibiale e peroneo, coinvolgendo eccezionalmente anche il n. femorale o il plesso lombo-sacrale.

Oggi rara per la diffusione degli interventi disostruttivi o di *by-pass* e soprattutto di *stenting* endovascolare, un tempo era caratterizzata da sintomi inizialmente irritativi (disestesie, freddo, dolore) quindi deficitari sensitivo-motori per progressivo blocco di conduzione negli assoni mielinici di maggior calibro (Aα-Aβ), nella maggior parte dei casi reversibili dopo rivascolarizzazione.

NEUROPATIA IN CORSO DI MALATTIA CRITICA (CIP)

La neuropatia in corso di malattia critica (CIP, *Critical Illness Polineuropathy*) è una polineuropatia assonale distale che si manifesta in malati gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva, intubati e ventilati artificialmente e con sepsi ricorrenti, molto spesso in associazione ad una miopatia critica (CIM, *Critical Illness Myopathy*) caratterizzata da abnorme catabolismo muscolare.

Queste due patologie spesso coesistenti concorrono a determinare un grave quadro ipostenico flaccido ed areflessico diffuso, riscontrabile complessivamente nel 70% dei ricoverati (Singleton e Harris, 2005).

Sul piano neuropatologico si osserva una degenerazione simil-Walleriana diffusa spesso associata ad una miopatia degenerativa, che nell'insieme suggeriscono una complessa patogenesi multifattoriale su base tossico-carenziale, dismetabolica e farmacologica.

Particolare importanza causale è stata attribuita ai miorilassanti usati nella ventilazione meccanica, alle alterazioni vascolari multiorgano tipiche della sepsi da endotossine batteriche, agli antibiotici e soprattutto ai corticosteroidi, spesso usati ad alte dosi, ed in ultimo, all'immobilità protratta ed alla conseguente riduzione dei fattori neurotrofici normalmente rilasciati nell'esercizio attivo.

La diagnosi di entrambe le situazioni (CIP e CIM) spesso è possibile solo al momento dello svezzamento dalla ventilazione meccanica, ove emergono in tutta la loro gravità la compromissione della muscolatura respiratoria e l'impossibilità a mantenere una normale respirazione spontanea.

La rieducazione respiratoria e motoria in genere sono molto importanti per accelerare il processo di recupero, che può avvenire in maniera soddisfacente anche dopo prolungati periodi di allettamento.

NEUROPATIE CARENZIALI

Polineuropatia alcolica – È una delle più comuni neuropatie periferiche, anche se l'incidenza è molto variabile nelle diverse casistiche, in relazione alle abi-

tudini alimentari e sociali. La patogenesi è stata a lungo riferita alla carenza di tiamina (vit. B1) e delle altre vitamine del gruppo B propria dell'alcolismo cronico, ma la scarsa risposta alla terapia sostitutiva ad alte dosi osservata sia nell'uomo che nel modello sperimentale animale depone fortemente per un'azione neurotossica cronica dell'etanolo e dell'acetaldeide da parte dell'alcool deidrogenasi.

Clinicamente la neuropatia s'inserisce nel complesso quadro dell'alcolismo cronico e si associa ad un peggioramento delle condizioni generali, a sofferenza epatica steatosica o cirrotica ed a disturbi psichici, mnesici e comportamentali, motivo dell'antica dizione "psicopolineuropatia" (oggi considerata esito di un'encefalopatia di Wernicke-Korsakoff).

Si manifesta con dolori muscolari crampiformi o urenti talora ad esordio acuto, atassia sensitiva, deficit motorio a distribuzione prevalentemente distale e frequente compromissione autonomica, specie cardiovascolare.

La diagnosi si basa sul dato anamnestico di un alcoolismo cronico, sulla presenza di un'epatopatia in fase più o meno avanzata e di eventuali alterazioni emocromocitometriche, soprattutto una macrocitosi da carenza cronica di B12.

L'elettrofisiologia evidenzia segni EMG diffusi di denervazione mentre l'ENG dimostra una VCM e VCS relativamente conservate di fronte ad una riduzione d'ampiezza dei CMAP e SNAP, elementi deponenti per un prevalente danno assonale. La biopsia del nervo periferico conferma la degenerazione assonale prevalentemente distale.

La terapia si basa sulla sospensione completa del consumo di alcool e sulla polivitaminoterapia prolungata (vit B1 e altre vitamine del complesso B). Il trattamento in ambiente ospedaliero aumenta la possibilità di successo attraverso un adeguato programma di disassuefazione controllata, riabilitazione fisica ed appoggio psicoterapeutico.

Neuropatia in corso di malassorbimento – Polineuropatie sensitivo-motorie possono comparire in corso di malassorbimento causato da varie malattie gastrointestinali, resezioni gastriche o interventi di bypass bariatrici per la grande obesità, e celiachia, che in una bassa percentuale di casi può manifestarsi anche con neuropatie periferiche prevalentemente sensitive, multineuropatie e sindromi atassiche.

Perciò, in caso di neuropatie prevalentemente sensitivo-atassiche da causa ignota è indicata l'accurata ricerca di un malassorbimento intestinale o di una celiachia, da curare opportunamente anche con adeguata polivitaminoterapia.

Neuropatia in corso di Beriberi – Del tutto eccezionale nei paesi occidentali, è ancora presente nelle zone più povere del Sud-Est asiatico.

Descritta nel 1630 dal medico olandese Jacob Bonitus in Giava si manifestava con una marcia incerta, tremula, barcollante simile a quello di una pecora ("beriberi"), quadro osservato anche in marinai giapponesi in lunghe navigazioni su rotte nel Pacifico orientale ed occidentale, costretti a nutrirsi di cibi conservati e riso brillato.

Fu solo nel 1897 che Christiaan Eijkman identificò nel riso brillato la vera causa, l'anno dopo riferita da Frederick Hopkins (Nobel assieme ad Eijkman nel 1929) alla carenza di un fattore alimentare "accessorio", risultato poi costituito dalla tiamina (vit. B1), eliminata assieme all'epicarpo del riso nei processi di sbramatura e brillatura.

Clinicamente si manifestava come una polineuropatia sensitivo-motoria dolorosa di tipo assonale distribuita ai quattro arti, talvolta estesa al settore craniale, del tutto simile a quella alcoolica, che poteva presentarsi in un quadro di "beriberi umido", così definito per la coesistenza di edemi da insufficienza cardiaca congestizia, o di "beriberi secco", solitamente nel contesto di un quadro riferibile ad esiti di encefalopatia di Wernicke-Korsakoff, prevenibili entrambi con un'alimentazione con riso integrale (ricco di vit. B1), ma assai meno curabili a sintomatologia conclamata.

Neuropatia in corso di pellagra – La pellagra, com'è noto è stata una malattia delle regioni rurali europee più povere causata da una dieta a base di polenta, carente di niacina (ac. nicotinico/nicotinamide, vit. PP, *Pellagra Preventing* o B3), ma meno noto è il perché fosse sconosciuta nelle regioni meso-americane da cui il mais era stato importato in Europa da Colombo.

Il motivo, rimasto a lungo sfuggente ed attribuito a contaminazioni tossiche, fu poi identificato nel consumo di farina non sottoposta all'originale pretrattamento azteco *nixtamal* con soluzioni alcaline (liscivie, calce) atte a bloccarne i contenuti solubili ed favorire la macinazione del mais, senza il quale i grani perdono non solo la niacina, ma anche aminoacidi essenziali come la leucina, la lisina ed il triptofano.

Pressoché scomparsa nei paesi sviluppati, anche grazie all'arricchimento alimentare con niacina, si manifestava con la triade "dermatite-diarrea-demenza" e nel 50% dei casi, anche con una polineuropatia sensitivo motoria.

Neuropatia in corso di avitaminosi B6 – La carenza di vitamina B6 (pirodossina) in passato poteva essere causata nel lattante da sostituzione del latte materno con latte di capra e manifestarsi con crisi epilettiche generalizzate ("piridossino-dipendenti"), ma ancor oggi può essere causata dall'uso di farmaci idrazidici, come l'isoniazide (antitubercolare) e l'idralazina (vasodilatatore anti-ipertensivo).

La polineuropatia che si manifesta è prevalentemente sensitiva, e regredisce dopo integrazione con vit. B6 a dosi non superiori a 100-200 mg. p.o/die, poiché dosi superiori (>600 mg p.o./die) possono causare una grave neuronopatia sensitiva.

Neuropatia in corso di avitaminosi B12 – La carenza di cianocobalamina (vit. B12) è riferibile al mancato assorbimento della vitamina per carenza di fattore intrinseco, gastrectomie, *bypass* bariatrici, ileite terminale, parassitosi intestinale e sprue. Una patologia carenziale da inattivazione cronica della cianocomalamina da parte di cianati organici si riscontra nel neurolatirismo.

Si può manifestare, oltre alla sclerosi combinata una polineuropatia sensitivo-motoria, in genere oscurata dai prevalenti sintomi di lesione midollare.

Neuropatia in corso di avitaminosi E – Può comparire in alcune sindromi di malassorbimento dovute a epatopatia colostatica, nella fibrosi cistica o nell'abetalipoproteinemia.

Clinicamente una sindrome spino-cerebellare si associa ad oftalmoplegia, retinopatia pigmentosa e neuropatia periferica, con atassia e turbe propriocettive, dovute alla perdita di fibre mieliniche di calibro maggiore. I neuroni dei gangli dorsali ed i loro prolungamenti centrali e periferici sono la sede principale del processo patologico.

NEUROPATIE TOSSICHE

Numerose sostanze di origine ambientale o metalli pesanti o diversi farmaci esercitano un'azione tossica neuroperiferica prevalentemente diretta sulla componente assonale di calibro maggiore, causando quadri di assonopatie distali (*dying back*) a distribuzione polineuropatica ed estensione disto-prossimale.

Meno frequente è l'azione lesiva diretta sulle guaine mieliniche. Alcune sostanze tossiche possono anche causare neuronopatie puramente sensitive, o più raramente motorie.

Per stabilire un rapporto causa-effetto è necessario che vi sia stata esposizione ad agenti lesivi o assunzione di farmaci potenzialmente dannosi per il SNP.

Deve inoltre esistere una relazione temporale fra comparsa dei sintomi ed esposizione al tossico, ma è frequente che i sintomi possano far seguito anche a distanza di tempo, anche con una latenza di alcune settimane.

Infine, l'allontanamento dalla sorgente del danno o la sospensione dei farmaci incriminati devono essere seguiti, anche a distanza di tempo, da un arresto della progressione o da un miglioramento dei sintomi.

TOSSICI INDUSTRIALI

Acrilamide – È il monomero vinilico di partenza per la sintesi delle poliacrilamidi, usate nel trattamento delle acque di scarico, nella gel elettroforesi (SDS-PAGE) e nell'industria cartacea, plastica e dei coloranti, ma anche presente in certi alimenti, specie dopo friggitura (patatine fritte, etc.). L'assorbimento ambientale avviene prevalentemente attraverso la cute, ove produce una dermatite esfoliativa, più raramente per via inalatoria o alimentare (acqua, cibi e giocattoli contaminati). L'intossicazione massiva acuta causa una grave encefalopatia, mentre l'intossicazione cronica da prolungato assorbimento di quantità modeste, causa una polineuropatia sensitivo-motoria areflessica ed atassica.

La biopsia del nervo dimostra un'assonopatia distale riguardante soprattutto gli assoni di grosso calibro con accumulo di neurofilamenti e compromissione del trasporto assonale rapido e lento.

Esacarboni – L'*N*-esano e il metil-butil-chetone, metabolizzati a 2,5-esanedione, sono i solventi alifatici che maggiormente causano neurotossicità.

Sono usati nell'industria manifatturiera come componenti dei collanti da contatto e possono causare intossicazioni per inalazione nei locali poco ventilati o a scopo voluttuario (*glue sniffing*).

Causano una polineuropatia prevalentemente sensitiva che con il perdurare dell'esposizione diventa mista, coinvolgendo anche il versante motorio, e tende a peggiorare anche per mesi dopo l'allontanamento dal solvente. La biopsia nervosa mostra rigonfiamenti assonali focali ripieni di neurofilamenti.

Organofosfati – Rappresentano una vasta classe di derivati organici a partire dal 1940 largamente impiegati in ambiente agricolo ed urbano come insetticidi e pesticidi (malathion, parathion, clorpirifos etc.), nell'industria come additivi (ritardanti di fiamma, olii industriali, collanti etc.) e come nervini bellici (soman, sarin, tabun, VX, internazionalmente banditi).

La capacità di formare addotti stabili irreversibili con migliaia di componenti biologici (enzimi, recettori etc.) sta alla base della loro azione neurotossica acuta dopo una singola esposizione, mediata dall'inibizione irreversibile di alcune esterasi, in particolare dell'AChE (acetilcolinesterasi) e della BuChE (butirrilcolinesterasi) che comporta l'insorgenza di una sindrome colinergica solo inizialmente reversibile grazie al pronto impiego di atropina e pralidoxima, ma altrimenti quasi sempre fatale.

Alcuni organofosfati, come ad es. il tri-*orto*-cresil fosfato (TOCP, usato come ritardante di fiamma e solvente di olii industriali e collanti) inibiscono scarsamente

l'AChE, ma inattivano irreversibilmente altre esterasi denominate NTC (*Neuropathy Target Esterases*), essenziali per metabolismo fosfolipidico di membrana e l'integrità degli assoni centrali e periferici (Costa, 2006). L'esposizione a TOCP, specie in associazione a *N*-esano e il metil-butil-chetone o a traumi neuroperiferici, causa a distanza di giorni o settimane un'assonopatia distale con degenerazione Walleriana che si manifesta come polineuropatia prevalentemente motoria con gravi paralisi distali amiotrofiche associata a disturbi sensitivi meno rilevanti ed a segni di sofferenza corticospinale. La neuropatia è di tipo assonale, con segni di degenerazione Walleriana.

I casi di intossicazione sono in realtà rari nell'industria, ma in passato si sono manifestati sotto forma epidemica per sostanze contraffatte (ginger americano, olio per frittura adulterato, abortigeni).

Altri tossici industriali – Numerose altre sostanze di uso industriale possono causare prevalentemente assonopatie, in particolare: il disolfuro di carbonio (CS_2), usato come solvente non polare e nell'industria tessile (viscosa) ed i suoi derivati ditiocarbammici; i defolianti/diserbanti (acido 2,4-dicloro-fenossiacetico, o *Agent Orange* impiegato in Vietnam); il N,N'-dimetilamino-propionitrile (DMAP), catalizzatore industriale delle resine poliuretaniche; il β,β'-iminodipropionitrile (IDPN), di cui è nota soltanto un'assonopatia sperimentale (centrale e periferica) caratterizzata da tipici rigonfiamenti prossimali; il PNU (N piridil-metil-nitrofenilurea), usato come ratticida.

Metalli pesanti

Arsenico – L'intossicazione acuta avviene nella maggior parte dei casi in seguito a tentativi di suicidio o di omicidio, mentre quella cronica dipende essenzialmente dall'ingestione di acqua proveniente da falde contaminate. L'arsenico, un tempo usato in medicina per curare malattie come la sifilide, l'artrite, la tubercolosi, ma anche a scopo ricostituente, è ancora usato come ratticida e componente anti-alga nelle pitture marine, inoltre è contenuto nei fumi dei processi metallurgici di fusione e saldatura di alcune leghe metalliche.

I sintomi neurologici compaiono 10-20 giorni dopo una sindrome gastrointestinale acuta, e sono caratterizzati da parestesie e disestesie, seguiti da grave compromissione motoria. L'azione lesiva dell'arsenico è diretta contro la componente assonale del nervo.

La diagnosi può essere sospettata per la comparsa di una dermatite desquamativa e di linee orizzontali biancastre sulla superficie ungueale (*linee di Mee*); l'arsenico si deposita anche nella cheratina dei capelli e nei peli ed il suo dosaggio in tali sedi mediante spettrometria ad assorbimento atomico può essere decisivo per la diagnosi.

La terapia si basa su chelanti come il BAL (2,3-Dimercaptopropranolo i.m., dose di 3 mg/kg, 6 volte al giorno per 2 giorni, 4 volte al giorno per 3 giorni e 2 volte al giorno per 10 giorni), che sposta l'arsenico dal suo legame proteico formando chelati solubili eliminabili per via urinaria.

Il trattamento, però, è efficace solo se iniziato precocemente, poiché a neuropatia instaurata, il miglioramento è lento ed incompleto e la prognosi gravata da esiti deficitari costanti più o meno gravi.

Piombo – Un'intossicazione ambientale può verificarsi per l'esposizione prolungata a pitture a base di piombo (biacche e vernici al minio) per esposizione a fumi (fonderie, demolizioni navali) o a sali nella lavorazione degli accumulatori e talora accidentalmente per ingestione protratta di acqua contaminata da vecchie tubature in piombo e scarichi industriali.

Clinicamente la neuropatia da piombo (nota come "saturnina") è quasi esclusivamente motoria, con prevalente interessamento del n. radiale (deficit dell'estensione del polso e delle dita) con conseguente caduta della mano. Può coesistere un coinvolgimento del n. tibiale anteriore e sciatico-popliteo esterno, con caduta del piede. Talvolta i riflessi rimangono normali ed il quadro clinico può simulare una malattia motoneuronale. Solitamente coesistono altri sintomi, quali coliche addominali, anemia, alterazioni di organi viscerali, specie il rene.

La diagnosi è confermata da un aumento dei livelli sierici e urinari di piombo, dall'aumento della protoporfirina eritrocitaria e dall'escrezione urinaria di acido δ-aminolevulinico (ALA) e di coproporfirina, per inibizione dell'ALA-deidratasi e di altri enzimi della sintesi porfirica. Mentre nell'animale da esperimento il piombo causa una neuropatia prevalentemente demielinizzante, nell'uomo la neuropatia risulta di tipo prevalentemente assonale.

La terapia si basa sui chelanti: Ca^{2+}-EDTA (ac. etilendiamino-tetracetico, 40-80 mg/Kg/die per 5 gg), BAL e penicillamina (25 mg/Kg p.o fino ad un totale di 1g p.o./die per 3gg).

Mercurio – L'assorbimento del metallo può avvenire per esposizione ai suoi vapori in ambienti lavorativi chiusi e non adeguatamente protetti, più raramente per ingestione dei suoi composti organici (metilmercurio) di origine ambientale che si sono accumulati in certi alimenti (carne di tonno, funghi etc.). L'azione neurotossica del mercurio dipende dalla reattività del metallo verso i gruppi sulfidrilici proteici con formazione di ponti disolfuro ed inattivazione di numerosi

enzimi, e dal suo rapido trasporto nel SNC e SNP, ove può causare degenerazione di differenti classi neuronali.

L'intossicazione può manifestarsi con una polineuropatia sensitivo-motoria con marcata atassia, talvolta associata a segni di encefalopatia, compromissione del campo visivo ed amiotrofia diffusa che può simulare una malattia motoneuronale. La terapia si basa sui chelante (penicillamina e BAL), ma la sua l'efficacia è scarsa negli avvelenamenti più gravi.

Tallio – L'intossicazione è causata solitamente dall'ingestione insetticidi o ratticidi, accidentale, a scopo suicidiario o in tentativi di omicidio, e si manifesta con una grave gastroenterite, con compromissione epatica e cardiaca, seguita a distanza di circa due settimane da una polineuropatia sensitivo-motoria con possibile coinvolgimento di nervi cranici (atrofia ottica, ptosi palpebrale) L'alopecia è un segno piuttosto caratteristico, ma la diagnosi definitiva risiede nella dimostrazione di tallio nelle urine o nei tessuti. Il recupero è in genere solo parziale se il trattamento con agenti chelanti o l'emodialisi non è rapidamente effettuato dopo l'ingestione del metallo.

Farmaci

Numerosi farmaci sono in grado di causare una neuropatia periferica, in genere reversibile con la sospensione della cura. Per certi farmaci, ad es. i chemioterapici antineoplastici, si tratta di un effetto avverso ben noto ed inevitabile, considerata la malattia di base da trattare; per altri, la neuropatia si manifesta solo a dosaggi farmacologici elevati o in soggetti con particolare ipersensibilità individuale al farmaco.

È importante conoscere la potenziale neurotossicità di un determinato farmaco, poiché la sospensione all'apparire dei primi segni di sofferenza neuroperiferica è generalmente seguita da un completo recupero funzionale.

Nella maggior parte dei casi si tratta di assonopatie da azione neurotossica diretta, ma sono anche possibili meccanismi da ipersensibilità immunomediata.

Chemioterapici antineoplastici – La neuropatia da chemioterapici antineoplastici (CIPN, *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*) rappresenta una complicanza della terapia antiblastica piuttosto frequente ma di gravità estremamente variabile (Cavaletti et al, 2006), rappresentando un effetto collaterale avverso particolarmente rilevante di diversi antiblastici d'uso clinico corrente, come i derivati del platino (cisplatino e oxaliplatino), i taxani ed i derivati della vinca (vincristina e vinblastina).

Lo stesso vale anche per le due più recenti ed efficaci classi di farmaci antineoplastici in fase di sperimentazione clinica: gli inibitori del protea- soma (bortezomib) ed i nuovi inibitori della funzione microtubulare (epotiloni). Alcuni di questi farmaci sono spesso utilizzati in combinazione, con un rischio aumentato di neurotossicità. Anche la talidomide, oggi usata nella terapia del mieloma e delle altre mielopatie proliferative, comporta un elevato rischio di CIPN (cfr. Manji, 2011).

Cisplatino e oxaliplatino. Usati nel trattamento dei carcinomi, sono responsabili di una neuropatia prevalentemente sensitiva, talvolta associata ad ipoacusia e acufeni per lesione del nervo acustico. I sintomi compaiono solo dopo il raggiungimento di una dose cumulativa di 350 mg/m^2.

La biopsia del n. surale dimostra la presenza di una neuropatia assonale con prevalente compromissione degli assoni mielinici di largo calibro e frequenti reperti di degenerazione Walleriana.

L'oxaliplatino presenta anche una particolare tossicità "acuta" e reversibile, rappresentata dalla comparsa di parestesie e disestesie prevalentemente periorali, faringee ed a carico delle dita di mani e piedi esacerbate dalla esposizione al freddo, riferibili ad una transitoria disfunzione dei canali ionici V-dipendenti del sodio (Cavaletti et al, 2006).

Vincristina. Usata nel trattamento delle leucemie e dei linfomi, presenta una neurotossicità dose-dipendente riferibile ad un'inibizione del disassemblamento dei microtubuli e ad un loro accumulo intracitoplasmatico responsabile di apoptosi. La vincristina causa una una polineuropatia di tipo assonale, inizialmente caratterizzata da parestesie distali ed areflessia profonda, quindi da ipoestesia globale, ipostenia, amiotrofia muscolare e compromissione autonomica.

L'EMG dimostra diffusi segni di denervazione, e l'ENG marcata riduzione d'ampiezza degli SNAP, mentre la VCM può rimanere anche normale.

Taxani. Il taxolo ed il taxotere sono utilizzati per il trattamento di alcuni tumori solidi, in particolare neoplasie ovariche e mammarie. Analogamente alla vincristina, i taxani bloccano la funzione microtubulare il disassemblamento dei microtubuli causando il loro progressivo accumulo citoplasmatico. L'effetto neurotossico è dose-dipendente e si rivela attraverso la comparsa di una neuropatia periferica prevalentemente sensitiva.

Suramina. È un farmaco talvolta utilizzato nel trattamento di tumori refrattari alle terapie convenzionali. Può causare una polineuropatia distale subacuta di tipo assonale o demielinizzante.

Talidomide. Introdotta come ansiolitico e ritirata dal mercato per i suoi effetti teratogeni, è attualmente sfruttata per la sua azione inibente il fattore di crescita angiogenetico (VEGF, *Vascular Endothelial Growt Factor*) nel trattamento del mieloma multiplo, nel "*graft-vs-host disease*" ed in certe complicanze acute

della lebbra. Può causare una polineuropatia sensitiva riferibile ad un'azione neurotossica esercitata sugli assoni di grande e piccolo calibro e sui relativi neuroni gangliari, e nel 40% circa dei casi anche sugli assoni motori. La lenalidomide, analogo di seconda generazione della talidomide, sembra essere meno gravata da questi rischi.

Bortezomib. È un inibitore proteasomico usato nella terapia dei linfomi e del mieloma mutiplo ad azione neurotossica dose-dipendente sui neuroni sensitivi dei gangli dorsali, la cui sofferenza per alterata omeostasi del calcio si traduce in una neuronopatia sensitiva prevalentemente dolorosa.

Antimicrobici ed antivirali – Sono assai numerosi, ma di essi saranno considerati solo i principali.

Clorochina. Utilizzata nel trattamento della malaria e dell'amebiasi, è responsabile di una polineuropatia sensitivo-motoria spesso associata a miopatia.

Dapsone. È un farmaco antimicobatterico largamente usato nella terapia della lebbra e nella dermatite erpetiforme. Può causare una polineuropatia prevalentemente motoria, talvolta associata ad atrofia ottica.

Isoniazide. È un noto antitubercolare che analogamente ad altre idrazidi organiche forma una base di Schiff con il piridossal-4-fosfato e ne blocca l'attività coenzimatica, causando un quadro da carenza di vitamina B6 responsabile di una neuropatia prevalentemente sensitiva. L'associazione fra isoniazide e vit. B6 è la soluzione di compromesso più comunemente utilizzata.

Etambutolo. L'uso di questo antitubercolare, specie a dosi elevate, comporta il rischio di una neuropatia ottica e di una neuropatia sensitiva periferica.

Nitrofurantoina. Frequentemente usata in passato per la cura delle infezioni urinarie, può causare una neuropatia/neuronopatia prevalentemente sensitiva di tipo assonale.

Metronidazolo. Usato per il trattamento delle infezioni da protozoi (*Trichomonas vaginalis*) o germi anaerobi, può causare una neuropatia prevalentemente sensitiva.

Cloramfenicolo. Questo antibiotico attivo sui germi Gram-negativi ampiamente usato in passato può causare, per uso prolungato, neuropatie ottiche o neuropatie periferiche

Didesossinucleotidi. Gli antiretrovirali inibitori della transcrittasi inversa possono causare una neuropatia sensitiva a carattere doloroso.

Farmaci cardiovascolari – Sono essenzialmente rappresentati dall'amiodarone e dalla perexilina

Amiodarone. Utilizzato da molti anni come antiaritmico, nel 6% dei casi in trattamento cronico causa una polineuropatia sensitivo motoria ed altri effetti avversi su tiroide, cute, fegato e polmoni. Si deposita nei lisosomi, si lega in maniera irreversibile ai lipidi polari e causa una demielinizzazione del nervo periferico riferibile ad abnorme accumulo lisosomiale nelle cellule di Schwann.

Perexilina. Usata nella terapia delle coronaropatie, analogamente all'amiodarone si lega ai lisosomi e può causare una neuropatia periferica sensitivo-motoria, con compromissione autonomica ed aumento delle proteine liquorali. La neuropatia è causata da un primitivo processo di demielinizzazione segmentale, con accumulo di inclusioni lipidiche nelle cellule endoteliali, nei fibroblasti e nelle cellule di Schwann.

Altri farmaci e sostanze d'abuso – Sono assai numerosi, ma di essi saranno considerati solo i principali.

Almitrina. Utilizzata nel trattamento delle broncopatie cronico-ostruttive, può causare una polineuropatia prevalentemente sensitiva.

Colchicina. Utilizzata nella gotta, analogamente ai taxani inibisce la funzione microtubulare e può causare una polineuropatia, in genere di entità modesta, associata a miopatia.

Disulfiram. Una volta ampiamente usato nella cura dell'alcolismo, può causare una neuropatia assonale con accumulo di neurofilamenti .

Oro. I sali ed i complessi dell'oro fanno parte del corredo terapeutico dell'artrite reumatoide, e possono causare una neuropatia periferica associata a miochimie diffuse.

Fenitoina. Antiepilettico un tempo molto usato, è stato talvolta responsabile di polineuropatie miste.

Piridossina. Dosi molto elevate di vitamina B6 (> 300-600 mg p.o./die) per periodi prolungati possono causare una grave neuropatia/neuronopatia periferica sensitiva, a carattere reversibile.

Amfetamine. Possono causare multineuropatie secondarie a vasculiti necrotizzanti.

Eroina. Il suo abuso può indurre la comparsa di plessopatie brachiali e lombosacrali dolorose.

NEUROPATIE DA AGENTI FISICI (v. Cap. 49 Malattie tossiche, carenziali e da agenti fisici)

Riferimenti bibliografici

Amato, A. A. and Reilly, M. M. (2011). The death panel for Charcot-Marie-Tooth panels. Ann Neurol 69(1): 1-4.

Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain, 75(3), 408-427.

Aras, G. (2011). Recent aspects of vasculitis and future direction. Intern Med 50(18): 1869-77.

Archer, A. G., Watkins, P. J., Thomas, P. K., et al. (1983). The natu-

ral history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46(6): 491-9.

Asbury, A. K., Aldredge, H., Hershberg, R., et al. (1970). Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study. Brain 93(3): 555-66.

Asbury, A. K. and Cornblath, D. R. (1990). Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 27 Suppl: S21-4.

Asbury, A. K. (2003). Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency and critical illness. Peripheral neuropathy. P. J. Dyck and P. K. Thomas. Philadelphia, Saunders: 1251-1261.

Barisic, N., Claeys, K. G., Sirotkovic-Skerlev, M., et al. (2008). Charcot-Marie-Tooth disease: a clinico-genetic confrontation. Ann Hum Genet 72(Pt 3): 416-41.

Bejaoui, K., Wu, C., Scheffler, M. D., et al. (2001). SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. Nat Genet 27(3): 261-2.

Benedetti, L., Briani, C., Franciotta, D., et al. (2008). Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. Neurology 71(21): 1742-4.

Benson, M. D. and Kincaid, J. C. (2007). The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve 36(4): 411-23.

Berg, B. O., Rosenberg, S. H. and Asbury, A. K. (1972). Giant axonal neuropathy. Pediatrics 49(6): 894-9.

Bergoffen, J., Scherer, S. S., Wang, S., et al. (1993). Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 262(5142): 2039-42.

Bomont, P., Cavalier, L., Blondeau, F., et al. (2000). The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. Nat Genet 26(3): 370-4.

Bosch, P. E. and Smith , B. K. (2004). Disorders of Peripheral Nerves. Neurology in clinical practice. W. G. Bradley. Philadelphia, Butterworth-Heinemann: Chpt. 82: 2299-2401.

Brown, M. J. and Asbury, A. K. (1984). Diabetic neuropathy. Ann Neurol 15(1): 2-12.

Bruno, C., Bertini, E., Federico, A., et al. (2004). Clinical and molecular findings in patients with giant axonal neuropathy (GAN). Neurology 62(1): 13-6.

Caravati, C. M. I. (1933). Insulin neuritis: a case report. Va Med Monthly 59: 745–746.

Cavaletti, G., Jann, S., Pace, A., et al. (2006). Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. J Peripher Nerv Syst 11(2): 135-41.

Chalck, C. H., Dyck, P. J., & Conn, D. L. (2003). Vasculitic Neuropathy. In P. J. Dyck, J. W. Griffin, P. A. Low & J. F. Poduslo (Eds.), Peripheral Neuropathy, Vol. 2, pp. 1424-1436. Philadelphia: WB Saunders.

Charcot, J. M., & Marie, P. (1886). Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Revue médicale (Paris), 6, 97-138.

Chance, P. F., & Pleasure, D. (1993). Charcot-Marie-Tooth syndrome. Arch Neurol, 50(11), 1180-1184.

Churg, J. (1991). Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective. Am J Kidney Dis 18(2): 148-53.

Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y. T., et al. (2011). Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 76(3): 294-300.

Costa, L. G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. Clin Chim Acta 366(1-2): 1-13.

D'Amour, M. L., Lebrun, L. H., Rabbat, A., et al. (1987). Peripheral neurological complications of aortoiliac vascular disease. Can J Neurol Sci 14(2): 127-30.

Dejerine, J.J., & Sottas, J. (1893). Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance; affection souvent familiale et à debut infantile, caractérisée par une atrophie musculaire des extrémities, avec troubles marqués de la sensibilité et ataxie des mouvements et relevant d'une névrite interstitielle hypertrophique a marche ascendante avec lésions médullaires consécutives. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie (Paris), 45, 63-96.

Denny-Brown, D. (1948). Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 11(2): 73-87.

Dyck, P. J., Mellinger, J. F., Reagan, T. J., et al. (1983). Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. Brain, 106 (Pt 2), 373-390.

Dyck, P. J., Zimmerman, B. R., Vilen, T. H., et al. (1988). Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. N Engl J Med, 319(9), 542-548.

Dyck, P. J. (1993). Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In P. J. Dyck, J. W. Griffin, P. A. Low & J. F. Poduslo (Eds.), Peripheral Neuropathy, Vol. 2, pp. 1557–1598. Philadelphia: WB Saunders.

Donaghy, M. (1993). Lumbosacral plexus lesions. Peripheral Neuropathy. P. J. Dyck and P. K. Thomas. Philadelphia, Saunders, 2: Chpt. 49: 951-959.

Draganesco, H. and Claudian, J. (1927). Sur un cas de radiculo-névrite curable (syndrome de Guillain-Barré) apparue au cours d'une ostéomyélite du bras. Rev Neurol (Paris) 2: 517-521.

Duménil, L. (1864). Paralysie périphèrique du mouvement et du sentiment portant sur les quatre membres. Gaz Hebd Méd 1: 203-206.

Einarsdottir, E., Carlsson, A., Minde, J., et al. (2004). A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. Hum Mol Genet 13(8): 799-805.

England, J. D. and Asbury, A. K. (2004). Peripheral neuropathy. Lancet 363(9427): 2151-61.

Fedele, D. and Giugliano, D. (1997). Peripheral diabetic neuropathy. Current recommendations and future prospects for its prevention and management. Drugs 54(3): 414-421.

Feldman, E. L., Russell, J. W., Sullivan, K. A., et al. (1999). New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. Curr Opin Neurol 12(5): 553-63.

Ferlini, A., Romeo, G., Tassinari, C. A., et al. (1988). Discrimination of peripheral polyneuropathies caused by TTR variant or diabetes in the same pedigree through protein studies. Adv Neurol 48: 201-8.

Fisher, M. (1956). An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 255(2): 57-65.

Flanigan, K. M., Crawford, T. O., Griffin, J. W., et al. (1998). Localization of the giant axonal neuropathy gene to chromosome 16q24. Ann Neurol 43(1): 143-8.

Gibbons, C. H. and Freeman, R. (2010). Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. Ann Neurol 67(4): 534-41.

Graus, F., Delattre, J. Y., Antoine, J. C., et al. (2004). Recom-

mended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(8): 1135-40.
Grisold, W. and Drlicek, M. (1999). Paraneoplastic neuropathy. Curr Opin Neurol 12(5): 617-25.
Guillain, G., Barré, J. A. and Strohl, A. (1916). Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 40: 1462-1470.
Hannibal, M. C., van Alfen, N., Chance, P. F., et al. (2008). Hereditary Neuralgic Amyotrophy. Washington, Seattle, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Feb 27.
Hannibal, M. C., Ruzzo, E. K., Miller, L. R., et al. (2009). SEPT9 gene sequencing analysis reveals recurrent mutations in hereditary neuralgic amyotrophy. Neurology 72(20): 1755-9.
Harding, A. E. and Thomas, P. K. (1980). The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain 103(2): 259-80.
Hoogendijk, J. E., Hensels, G. W., Gabreels-Festen, A. A., et al. (1992). De-novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type I. Lancet 339(8801): 1081-2.
Hopf, H. C. and Gutmann, L. (1990). Diabetic 3rd nerve palsy: evidence for a mesencephalic lesion. Neurology 40(7): 1041-5.
Hou, X., Aguilar, M. I. and Small, D. H. (2007). Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. Febs J 274(7): 1637-50.
Houlden, H., Blake, J. and Reilly, M. M. (2004). Hereditary sensory neuropathies. Curr Opin Neurol 17(5): 569-77.
Hughes, R. (2008). Peripheral nerve diseases: the bare essentials. Pract Neurol 8(6): 396-405.
Hughes, R. A. (2002). Peripheral neuropathy. BMJ 324(7335): 466-9.
Hughes, R. A., Donofrio, P., Bril, V., et al. (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 7(2): 136-44.
Hunter, G. C., Song, G. W., Nayak, N. N., et al. (1988). Peripheral nerve conduction abnormalities in lower extremity ischemia: the effects of revascularization. J Surg Res 45(1): 96-103.
Inoue, S., Kuroiwa, M., Saraiva, M. J., et al. (1998). Ultrastructure of familial amyloid polyneuropathy amyloid fibrils: examination with high-resolution electron microscopy. J Struct Biol 124(1): 1-12.
Jakobsen, J. and Sidenius, P. (1994). Diabetic neuropathy. Curr Opin Neurol 7(5): 381-5.
Jestico, J. V., Urry, P. A., & Efphimiou, J. (1985). An hereditary sensory and autonomic neuropathy transmitted as an X-linked recessive trait. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 48(12), 1259-64.
Jordanova, A., Irobi, J., Thomas, F. P., et al. (2006). Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Nat Genet 38(2): 197-202.
Joseph, F. G. and Scolding, N. J. (2007). Sarcoidosis of the nervous system. Pract Neurol 7(4): 234-44.
Kelly, J. J., Jr., Kyle, R. A., O'Brien, P. C., et al. (1981). Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. Neurology 31(11): 1480-3.
Koike, H., Tanaka, F. and Sobue, G. (2011). Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. Curr Opin Neurol 24(5): 504-10.
Kussmaul, A. and Maier, R. (1866). Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender, allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Deutsches Archiv für klinische Medicin, Leipzig(1): 484-518.
Lafreniere, R. G., MacDonald, M. L., Dube, M. P., et al. (2004). Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. Am J Hum Genet 74(5): 1064-73.
Landry, O. (1859). Notes sur la paralysie ascendante aiguë. Gaz Hebd Med Chir 6: 472-474, 486-488.
Low, P. A., Burke, W. J. and McLeod, J. G. (1978). Congenital sensory neuropathy with selective loss of small myelinated fibers. Ann Neurol 3(2): 179-82.
Lunn, M., Hanna, M., Howard, R., et al. (2009). Nerve and Muscle Disease. Neurology. A Queen Square Textbook. C. Clarke, R. Howard, M. Rossor and S. Shorvon. Oxford, Wiley-Blackwell: 237-410.
Lupski, J. R., de Oca-Luna, R. M., Slaugenhaupt, S., et al. (1991). DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell, 66(2), 219-232.
Magistris, M. R. and Soichot, P. (2004). Neuropathy versus neuronopathy: distinctive features. Rev Med Liege 59 Suppl 1: 208-18.
Mancardi, G..L. (1987). La Sindrome di Guillain-Barré. Quaderni di Neuropatologia, 2: 25-42.
Mancardi, G. L., Mandich, P., Nassani, S., et al. (1995). Progressive sensory-motor polyneuropathy with tomaculous changes is associated to 17p11.2 deletion. J Neurol Sci 131(1): 30-4.
Manji, H. (2011). Toxic neuropathy. Curr Opin Neurol 24(5): 484-90.
Martyn, C. N. and Hughes, R. A. (1997). Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(4): 310-8.
Matsunami, N., Smith, B., Ballard, L., et al. (1992). Peripheral myelin protein-22 gene maps in the duplication in chromosome 17p11.2 associated with Charcot-Marie-Tooth 1A. Nat Genet, 1(3), 176-179.
McLeod, J. G. (2003). Paraneoplastic Neuropathies. Peripheral neuropathy. P. J. Dyck and P. K. Thomas. Philadelphia, Saunders: 1583-1588.
Mead, S., Gandhi, S., Beck, J., et al. (2013). A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. N Engl J Med, 369(20), 1904-1914.
Mead, S., & Reilly, M. M. (2015). A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidoses. Nat Rev Neurol, 11(2), 90-97.
Merner, N. D., Dion, P. A. and Rouleau, G. A. (2011). Recent advances in the genetics of distal hereditary motor neuropathy give insight to a disease mechanism involving copper homeostasis that may extend to other motor neuron disorders. Clin Genet 79(1): 23-34.
Nakazato, M., Sasaki, H., Furuya, H., et al. (1987). Biochemical and genetic characterization of type I familial amyloidotic polyneuropathy. Ann Neurol 21(6): 596-8.
Nicholson, G. A., Valentijn, L. J., Cherryson, A. K., et al. (1994). A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Nat Genet 6(3): 263-6.
Nobile-Orazio, E., Carpo, M., Legname, G., et al. (1990). Anti-GM1 IgM antibodies in motor neuron disease and neuropathy. Neurology 40(11): 1747-50.
Nobile-Orazio, E., Gallia, F., Tuccillo, F., et al. (2010). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and

multifocal motor neuropathy: treatment update. Curr Opin Neurol 23(5): 519-23.
Ohto, T., Iwasaki, N., Fujiwara, J., et al. (2004). The evaluation of autonomic nervous function in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV with novel mutations of the TRKA gene. Neuropediatrics, 35(5), 274-278.
Pareyson, D., Reilly, M. M., Schenone, A., et al. (2011). Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. Lancet Neurol 10(4): 320-8.
Pearce, J. M. (1997). Octave Landry's ascending paralysis and the Landry-Guillain-Barre-Strohl syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(5): 495, 500.
Peet, R. M., Henriksen, J. D., Anderson, T. P., et al. (1956). Thoracic-outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. Proc Staff Meet Mayo Clin 31(9): 281-7.
Picken, M. M. (2010). Amyloidosis-where are we now and where are we heading? Arch Pathol Lab Med 134(4): 545-51.
Pourmand, R. (2002). Evaluating patients with suspected peripheral neuropathy: do the right thing, not everything. Muscle Nerve 26(2): 288-90.
Quincke, H. I. (1891). Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin. Zehnter Congress Wiesbaden 10: 321–331.
Reilly, M. M. (2007). Sorting out the inherited neuropathies. Pract Neurol 7(2): 93-105.
Rempel, D. M. and Diao, E. (2004). Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. J Electromyogr Kinesiol 14(1): 71-5.
Riley, C. M., Day, R. L., & et al. (1949). Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. Pediatrics, 3(4), 468-478.
Riva, N., Iannaccone, S., Corbo, M., et al. (2011). Motor nerve biopsy: clinical usefulness and histopathological criteria. Ann Neurol 69(1): 197-201.
Robbins, J. (1976). Thyroxine-binding proteins. Prog Clin Biol Res, 5, 331-355.
Rukavina, J. G., Block, W. D. and Curtis, A. C. (1956). Ultracentrifugal analyses of serum lipoproteins in familial primary systemic amyloidosis. J Lab Clin Med 47(3): 365-9.
Schenone, A., Nobbio, L., Mandich, P., et al. (1997). Underexpression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Neurology 48(2): 445-9.
Schenone, A. and Mancardi, G. L. (1999). Molecular basis of inherited neuropathies. Curr Opin Neurol 12(5): 603-16.
Schenone, A., Gherardi, G., Ansaldo, G. L., et al. (2007). La biopsia del nervo nella pratica clinica. Trattato di Neuropatologia. G. L. Mancardi, F. Tagliavini and G. Vita. Torino, Contatto & Archimedica.
Schenone, A., Nobbio, L., Monti Bragadin, M., et al. (2011). Inherited neuropathies. Curr Treat Options Neurol 13(2): 160-79.
Sghirlanzoni, A., Pareyson, D., & Lauria, G. (2005). Sensory neuron diseases. Lancet Neurol, 4(6), 349-361.
Shy, M. E. (2010). Hereditary neuropathies. Merrit's Textbook of Neurology. L. Rowland and T. A. Pedley. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins: Chpt. 133, 816.
Singleton, J. R. and Harris, E. S. (2005). Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy. Handbook of Peripheral Neuropathy. M. B. Bromberg and A. G. Smith. Boca Raton, Taylor & Francis: Chp. 18: 315-323.
Simmons, Z. (1999). Paraproteinemia and neuropathy. Curr Opin Neurol 12(5): 589-95.
Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., et al. (2010). Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 17(3-4): 101-4.
Teixeira, P. F., Cerca, F., Santos, S. D., et al. (2006). Endoplasmic reticulum stress associated with extracellular aggregates. Evidence from transthyretin deposition in familial amyloid polyneuropathy. J Biol Chem 281(31): 21998-2003.
Tembl, J. I., Ferrer, J. M., Sevilla, M. T., et al. (1999). Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. Neurology 53(4): 861-4.
Thomas, P. K., Landon, D. N. and King, R. H. M. (1997). Diseases of the peripheral nerves. Greenfield's Neuropathology. D. I. Graham and P. L. Lantos. London, Arnold: 459.
Tooth, H. H. (1886). The peroneal type of progressive muscular atrophy. Dissertation. Lewis, H. K., London.
Van Allen, M. W., Frohlich, J. A. and Davis, J. R. (1969). Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. Neurology 19(1): 10-25.
Verhoeven, K., Timmerman, V., Mauko, B., et al. (2006). Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. Curr Opin Neurol, 19(5), 474-480.
Verpoorten, N., De Jonghe, P. and Timmerman, V. (2006). Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. Neurobiol Dis 21(2): 247-55.
Villa-Forte, A. (2010). European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group recommendations for the management of vasculitis. Curr Opin Rheumatol 22(1): 49-53.
Wen, P. Y., Alyea, E. P., Simon, D., et al. (1997). Guillain-Barre syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. Neurology 49(6): 1711-4.
Wilbourn, A. J., Furlan, A. J., Hulley, W., et al. (1983). Ischemic monomelic neuropathy. Neurology 33(4): 447-51.
Wilbourn, A. J. (1988). Thoracic outlet syndrome surgery causing severe brachial plexopathy. Muscle Nerve 11(1): 66-74.
Wilbourn, A. J. (1993). Brachial plexus disorders. Peripheral Neuropathy. P. J. Dyck and P. K. Thomas. Philadelphia, Saunders, 2: 912.
Zhao, C., Takita, J., Tanaka, Y., et al. (2001). Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. Cell 105(5): 587-97.
Zuchner, S. and Vance, J. M. (2006). Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies. Nat Clin Pract Neurol 2(1): 45-53.

Testi di Riferimento

Aminoff, M. J. (2008). Neurology and general medicine. Philadelphia, Churchill Livingstone.
Biessels, G. J. and Luchsinger, J. A. (2009). Diabetes and the brain. New York, NY, Humana Press.
Bromberg, M. B. and Smith, A. G. (2005). Handbook of peripheral neuropathy. Neurological Disease and Therapy. L. R. Caplan, W. C. Koller, J. C. Morris, B. Ransom, K. Sethi and M. Tuszynski. Boca Raton, Taylor & Francis: xv, 701 p.
Clarke, C., Howard, R., Rossor, M., et al. (2009). Neurology: a Queen Square textbook. Oxford, Blackwell Publishing Ltd.
Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., et al. (Eds.). (2012).

Bradley's Neurology in Clinical Practice (6th ed.). Philadelphia: Butterworth-Heinemann.

DeAngelis, L. M. and Posner, J. B. (2009). Neurologic complications of cancer. Oxford ; New York, Oxford University Press.

Dubowitz, V. and Sewry, C. A. (2007). Muscle biopsy : a practical approach. Philadelphia, Saunders/Elsevier.

Dyck, P. J. and Thomas, P. K. (2003, 2005). Peripheral neuropathy. Philadelphia, Saunders.

Erkan, D. and Levine, S. B., Eds. (2004).The Neurologic Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. Oxford, Elsevier Science Ltd.

Henson, R. A. and Urich, H. (1982). Cancer and the nervous system: the neurological manifestations of systemic malignant disease. London, Blackwell Scientific.

Herskovitz, S., Scelsa, S. N. and Schaumburg, H. H. (2010). Peripheral neuropathies in clinical practice. Oxford ; New York, Oxford University Press.

Kimura, J. (2006). Peripheral Nerve Diseases. Handbook of Clinical Neurophysiology. J. R. Daube and F. Mauguière. Amsterdam, Elsevier, **7**: xi, 1-972.

Mancardi, G. L., Tagliavini, F. and Vita, G. (2007). Trattato di Neuropatologia. Torino, Contatto & Archimedica.

Pećina, M. M., Krmpotić-Nemanić, J. and Markiewitz, A. D. (2001). Tunnel Syndromes. Peripheral Nerve Compression Syndromes. Boca Raton, CRC Press.

Pop-Busui, R., Sullivan, K. A. and Feldman, E. L. (2008). Diabetes and the Nervous System. Neurology and general medicine. M. J. Aminoff. Philadelphia, Churchill Livingstone: Chpt. 21.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill.

Capitolo 45

Malattie muscolari

M. Abbruzzese, L. Reni

Il termine "miopatia" si riferisce a qualsiasi malattia o sindrome i cui sintomi e segni sono attribuibili ad alterazioni anatomopatologiche, biochimiche o elettrofisiologiche delle miofibre striate o dei tessuti interstiziali del muscolo scheletrico non riconducibili ad una disfunzione del SNC o del SNP (Walton, 1988).

CLASSIFICAZIONE DELLE MIOPATIE

Non esiste, e probabilmente non esisterà mai, un singolo sistema di classificazione della malattie muscolari applicabile ad ogni scopo. L'avvento dell'era genetica ha fornito una miriade di informazioni sulla patogenesi di moltissime miopatie mutandone radicalmente le possibilità diagnostiche ed il criterio classificativo, considerando l'identificazione di un numero crescente di difetti di proteine responsabili di miopatie e la complessità delle embricazioni clinico-patologiche.

Infatti, identici fenotipi possono derivare da genotipi patologici differenti, così come lo stesso difetto genetico può produrre fenotipi fra loro dissimili.

Nonostante l'aumento dei test diagnostici disponibili per la diagnosi della miopatie, il ruolo cruciale dell'anamnesi e dell'esame obiettivo non ha perso valore (anche ai fini nosografici), poiché sono i sintomi che quasi sempre avviano all'osservazione medica e condizionano la trafila che conduce alla diagnosi finale di un difetto molecolare.

In ogni caso, la distinzione in disturbi *ereditari* ed *acquisiti* adottata in questo Capitolo (Tab. 1) appare quella più idonea a scopo di chiarezza, anche se non sempre è applicabile all'inizio dell'iter diagnostico, quando ci si trova costretti a ragionare solo in base alla distribuzione del deficit motorio, in mancanza di altri elementi di valore patognomonico, quali età di esordio e presenza o meno di contratture, dolore o segni di interessamento cardiaco o sistemico.

La trattazione delle miopatie molto spesso include accanto alle numerose miopatie della prima infanzia, di stretta competenza neuropediatrica, le forme che si manifestano nell'adulto, come ad es. le distrofie miotoniche, di pertinenza neurologica e della medicina generale. Tale consuetudine sarà mantenuta in questo

Tabella 1. Classificazione delle miopatie.

- **Miopatie ereditarie**
  - Distrofie muscolari
    - Distrofinopatie
    - Distrofie muscolari sindromiche
      - Distrofia miotonica
      - Distrofia muscolare di Emery- Dreifuss
      - Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale
      - Distrofia muscolare scapolo-peroneale
      - Distrofia muscolare oculofaringea
      - Distrofie muscolari X-linked con cardiomiopatia
    - Distrofie muscolari dei cingoli
    - Distrofie muscolari congenite
    - Miopatie distali
      - Autosomiche dominanti
      - Autosomiche recessive
      - Miopatie miofibrillari
      - Miopatie ereditarie a corpi inclusi
  - Miopatie congenite
  - Canalopatie muscolari
  - Miopatie metaboliche
    - Miopatie da alterazioni del metabolismo glucidico
    - Miopatie da alterazioni del metabolismo lipidico
    - Miopatie da alterazioni del metabolismo purinico
  - Miopatie mitocondriali
- **Miopatie acquisite**
  - Infiammatorie
  - Infettive
  - Endocrine
  - Tossiche
  - Ischemiche
  - Traumatiche
  - Associate a disturbi sistemici
  - Altre forme
  - Neoplasie muscolari

Capitolo, rimandando ai testi di neuropediatria l'approfondimento delle forme che si manifestano nella prima infanzia. Va comunque ricordato che le acquisizioni genetiche, in continua evoluzione e sempre più alla portata di molti laboratori, continuano ad allargare le possibilità di prevenzione e di diagnosi, favorendo, là dove esiste evidente familiarità, la diagnosi anche nei soggetti molto giovani o asintomatici.

Le forme acquisite, con alcune eccezioni come la dermatomiosite giovanile, si manifestano solitamente nell'adulto e devono essere conosciute non solo dal neurologo, ma anche dall'internista, poiché la loro potenziale reversibilità ne rende indispensabile la pronta identificazione.

La diagnosi delle miopatie può talvolta risultare difficile, quando il quadro clinico, i reperti strumentali ed i test genetici sono discordanti fra loro.

Per evitare disguidi, si segnala che nella classificazione proposta alcuni quadri clinici risultano presenti in più raggruppamenti.

Ad es., il termine "miopatie mitocondriali" si applica sia alle forme geneticamente determinate, riconducibili ad un difetto mitocondriale e quindi inserite nelle forme ereditarie, sia alle miopatie mitocondriali acquisite dei soggetti con AIDS sottoposti all'azione mitotossica dell'anti-retrovirale AZT; inoltre, rimanendo nel contesto delle miopatie mitocondriali geneticamente determinate, l'oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) è inserita sia nelle forme da difetto genico del DNA mitocondriale (mtDNA), sia in quelle da difetto genico del DNA nucleare (nDNA), perché il medesimo fenotipo può essere ricondotto a due distinti meccanismi genetici.

VALUTAZIONE DEL MALATO MIOPATICO

Sintomatologia

La condivisione di molti aspetti clinici e di laboratorio da parte delle pur numerose ed eterogenee malattie muscolari consente di delineare un iter clinico comune comprendente anamnesi, valutazione clinica obiettiva ed indagini strumentali.

Gli elementi di base dell'anamnesi (sintomatologia d'esordio, patologie pregresse, uso di farmaci, storia famigliare) sono gli stessi che valgono in caso di disturbi non muscolari.

La differenza più rilevante sta nel fatto che alcuni dei sintomi più comuni della patologia muscolare, come il dolore e la fatica, sono alquanto aspecifici, soggettivi e difficilmente quantificabili, mentre altri, come l'ipostenia, possono svilupparsi così lentamente da passare inosservati e sottaciuti.

Importanti sono le notizie relative alla familiarità ed alla cronologia delle "tappe motorie" nella prima e seconda infanzia, utilizzando ove possibile ogni dato reso disponibile dai parenti, vecchie fotografie incluse: alcuni elementi come la ritardata acquisizione della deambulazione autonoma, la difficoltà a rialzarsi da terra, le frequenti cadute, l'impaccio nella corsa, l'impossibilità a partecipare a giochi di squadra, possono indurre il sospetto di un deficit motorio congenito.

Altrettanto importante è la definizione dell'epoca di esordio, in genere antecedente al momento in cui l'entità dei sintomi spinge dell'osservazione; la sintomatologia comune alle diverse miopatie include una storia di deficit di forza, faticabilità, cambiamenti nella deambulazione e nelle performance motorie e nell'atteggiamento posturale, variazioni del tono (flaccidità o rigidità) o della massa muscolare (ipotrofia o ipertrofia), dolore, contratture, crampi o difficoltà nella decontrazione.

L'anamnesi dovrà anche ricercare segni di interessamento sistemico (cardiaco, intestinale e respiratorio), la storia di ritardato recupero o di febbre elevata insorta durante un'anestesia.

Nelle forme acquisite è importante accertare l'eventuale assunzione cronica di alcool o stupefacenti, l'uso di farmaci o l'esposizione a sostanze dotate di azione miotossica, pregresse tiroidectomie o paratiroidectomie responsabili di ipopotassiemia, neoplasie, malattie sistemiche del tessuto connettivo, malattie autoimmunitarie e stati di immunodeficienza.

La sintomatologia d'esordio, nella maggior parte dei miopatici è di solito limitata ad uno o più dei seguenti disturbi:

- ipostenia;
- dolore muscolare a riposo o indotto dall'esercizio;
- alterazioni del trofismo muscolare (ipo- o ipertrofia);
- iperattività muscolare o ritardato rilasciamento (sensazione di irrigidimento, crampi, miotonia);
- intolleranza all'esercizio e fatica;
- mioglobinuria (raramente);
- interessamento sistemico (cardiaco, respiratorio, gastrointestinale, endocrino, cutaneo, del SNC e del SNP)

L'esame obbiettivo della muscolatura scheletrica non può limitarsi alla valutazione della forza globale e segmentale, ma deve includere le classiche componenti dell'ispezione, palpazione e percussione.

L'ispezione, oltre a valutare visivamente lo stato di trofismo muscolare, permette di documentare l'occorrenza di fascicolazioni, miochimie, corrugamenti riferibili a contratture (*rippling*) e di eventuali anoma-

lie scheletriche (petto escavato, cifoscoliosi, scapola alata). La palpazione e la mobilizzazione passiva sono essenziali per apprezzare la consistenza del muscolo (morbido, flaccido, pastoso, fibroso), la presenza di noduli circoscritti (sindrome da dolore miofasciale) e rigonfiamenti edematosi (ematomi, ascessi, infarti) e la resistenza del muscolo all'allungamento.

La misurazione centimetrica comparativa del diametro degli arti può infine documentare la presenza di atrofie anche modeste sfuggite all'ispezione.

Ipostenia

È senz'altro il sintomo d'esordio più comune nelle miopatie, ove si sviluppa senza disturbi delle sensibilità soggettive (parestesie, disestesie) o obiettive e di alterazioni dei riflessi profondi, distinguendosi dall'ipostenia di natura centrale o neuroperiferica.

La mancanza di forza è spesso riferita come abnorme fatica, ridotta capacità funzionale o riduzione del movimento non attribuibile a cause ortopediche o meccaniche. L'anamnesi dovrebbe perciò appurare il momento ed il tipo d'esordio, la durata e la velocità di progressione del deficit, i gruppi muscolari coinvolti e se il deficit è persistente, fluttuante o intermittente.

Nella maggior parte dei casi l'ipostenia è persistente, presente a riposo e scarsamente modificata dall'esercizio fisico, rimanendo abbastanza stabile, come accade nelle distrofie muscolari congenite e nelle miopatie congenite e già gravi in partenza, ove risulta difficile apprezzare l'ulteriore peggioramento nel tempo; oppure progressiva, come accade nella maggioranza delle distrofie muscolari; oppure ancora, presentarsi in modo episodico, ad es. nelle paralisi periodiche da canalopatie o nelle miopatie metaboliche causate da difetti della via glicolitica.

Il deficit motorio è spesso riferito con esempi tratti dalla vita quotidiana: l'ipostenia ai settori prossimali degli arti verrà identificata con la difficoltà nel pettinarsi, nel portare il cibo alla bocca, nel salire e scendere le scale, nell'alzarsi dalla poltrona. L'ipostenia della muscolatura distale, evento relativamente più raro nelle miopatie, si esprimerà invece nella difficoltà a manipolare gli oggetti o nella facilità ad inciampare.

L'interessamento della muscolatura bulbare viene solitamente riferito quando compaiono disturbi della deglutizione, fonazione o articolazione della parola, mentre quello della muscolatura facciale – per esempio la ptosi palpebrale – in particolare se di lunga data, tende spesso ad essere attribuito dal soggetto o dai suoi familiari alla costituzione fisionomica nativa.

L'ipostenia dei muscoli facciali, ad es. degli elevatori della palpebra superiore con ptosi di lunga durata può venire facilmente attribuita dal soggetto o dai suoi famigliari ad una particolare caratteristica fisiognomica personale, anziché essere considerata segno di malattia, mentre la compromissione della muscolatura bulbare viene solitamente notata all'apparire dei primi disturbi della deglutizione, fonazione o articolazione della parola.

Il decorso è acuto o subacuto solo in alcune miopatie acquisite (ad esempio, dermatomiosite e polimiosite), mentre alcune miopatie ereditarie si presentano con un'ipostenia rapidamente evolutiva ma non possono essere considerate propriamente miopatie acute; per contro, le miopatie acute o subacute possono avere un decorso monofasico o recidivante.

Distribuzione dell'ipostenia – La valutazione della forza va eseguita per gruppi di muscoli sinergici sulla stessa articolazione sulla scorta delle indicazioni fornite dall'anamnesi, ricercando la presenza di una distribuzione bilaterale e simmetrica dell'ipostenia in assenza di disturbi sensitivi.

Tale criterio è assai più importante dell'entità dell'ipostenia ai fini di un primo orientamento verso una miopatia, come illustrato nella Fig. 1.

La distribuzione più frequente in molte miopatie ereditarie ed acquisite è quella simmetrica prossimale *tipo cingoli*, con deficit del cingolo pelvico e prossimale agli arti inferiori e difficoltà nel salire o scendere le scale e nell'alzarsi dalla posizione seduta o da quella sdraiata, associato a deficit del cingolo scapolare e prossimale agli arti superiori e difficoltà nel compiere le comuni azioni quotidiane che richiedono il loro sollevamento (cura ed igiene personale, abbigliarsi, spogliarsi, etc.).

Un criterio distintivo di molte distrofie muscolari è costituito da ipostenia selettiva di specifici muscoli appartenenti ad una stessa area anatomica: ad es., nella distrofia facio-scapolo-omerale, il tricipite e bicipite brachiale sono solitamente molto più compromessi del deltoide (Fig. 1C).

Ipostenia prevalentemente distale. Meno rara di quanto comunemente si pensi, è riscontrabile, oltre che nelle miopatie distali, anche in molte altre malattie muscolari (Fig. 1E, Tab. 2).

In questi casi il soggetto ha difficoltà a camminare su terreno accidentato o su tappeti spessi, a sollevarsi sulla punta dei piedi ed è costretto ad usare calzature appropriate per ovviare alla caduta del piede. L'ipostenia distale agli arti superiori comporta difficoltà ad aprire le porte, girare le chiavi nella toppa, aprire un barattolo, abbottonarsi.

Ipostenia scapolo-peroneale. Localizzata alla muscolatura periscapolare e della loggia antero-esterna della gamba, si osserva nella distrofia omonima, nella distrofia di Emery-Dreyfuss, in alcune miopatie congenite e nella miopatia da deficit di maltasi acida (Fig. 1B).

Ipostenia facio-scapolo-peroneale. Questa distribuzione è analoga alla precedente ma spesso si associa

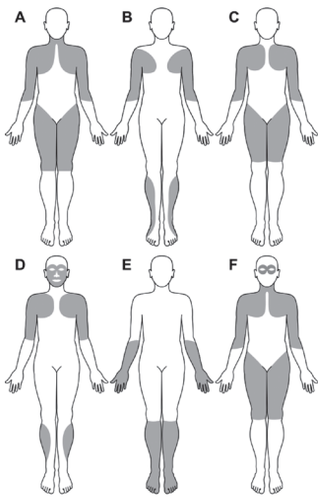


Tabella 2. Miopatie con deficit distale.

Distrofie distali	Miopatie metaboliche
Distrofie miotoniche	Deficit di enzima deramificante
Distrofia facio-scapolo-omerale	Deficit di maltasi acida
Distrofia oculofaringea	Deficit di fosforilasi b chinasi
Miopatia (sindrome) scapolo-peroneale	Miopatia da accumulo di lipidi
Distrofia di Emery-Dreifuss	Miopatie congenite
Teletoninopatia (LGMD2G)	Miopatia nemaliniche
Miopatie infiammatorie	Miopatia central core
Miosite a corpi inclusi	Miopatia centronucleare
Polimiosite	

Fig. 1. Principali tipi di distribuzione bilaterale e simmetrica dell'ipostenia (aree grigie), in diversi tipi di distrofia muscolare. A: di Duchenne e di Becker; B: di Emery-Dreifuss; C: tipo cingoli; D: facio-scapolo-omerale; E: distale F: oculofaringea (rielaborate da Emery, 1998).

ad un deficit dei muscoli facciali, solitamente bilaterale, come accade nella distrofia facio-scapolo-omerale e nella distrofia miotonica, tipicamente contraddistinte da una *facies lugubre* o *a muso da tapiro*.

In questi casi la presenza di scapola alata e spalle cadenti si osserva facilmente nel corso dell'attività ginnica o sportiva, mentre l'ipostenia facciale può essere talmente lieve da essere sottaciuta o passare inosservata, anche se un'inchiesta accurata può appurare l'esistenza di una difficoltà a gonfiare un palloncino, fischiare e bere con una cannuccia.

Ipostenia prossimo-distale. Del tutto caratteristica e patognomonica della miosite a corpi inclusi, si manifesta con un deficit distale agli arti superiori (flessori del polso e delle dita all'avambraccio) e prossimale agli arti inferiori (quadricipite femorale), causando difficoltà nel sollevare pesi, manipolare monete, frequenti cadute per cedimento delle ginocchia e difficoltà nel scendere le scale.

Ipostenia focale. È rara e di fatto riguarda solo il muscolo quadricipite che può risultare isolatamente compromesso nella distrofia muscolare di Becker (con o senza sensibile diminuzione di forza), in alcune forme di distrofia dei cingoli (LGMD2A, LGMD2B, LGMD2C), nella miosite a corpi inclusi, nella miosite focale e nella miopatia distale di Nonaka.

Ipostenia oculare. Un interessamento predominante della muscolatura oculare estrinseca si esprime generalmente con una ptosi palpebrale di cui il soggetto s'accorge per difficoltà visive o guardandosi allo specchio, o nei casi lievi o cronici è denunciata dai conoscenti, piuttosto che dal soggetto o dai suoi famigliari, rendendo molto utile il confronto con fotografie di anni prima. Il deficit dei muscoli oculomotori e dell'elevatore della palpebra può osservarsi nelle distrofie muscolari (distrofia muscolare oculofaringea, miopatia oculofaringodistale, miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo 3), nelle miopatie congenite (miopatia centronucleare, miopatie nemaliniche, miopatia con alterazione multiminifocale della fibra), nelle miopatie mitocondriali (miopatia di Kearns-Sayre, oftalmoplegia esterna progressiva, encefalomiopatia mitocondriale neurogastrointestinale) e nella miopatia tiroidea.

In ogni caso, il deficit dei muscoli extraoculari e la presenza di ptosi palpebrale richiede una diagnosi differenziale nei confronti della miastenia.

Ipostenia cervico-nucale. Una distribuzione insolita ma tipica è caratterizzata da un deficit marcato degli estensori del collo con relativo risparmio dei flessori: il soggetto lamenta dolore cervicale, difficoltà nel guardare avanti a sé e deve sostenersi il capo con la mano.

Questa distribuzione, che isolatamente configura la "sindrome del capo cadente" (*dropped head syndrome*) e può anche costituire la manifestazione d'esordio delle miopatie infiammatorie idiopatiche (soprattutto polimiosite), solitamente si osserva nell'ambito di differenti distrofie muscolari (facio-scapolo-omerale, tipo cingoli, miotoniche), delle miopatie congenite, della miopatia da deficit di carnitina e delle miopatie in corso di iperparatiroidismo e di ipotiroidismo.

Marcia

La maggior parte delle miopatie, ad eccezione delle forme che interessano i settori distali degli arti, è caratterizzata da una tipica *marcia anserina*, che inizia ad evidenziarsi in età infantile.

Durante la marcia, il peso del corpo è alternativamente sostenuto da un arto esteso; nel ciclo deambulatorio normale ciò è reso possibile dalla contrazione dei muscoli glutei, in particolare del medio gluteo, che stabiliz-

za l'anca portante, mentre l'anca controlaterale tende ad innalzarsi ed il tronco devia lievemente verso il lato d'appoggio. Nel soggetto miopatico, invece, l'ipostenia dei glutei fa sì che l'anca su cui grava il peso diventi instabile e si sposti verso l'esterno, la pelvi controlaterale s'abbassi ed il tronco s'inclini ipsilateralmente.

L'andatura che ne deriva è caracollante o ondeggiante (*anserina*), con basi d'appoggio allargate per aumentare la stabilità, e qualora siano compromessi anche i muscoli paravertebrali ed addominali, caratterizzata anche da un atteggiamento posturale in iperlordosi con protrusione dell'addome.

Trofismo muscolare

Le turbe del trofismo muscolare sono raramente riportate come uno dei sintomi d'esordio di una miopatia, specie in fase iniziale e poco pronunciate, o nel soggetto obeso, ove possono rendersi evidenti solo nelle fasi evolutive, quando l'ipostenia diventa marcata.

Ipotrofia. Non evolve quasi mai parallelamente all'ipostenia, fatta eccezione per alcune forme ad esordio focale, come ad es. la miopatia distale di Miyoshi, inizialmente caratterizzata da marcata atrofia dei gastrocnemi, mentre nella patologia da denervazione muscolare (neuropatie periferiche e neuronopatie motorie) l'ipotrofia e l'ipostenia evolvono rapidamente di pari passo. Inoltre, l'ipotrofia può prevalere sull'ipostenia in alcune forme (miopatie endocrine), mentre in altre si verifica l'opposto (miopatie infiammatorie, paralisi periodiche).

Ipertrofia. Un aumento volumetrico delle masse muscolari, focale o generalizzato, si osserva frequentemente in alcune miopatie sotto forma di *ipertrofia vera* delle miofibre causata da eccessiva attività, come nella miotonia congenita di Thomsen, ove tende ad assumere un carattere diffuso (aspetto *atletico*).

Più spesso, invece, si tratta di *pseudo-ipertrofia muscolare* (per sostituzione connettivale-grassa del tessuto muscolare perduto), prevalente o localizzata in certi distretti, come accade nelle distrofinopatie (tipicamente al polpaccio nella distrofia muscolare di Duchenne e di Becker), in alcune forme di distrofie dei cingoli (LGMD1C, LGMD2D, LGMD2E, LGMD2I), in alcune distrofie muscolari congenite merosina-deficienti, nella miopatia amiloidosica, nelle glicogenosi, nell'ipotiroidismo, nella sarcoidosi e nella cisticercosi.

Tono muscolare

Nella prima infanzia le miopatie possono presentarsi con un'ipotonia diffusa del neonato o del lattante (*floppy baby*), segno di grande importanza diagnostica data l'impossibilità di valutare obiettivamente la forza nelle prime età della vita, mentre nell'età adulta non comportano modificazioni significative del tono muscolare.

Fanno eccezione le miopatie con manifestazioni miotoniche o correlate ad ipotiroidismo e la fibromialgia, in cui il soggetto può lamentare sensazioni di irrigidimento, di mancanza di scioltezza e di tensione muscolare fastidiosa o dolorosa a carattere continuativo, che meritano l'esclusione di sindromi da iperattività continua delle unità motorie (sindrome dell'uomo rigido e sindrome di Isaacs).

Riflessi profondi

Analogamente al tono muscolare, non risultano solitamente alterati nelle fasi iniziali delle miopatie, ma possono essere diminuiti o assenti nelle forme acute e soprattutto negli stadi avanzati delle forme croniche con marcata ipostenia ed ipotrofia muscolare.

Dolore muscolare o mialgia

È un sintomo molto comune ma alquanto aspecifico poiché, oltre a caratterizzare il quadro clinico o costellare il decorso di non poche miopatie, spesso si manifesta dopo sforzi muscolari eccessivi connessi all'attività lavorativa o sportiva, può accompagnare innumerevoli patologie eterogenee (sistemiche, osteo-articolari, vascolari, reumatologiche, neurologiche, psichiatriche) ed anche occasionalmente costituire la spia a distanza di una sofferenza viscerale acuta in atto (dolore "riferito", ad es. nell'ischemia miocardica).

L'interpretazione del significato di una mialgia è ostacolata dalla mancanza di termini descrittivi adeguati, e si basa su denominazioni aggettivate circa la qualità del dolore (lancinante, trafittivo, costrittivo, sordo, bruciante, etc.), sulla sua intensità e sopportabilità (dalla dolenzia lieve a quella molto intensa ed intollerabile) e sulle sue modalità d'esordio ed evoluzione nel tempo, oltre che sulla sua localizzazione in corrispondenza della massa muscolare (superficiale, profondo, diffuso, localizzato), sul corteo di eventuali sintomi e segni di accompagnamento (febbre, segni infiammatori, ipostenia, ipotrofia, fatica, presenza di blocco articolare antalgico, crampi, contratture e segni cutanei, etc.) e sulla coesistenza di alterazioni bioumorali (ad es. VES elevata, iperCKemia, mioglobinuria, etc.).

L'EN permette di verificare in qual misura una mialgia è scatenata o peggiorata dall'allungamento passivo, dalla contrazione attiva o dalla compressione muscolare, e se è associata o meno ad ipostenia, ipotrofia e ad alterazioni delle sensibilità e dei riflessi profondi.

La difficoltà ad interpretare correttamente il significato di una mialgia contrasta con la ricchezza del sistema nocicettivo diffuso dall'interstizio connettivo-vascolare all'epimisio, alla fascia ed alle inserzioni osteo-tendinee muscolari, formato da assoni mielinici Aδ-gruppo III, responsabili della percezione del dolore acuto immediato e ben localizzato, e da una fitta trama

di assoni amielinici C, responsabili del dolore post-lesionale ritardato, perdurante e diffuso, che può regredire nel giro di ore o evolvere in dolore cronico.

Con ogni probabilità, la nocicezione muscolare mira essenzialmente a mettere a riposo il muscolo leso, a differenza di quella cutanea che mira ad identificare l'esatta localizzazione spaziale di uno stimolo lesivo per allontanarlo rapidamente dal corpo.

La cronicizzazione del dolore e la comparsa di iperalgesia ed allodinia molto probabilmente dipendono dalla somma di due fattori: l'aumento di frequenza di scarica causato dalla stimolazione di meccanocettori nocicettivi C spontaneamente "attivi", e l'attivazione di altri nocicettori polimodali normalmente "silenti" o "dormienti" da parte di sostanze algogene/proinfiammatorie rilasciate in sufficiente quantità dal tessuto leso (H^+, istamina, ACh, 5-HT, neuropeptidi come SP e CGRP, metaboliti arachidonici, NGF).

L'esercizio muscolare eccessivo è la causa più comune di mialgie ad insorgenza ritardata (DOMS, *Delayed Onset Muscle Soreness*) o di dolore miofasciale acuto (v. oltre), mentre esercizi anche modesti possono procurare mialgie nei muscoli ipostenici distrofici, ove la carenza di proteine d'ancoraggio fra miofibre e membrana basale-endomisio tende trasformare la loro forza contrattile in agente micro-traumatico.

Nei muscoli affetti da disturbi del metabolismo energetico o da canalopatie il dolore sotto sforzo è verosimilmente causato da abnorme accumulo di metaboliti algogeni o di K^+. Meccanismi analoghi possono causare mialgie da esercizio anche in muscoli cronicamente denervati, ove l'impoverimento delle unità motorie e l'allargamento progressivo di quelle superstiti tende a sbilanciare la normale ripartizione del carico lavorativo.

Meno frequenti sono le mialgie generalizzate o localizzate che in maniera variabile insorgono in innumerevoli miopatie ereditarie o contraddistinguono certe miopatie acquisite, mentre assai rare sono quelle causate da rabdomiolisi o necrosi (Tab. 3).

Non incluse nella Tab. 3 e da considerarsi a parte sono le mialgie transitorie che accompagnano crampi, contratture e l'ischemia muscolare reversibile (*claudicatio intermittens*) ed il dolore muscolare cronico causato da neuronopatie motorie acute (poliomielite) e croniche (sclerosi laterale amiotrofica) o da neuropatie "*small fiber*" (v. 2° Vol., Cap. 44 Malattie del SNP), e il dolore cronico diffuso della fibromialgia e della polimialgia reumatica (prive di chiari connotati miopatici).

Crampo

Il crampo è una contrazione muscolare involontaria, dolorosa, improvvisa con inizio repentino, di breve durata (secondi o minuti), visibile ed apprezzabile alla palpazione. A differenza delle contrattura può insorgere a riposo e recedere dopo vigoroso stiramento passivo.

L'EMG evidenzia scariche ad elevata frequenza di MUP *(Motor Unit Potential)*, simili a quelle di una contrazione massimale volontaria.

Tabella 3. Miopatie causa di mialgie.

Mialgie generalizzate	Mialgie localizzate	Mialgie da esercizio
Miopatie infettive • Virus (influenza, coxsackie, polio, dengue) • Toxoplasmosi, m. di Lyme, malaria **Miopatie infiammatorie** • Polimiosite • Dermatomiosite • Sindrome eosinofilia-mialgia **Miopatie metaboliche** • Deficit di carnitina palmitoil transferasi • Deficit di mioadenilato deaminasi • Glicogenosi **Miopatie tossiche** • Miopatia alcoolica • Da farmaci (statine, anti-HIV) **Miopatie endocrine** • Ipotiroidismo • Iperparatiroidismo • Carenza di vit. D **Altre** • Rabdomiolisi (ipertermia maligna) • Miopatia con aggregati tubulari • Mialgie e crampi X-*linked*	**Miopatie traumatiche** **Miopatie ischemiche** **Miopatie infiammatorie** • Fascite eosinofila **Miopatie infettive** • Batteriche • Parassitarie **Miopatie metaboliche** • Glicogenosi **Miopatie tossiche** • Miopatia alcoolica • Da statine **Processi infiltranti** • Tumori • Sarcoidosi • Miosite focale **Mionecrosi circoscritta**	**Distrofie muscolari** • Distrofia di Duchenne • Distrofia di Becker **Miopatie metaboliche** • Deficit di carnitina palmitoil transferasi • Glicogenosi • Sindrome di Brody • Miopatie mitocondriali **Miopatia con aggregati tubulari**

I crampi sono frequentemente benigni (*ordinary cramps*, Layzer, 1982), specie se interessano i muscoli gastrocnemi, e non indicano di per sé una specifica patologia muscolare.

Infatti, crampi comparire nella disidratazione con perdita di elettroliti (ipopotassiemia), in varie turbe metaboliche (uremia, ipocalcemia, ipomagnesiemia), nell'ipotiroidismo e solo raramente sono sintomo di miopatia.

Tuttavia, una loro frequente occorrenza, soprattutto notturna, in presenza di ipostenia ingravescente ed altri sintomi o segni orienta verso una patologia motoneuronale o neuroperiferica.

Contrattura

Il termine è usato per descrivere due diversi fenomeni:

- contrazione muscolare protratta intensamente dolorosa ed elettricamente silente, che, a differenza del crampo, può perdurare varie ore, producendo noduli duri e talvolta mioglobinuria. L'insorgenza di contratture, quasi sempre dopo esercizio, caratterizza le miopatie da deficit enzimatici della via glicolitica con rapido esaurimento delle scorte energetiche di ATP ed aumento di ADP sotto sforzo in assenza di acidosi intracellulare (Tab. 4);
- accorciamento muscolare fisso indolente con impossibilità all'allungamento passivo per la presenza di fibrosi (pseudocontrattura), caratteristico di molte malattie neuromuscolari croniche e solo raramente sintomo di esordio di alcune miopatie (distrofia di Emery-Dreifuss, miopatia di Bethlem, distrofia muscolare dei cingoli tipo 1B, sindrome della colonna rigida).

Miotonia

Definisce un difficoltoso e ritardato rilasciamento muscolare avvertito come sensazione di irrigidimento non doloroso che si manifesta al termine di una contrazione volontaria, ad es. alle mani dopo aver stretto il pugno o manipolato oggetti, o alle gambe e piedi dopo aver saltellato per qualche secondo.

La miotonia è causata da una depolarizzazione prolungata del sarcolemma che comporta l'insorgenza di tipiche scariche EMG miotoniche, costituite da MUP misti a potenziali di fibrillazione e positivi, la cui frequenza di scarica aumenta bruscamente durante la contrazione volontaria per diminuire poi molto gradualmente al suo termine (*waxing and waning*, *dive-bomber discharge,* v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche, Elettromiografia).

Il fenomeno miotonico può essere semeioticamente evocato non solo da un'attivazione muscolare volontaria ("miotonia di azione") ma anche dalla stimolazione elettrica o meccanica del muscolo ("miotonia da percussione"), ed esprimersi nelle seguenti forme:

- miotonia *classica*, che migliora con il caldo, fatta eccezione per la miopatia miotonica prossimale, in cui il riscaldamento è peggiorativo, e diminuisce con la ripetizione delle contrazioni;
- miotonia *paradossa*, osservabile nella paramiotonia, in cui il ripetersi delle contrazioni ha effetto opposto sino all'incapacità alla mobilizzazione del distretto muscolare interessato;
- miotonia *ritardata*, che compare dopo un periodo di contrazione (osservabile nella miotonia fluttuante).

Poiché non sempre il fenomeno miotonico viene spontaneamente riferito, va ricercato come tipica difficoltà nella riapertura degli occhi o del pugno dopo chiusura forzata, anche se teoricamente ogni altro settore muscolare si presta.

La miotonia da percussione si ricerca in particolari distretti muscolari come la lingua, i muscoli estensori dell'avambraccio o dell'eminenza tenar a mano aperta,

Tabella 4. Miopatie causa di contratture.

Miopatie da difetti della glicolisi/glicogenolisi • Deficit di fosforilasi (malattia di McArdle) • Deficit di fosfogliceratomutasi • Deficit di fosfogliceratochinasi • Deficit di lattato deidrogenasi • Deficit dell'enzima deramificante • Paramiotonia congenita
Miopatia ipotiroidea con mioedema
Sindrome con *rippling* muscolare
Malattia d Brody

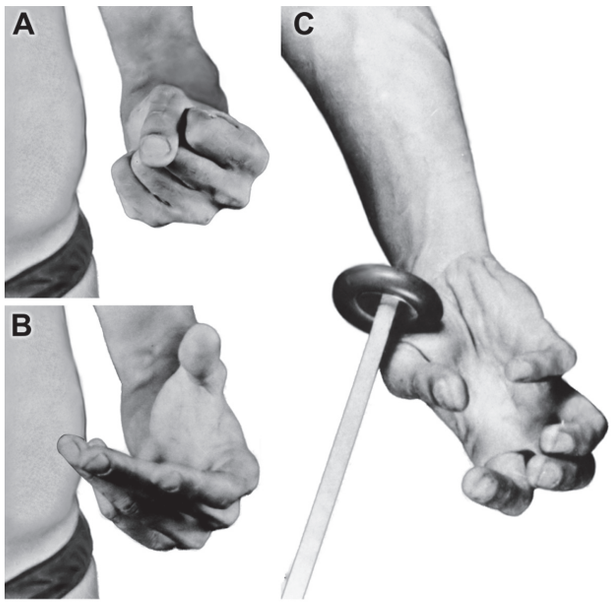


Fig. 2. A-B. Miotonia volontaria. La chiusura energica del pugno (A) è seguita da lenta riapertura (B), causata da incompleta decontrazione. C. Miotonia da percussione (eminenza tenar) con prolungata adduzione-opposizione del pollice.

ove produce una brusca e prolungata adduzione del pollice che progressivamente decresce (Fig. 2).

La percussione muscolare, peraltro, può anche evocare:

- mioedema che si manifesta nel mixedema o nella malnutrizione grave come banda rilevata (*muscle ridge, lump*) perdurante vari secondi;
- il fenomeno del *muscle rippling*, contrazione muscolare ondulante involontaria accompagnata da silenzio elettrico EMG, verosimilmente riferibile alla sola attivazione del sistema sarcoplasmatico tubulare a T. Costituisce la manifestazione tipica del *Rippling Muscle Disease* (RMD), miopatia benigna autosomica dominante o recessiva o sporadica geneticamente eterogenea, causata da mutazioni di *CAV3* (3p25.3), codificante per la caveolina-3, o localizzate sul cromosoma 1q41(RMD1).

Intolleranza all'esercizio e alla fatica

L'intolleranza all'esercizio contraddistingue le miopatie caratterizzate da precoce comparsa di *fatica acuta* dopo un breve sforzo per deficit del metabolismo energetico (ad es. miopatie mitocondriali, metaboliche, distrofia miotonica). Nelle altre miopatie primarie il sintomo fatica acuta è raramente presente nelle fasi iniziali, ma compare successivamente in associazione all'ipostenia causata dalla progressiva perdita del tessuto muscolare. In questi casi, il sovraccarico eccessivo delle miofibre superstiti di alcuni muscoli a funzione posturale impegnati continuativamente nel corso della giornata (specie del collo e del cingolo scapolare) può comportare anche sindromi dolorose da attività muscolare eccessiva (*overuse syndrome*).

In molte miopatie ereditarie, tuttavia, l'abnorme faticabilità acuta sotto sforzo tende ad associarsi nel tempo con un quadro di *fatica cronica* più o meno rilevante, verosimilmente riferibile a:

- stress meccanici eccentrici sarcolemmali che determinano una progressiva riduzione delle miofibre alterate non compensata dai processi rigenerativi;
- carenza o assenza di nNOS nelle miofibre distrofiche e mancato aumento del microflusso ematico locale durante l'esercizio;
- desaturazione ematica per coesistente compromissione cardio-respiratoria;
- eventuale coesistenza di fattori centrali (Angelini e Tasca, 2012).

Disturbi sistemici

I soggetti miopatici frequentemente presentano sintomi da interessamento di diversi sistemi che risultano assai utili nel suggerire il tipo di patologia muscolare.

Disturbi cardiaci – La compromissione miocardica è comune causa di morbidità e mortalità, e può manifestarsi con insufficienza cardiaca e/o aritmie (Tab. 5).

Tabella 5. Miopatie con interessamento cardiaco.

Miopatia	**Patologia cardiaca**
Distrofia di Duchenne	cardiomiopatia ipertrofica (precoce), cardiomiopatia dilatativa (tardiva), aritmie (tachicardia atriale e ventricolare), morte improvvisa
Distrofia di Becker	aritmie, cardiomiopatie, morte improvvisa
Distrofia di Emery-Dreifuss	aritmie: bradicardia sinusale (precoce), tachicardia atriale, blocco di conduzione atrioventricolare (tardivo), cardiomiopatia, morte improvvisa
Distrofia miotonica	bradi e tachiaritmie), raramente cardiomiopatia, morte improvvisa
LGMD1A, LGMD1B	rare: cardiomiopatia ed aritmie
LGMD2C-F, LGMD2I	cardiomiopatia
Distrofia scapolo-peroneale X-*linked*	cardiomiopatia ipertrofica
Miopatie infiammatorie primarie (dermatomiosite)	rare: cardiomiopatia ed aritmie
Paralisi periodiche (s. di Andersen Tawil)	aritmie: allungamento del tratto QT (precoce), tachicardia ventricolare bidirezionale, bigeminismo, blocco di conduzione (tardivo), anomalie valvolari, morte improvvisa
Miopatie mitocondriali (s. di Kearns-Sayre)	bradicardia, cardiomiopatia dilatativa (tardiva), morte improvvisa
Deficienza di carnitina	cardiomiopatia
Deficienza di maltasi acida	cardiomiopatia
Deficit dell'enzima deramificante	cardiomiopatia
Miopatia alcoolica	cardiomiopatia
Miopatie endocrine	cardiomiopatia
LGMD= distrofia muscolare dei cingoli	

(modificata da Merrison e Hanna, 2009)

Disturbi respiratori – Un'insufficienza respiratoria da deficit della ventilazione può insorgere all'esordio di alcune miopatie (deficienza di maltasi acida, deficienza di carnitina palmitoiltransferasi), o quando il malato è ancora in grado di camminare (distrofia dei cingoli tipo 2I, sindrome di Emery-Dreifuss, sindrome della colonna rigida, miopatie nemaliniche), o negli stadi avanzati di miopatie come la distrofia muscolare di Duchenne nello stadio della carrozzina.

I sintomi riferibili direttamente ad ipossia comprendono sonno irregolare con incubi, cefalea e stato soporoso-confuso ingravescente. Le miopatie causa d'insufficienza respiratoria sono elencate nella Tab. 6.

Tabella 6. Miopatie con disturbi respiratori.

Miopatia	insufficienza respiratoria
Distrofia di Duchenne	frequente
Distrofia di Becker	rara
Distrofia facio-scapolo-omerale	rara
Distrofia miotonica	frequente
LGMD2A, LGMD2I	frequente
Miopatia miotubulare X legata	frequente
Miopatie nemaliniche	frequente
Miopatia miofibrillare	frequente
Deficienza di maltasi acida	frequente
Deficienza di carnitina	frequente
Deficit dell'enzima deramificante	frequente
Malattia di Leigh	frequente
Oftalmoplegia esterna progressiva	rara
Ipopotassiemia	frequente
Ipertiroidismo	frequente
Polimiosite	rara
Dermatomiosite	rara
LGMD: distrofia muscolare dei cingoli	rara

(modificata da Merrison e Hanna, 2009)

Disturbi digestivi – I disturbi del metabolismo della carnitina e della β-ossidazione degli acidi grassi frequentemente comportano un'insufficienza epatica che insorge in epoca neonatale o adolescenziale. Le glicogenosi tipo III-IV si associano ad un'epatomegalia che nel tipo IV evolve in insufficienza epatica con ascite ed esito infausto in mancanza di trapianto epatico.

Il coinvolgimento dei muscoli lisci nella distrofia miotonica, distrofia oculofaringea e miosite a corpi inclusi può comportare semplice disfagia o disturbi intestinali che variano da una sindrome dell'intestino irritabile alla stasi gastrica con stipsi e pseudo-ostruzione intestinale, come accade nella distrofia miotonica.

Nausea, vomito e diarrea contraddistinguono una rara forma di miopatia mitocondriale (encefalomiopatia mitocondriale neurogastrointestinale).

Disturbi del SNC – Sono frequenti nelle miopatie mitocondriali, ove assieme ai segni oculari possono anche costituire uno dei sintomi d'esordio. Riduzione del quoziente intellettivo può essere presente nelle distrofinopatie, soprattutto nella distrofia miotonica (in particolare nella forma congenita).

Nelle distrofie muscolari congenite da alterazione della glicosilazione dell'α-distroglicano (sindrome di Walker-Warburg, malattia muscolo-occhio) sono presenti segni di grave compromissione del SNC e talora anche oculari, mentre nella distrofia muscolare congenita da deficit di merosina la RM encefalica evidenzia una diffusa ipomielinizzazione della sostanza bianca non significativamente correlata a deficit intellettivo.

Disturbi del SNP – In diverse miopatie (ad es. da alcoolismo, amiloidosi, insufficienza renale cronica, collagenopatie, endocrinopatie, etc.) la compromissione muscolare si associa spesso ad una neuropatia periferica di variabile entità.

Disturbi endocrini – La distrofia miotonica e le miopatie mitocondriali si associano spesso a turbe endocrine (in particolare il diabete) ed una particolare forma di paralisi periodica, all'ipertiroidismo. Le miopatie endocrine clinicamente significative sono invece infrequenti.

Disturbi oculari – Sono costituiti da paresi dei muscoli oculari estrinseci (miopatia oculo-faringea) e da una retinopatia pigmentaria o un'atrofia ottica nelle miopatie mitocondriali.

Disturbi cutanei – Sono tipici della dermatomiosite, in cui il classico eritema eliotropo può essere spesso sostituito da un eritema diffuso all'intero volto, parte superiore del torace e dorso delle mani.

Alcune vasculiti possono causare *rash* cutanei associati ad un coinvolgimento muscolare con ipostenia.

Altre manifestazioni cutanee comprendono la lipomatosi (disturbi mitocondriali) e l'ittero (deficienza di fosfofruttochinasi). I disturbi del collagene VI (miopatia di Ulrich) spesso si associano ad ipercheratosi.

Indagini paracliniche

L'indagine bioumorale più comunemente impiegata è il dosaggio dell'attività serica degli enzimi sarcoplasmatici, in particolare della creatinchinasi (CKemia), che salvo poche eccezioni dev'essere sempre valutata qualora si sospetti una miopatia.

Valori aumentati possono peraltro osservarsi anche nelle malattie motoneuronali (sclerosi laterale amiotrofica) e mancare in alcune miopatie.

Le indagini neurofisiologiche sono spesso effettuate ma non sono sempre necessarie, per la possibilità di ricorrere a specifici test di diagnosi genetico-molecolare in non poche miopatie (specie distrofie).

È importante ricordare che nei soggetti miopatici gli esami possono avere scopi diversi a seconda del tipo di test impiegato e della natura del problema. Alcune indagini, come la determinazione di attività enzimatiche nelle malattie metaboliche e lo studio molecolare del DNA nei disturbi genetici, sono utili per una diagnosi specifica. Altre indagini, come il test dell'esercizio all'avambraccio, indicano il tipo di problema ma non ne permettono una diagnosi precisa. Altre ancora, come l'ECG, possono rivelare alterazioni causate dalla miopatia primaria senza peraltro indicarne la natura. Infine, indagini come la spettroscopia RM hanno per ora valore prevalentemente nell'ambito della ricerca.

Lo studio istochimico ed elettronmicroscopico (TEM) è assai raramente utile nelle distrofie muscolari, ad eccezione della distrofia oculofaringea, caratterizzata da tipiche inclusioni intranucleari e della miosite a corpi inclusi.

Per contro, l'identificazione immunochimica dell'anormalità proteica (immunoistochimica, SDS-PAGE-*Western blot*) è particolarmente utile in molte distrofie dei cingoli, nelle distrofie congenite e nelle distrofinopatie indirizzando ad una appropriata analisi molecolare del DNA.

Nelle miopatie infiammatorie la biopsia muscolare risulta indispensabile quando i reperti EMG sono suggestivi ma non conclusivi e la CKemia è normale.

In questi casi, l'istopatologia standard può risultare non informativa ed è quindi necessario ricorrere allo studio ultrastrutturale (TEM) o a tecniche immunocitochimiche specifiche, ad es. per individuare il complesso di attacco membranolitico C5b9 nella dermatomiosite o l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità MHC-I in varie forme di miositi.

Nelle miopatie metaboliche i test di esercizio possono suggerire la sede dell'alterazione in questione orientando ad una più specifica indagine sul campione bioptico. Lo studio istoenzimatico su campioni bioptici può talora dimostrare direttamente la carenza di una specifica attività enzimatica o l'accumulo di sostanze non metabolizzate che ne consegue (glicogeno, lipidi).

Se il difetto genico è noto, la sua ricerca si effettua solitamente sul DNA dei linfociti ematici, mentre per le miopatie causate da delezione/duplicazione del DNA mitocondriale sono richiesti campioni muscolari.

Nelle canalopatie sono utili l'EMG, specie se in presenza di miotonia, ed il monitoraggio della potassiemia nel corso di un attacco spontaneo di paralisi periodica, ove la ricerca diretta del gene alterato attualmente rappresenta l'indagine elettiva.

Creatina chinasi (CK) serica – Fra i vari enzimi sarcoplasmatici che possono liberarsi nel sangue in corso di miopatia, la creatina chinasi (CK: ADP+fosfocreatina →ATP) è il marker più sensibile ma aspecifico di danno muscolare. I valori normali variano in funzione del sesso (M>F), razza (neri>bianchi), età ed attività fisica.

La CK è un dimero in cui l'assemblaggio di una subunità muscolare (M) ed una subunità encefalica (B) porta alla costituzione di tre differenti isoforme: 1) muscolare o CK-MM; 2) encefalica o CK-BB e 3) cardiaca o CK-MB.

Poiché l'incremento dell'isoenzima MM non costituisce un indice specifico per le miopatie come in passato si riteneva, l'analisi usualmente si limita al dosaggio della CK totale, a meno che un suo netto aumento da sospetto infarto miocardico non spinga a dosare anche l'isoforma CK-MB: in questo caso, il rapporto CK-MB/CK totale è >2.5, mentre per danno muscolo-scheletrico rimane < 2.5. Esistono numerose cause di iperCKemia associata o meno a segni miopatici, elencate nella Tab. 7.

Tabella 7. Possibili cause di iperCKemia.

Con segni miopatici	Senza segni miopatici
Distrofie muscolari*	Esercizio fisico intenso
Distrofie miotoniche	Traumi muscolari (EMG)
Miopatie congenite	Rabdomiolisi
Miopatie tossiche	Tossine (alcool, eroina, cocaina)
Miopatie da farmaci**	Portatrici distrofinopatiche
Miopatie endocrine	Ipopotassiemia, iponatriemia
Malattia di Charcot-Marie-Tooth	Suscettibilità all'ipertermia maligna
Malattie del motoneurone	Malattie virali
Atrofia muscolare spinale progressiva	Endocrinopatie (ipotiroidismo, ipoparatiroidismo)
	Discinesie
	Psicosi acute
	Neuroacantocitosi
	Apnee ostruttive del sonno (OSA)
	IperCKemia idiopatica (sporadica e famigliare)

* la maggioranza; ** responsabili anche di forme subcliniche

Di fronte ad un'iperCKemia occasionale bisogna escludere innanzi tutto l'ipotesi di un danno muscolare recente (anche circoscritto), riferibile a modesti traumi contusivi, iniezioni i.m. o inserzioni di ago-elettrodi per EMG, intense e prolungate contrazione muscolari eccentriche ed iperlavoro muscolare continuo (discinesie), quindi escludere cause sistemiche (sepsi, ipotermia), ed infine ricordare la possibilità di forme asintomatiche.

A questo proposito, il riscontro di un'iperCKemia asintomatica molto marcata (>5 volte la norma) spin-

ge ad accertare una predisposizione all'ipertermia maligna, o ad identificare una distrofia muscolare presintomatica o una portatrice di distrofia muscolare di Duchenne e di Becker.

Al contrario, le iperCKemie asintomatiche modeste (CKemia fino a 3-5 volte la norma) sono spesso idiopatiche (sporadiche o geneticamente determinate), e non implicano un rischio di miopatia anche a distanza di molti anni (Rowland, 1980). A questo riguardo, recenti linee-guida (EFNS, Kyriakides et al., 2010) raccomandano la biopsia muscolare in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- CKemia ≥ 3 volte la norma;
- EMG suggestivo per alterazioni miogene;
- età < 25 anni.

Nella femmina con iperCKemia anche inferiore a 3 volte la norma vanno ricercate mutazioni del gene della distrofina. I livelli di CKemia più elevati in assoluto contraddistinguono la rabdomiolisi, qualunque ne sia la causa, mentre nelle distrofie muscolari di Duchenne e di Becker, in alcune sarcoglicanopatie e nella miopatia di Miyoshi la CKemia può risultare particolarmente elevata nelle fasi acute della malattia per diminuire negli stadi più avanzati, in rapporto alla gravità dell'atrofia aumentata.

Nella miosite a corpi inclusi l'aumento è meno frequente e di minor entità rispetto alla dermatomiosite e alla polimiosite.

La normalità CKemia non esclude di per sé la presenza di una miopatia: infatti in non poche forme (distrofia miotonica e facio-scapolo-omerale, molte miopatie congenite, miopatia steroidea, miopatia tireotossica), i valori possono mantenersi a lungo normali prima di aumentare.

Sebbene altri enzimi e proteine muscolari (mioglobina, aldolasi, anidrasi carbonica III, GOT/AST, GPT/ALT) possano essere valutati nelle miopatie, nessuno di questi *markers* offre vantaggi superiori a quelli della CKemia, anche perché, considerati isolatamente, potrebbe erroneamente orientare verso una patologia epatica.

Mioglobinemia e mioglobinuria – La mioglobina, pigmento formato da una proteina e da un nucleo tetrapirrolico contenente ferro, analogo a quello dell'emoglobina, è presente nel sarcoplasma delle miofibre scheletriche e cardiache, a cui conferisce gran parte del colore.

La rottura della membrana muscolare, o rabdomiolisi, comporta una massiva liberazione nel sangue di CK e mioglobina, che viene rapidamente escreta in urine di colore variabile dal rosso-bordeaux chiaro al marrone scuro in rapporto alla sua concentrazione, con grave rischio di insufficienza renale acuta per necrosi tubulare. Il riscontro macroscopico di mioglobinuria indica la distruzione di almeno 200 grammi di muscolo.

Solo l'analisi spettrofotometrica permette il riscontro di mioglobinuria anche in quantità molto ridotta in assenza di una evidente pigmentazione delle urine e la sua distinzione rispetto ad altre cause di pigmenturia (emoglobinuria da emolisi, porfiria, sostanze farmacologiche, coloranti). Le principali cause di rabdomiolisi con mioglobinuria sono riportate nella Tab. 8.

Aumentati livelli ematici di mioglobina possono riscontrarsi nelle miopatie infiammatorie e necrotizzanti, ma il reperto non aggiunge alcuna informazione utile a quella della coesistente iperCKemia.

Tabella 8. Cause di rabdomiolisi e mioglobinuria.

Miopatie traumatiche ed agenti fisici • Esercizio eccessivo (intenso e prolungato) • Schiacciamento • Ferite penetranti • Stato epilettico • Shock elettrico	**Miopatie tossiche e da farmaci** • Alcool • Oppiacei • Clofibrato • Statine • Tossine batteriche • Monossido di carbonio
Miopatie infettive • Virali • Batteriche	**Miopatie infiammatorie (raramente)** • Dermatomiosite • Polimiosite
Miopatie ischemiche • Sindromi compartimentali degli arti da ischemia o ischemia/riperfusione	**Miopatie metaboliche** • Glicogenosi (es., deficit di miofosforilasi) • Dismetabolismi lipidici (deficit di carnitina palmitoiltransferasi II)
Miopatie ereditarie • Distrofia muscolare di Duchenne • Distrofia muscolare di Becker	**Altre cause** • Ipertermia maligna • Sindrome neurolettica maligna • Iperpiressia, colpo di calore • Gravi scompensi metabolici

Valutazione metabolica

Utilizza protocolli di esercizio muscolare (*exercise tests*) atti ad identificare le miopatie metaboliche ma utili anche nell'accertamento di alcune canalopatie, il dosaggio dei tassi serici di lattato e piruvato, utili nell'accertamento delle miopatie mitocondriali, e dei tassi serici ed urinari di carnitina ed acetil-carnitina nei disturbi del metabolismo lipidico.

In molte miopatie metaboliche, inoltre, la diagnosi definitiva richiede il dosaggio enzimatico su campioni bioptici muscolari criostatati; in alcuni disturbi metabolici, infine, la valutazione enzimatica può essere eseguita su sangue, urine, fibroblasti.

Test dell'esercizio all'avambraccio **–** Serve a valutare i difetti della glicogenolisi e della glicolisi al letto del malato. L'esame non è scevro di rischi, specie se effettuato in condizioni ischemiche, potendo causare sindromi compartimentali o rabdomiolisi con secondario danno renale.

Consiste in un prelievo venoso basale e successivi prelievi venosi seriati dopo 1, 2, 3, 5, 10 e 15 minuti a partire dalla fine di una contrazione massimale isometrica della durata di 1 minuto dei muscoli flessori dell'avambraccio; al primo prelievo e a quelli successivi vengono dosati i tassi di lattato ed ammonio, che normalmente aumentano da 3 a 5 volte rispetto al valore basale.

Nei disturbi della glicogenolisi (ad es., nella malattia di McArdle da deficit di miofosforilasi) e della glicolisi (deficit di fosfofruttochinasi, fosfoglicerato mutasi, fosfoglicerato chinasi, lattato deidrogenasi) la curva di risposta del lattato è appiattita mentre quella dell'ammonio aumenta; l'opposto avviene nei disturbi del metabolismo purinico (ad es. nel deficit di mioadenilato deaminasi).

Il test risulta normale nei disturbi del metabolismo lipidico ed in alcune malattie del metabolismo glucidico con ipostenia permanente, come il deficit di maltasi acida (in questa condizione il deficit di α-glicosidasi è direttamente documentabile nei leucociti).

Test dell'esercizio aerobico su ciclette – È un protocollo più complesso che prevede il dosaggio venoso di lattato e piruvato prima, durante e dopo un esercizio aerobico su ciclette protratto per 15 minuti, il cui scopo è l'identificazione dei disturbi del metabolismo ossidativo mitocondriale, caratterizzati da un'iperlattacidemia con rapporto lattato/piruvato >20.

Valutazione elettrofisiologica

L'EMG è l'indagine elettiva per l'accertamento di miopatia, permettendo di distinguere fra alterazioni di tipo neurogeno e miogeno (v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche, Elettromiografia). I muscoli sintomatici (ma non gravemente compromessi) devono essere esaminati con attenzione, il che significa esplorare, nella maggioranza dei casi, i muscoli prossimali degli arti e soprattutto dei cingoli ed assiali, poiché maggiormente informativi: ad es., nelle miopatie infiammatorie i muscoli spinati sono solitamente più espressivi del deltoide e del bicipite, ed i muscoli iliaci e glutei del quadricipite femorale, mentre l'opposto vale per le miopatie distali, ove i muscoli più espressivi sono quelli dell'avambraccio, della mano e delle gambe.

I reperti EMG tipici di una miopatia, da valutarsi sempre in rapporto all'obiettività clinica, sono i seguenti: 1) aumento dell'attività di inserzione, 2) attività EMG spontanea ridotta o assente, 3) MUP di ampiezza >0.5 μV e durata ridotta, 4) possibile presenza di fibrillazioni/onde puntute positive, 5) reclutamento precoce ma di ampiezza ridotta a massimo sforzo e 6) eventuale presenza di scariche miotoniche (nelle miotonie).

Mancano naturalmente i segni di denervazione/reinnervazione tipici di una neuropatia o neuronopatia motoria (fascicolazioni, MUP polifasici di durata aumentata, etc.). Anche un EMG dubbio o normale registrato su muscoli ipotrofici o ipostenici orienta verso una patologia primitivamente muscolare in fase iniziale.

L'ENG e le tecniche correlate risultano normali nelle miopatie, anche se in alcune forme (mitocondriali, infiammatorie associate a neoplasie o a collagenopatie, a corpi inclusi, da farmaci, distrofia miotonica, etc.) può coesistere una neuropatia periferica subclinica con ridotta ampiezza del CMAP *(Compound Muscle Action Potential)* e/o ridotta VC (Velocità di Conduzione) motoria. Se la VC è normale, come avviene in alcune miopatie (distali, da rianimazione), lo studio dovrebbe essere completato con i test di stimolazione ripetitiva per escludere la rara eventualità di un botulismo o di una sindrome miastenica di Lambert-Eaton.

Indagini strutturali e spettroscopiche

L'ecografia, la scintigrafia, la TC e RM dei muscoli sono molto utili per definire l'estensione e la distribuzione di un processo miopatico, potendo delineare con precisione sede ed entità di un'atrofia o ipertrofia muscolare o lesioni muscolari localizzate a varia eziologia (infettiva, infiammatoria, traumatica, etc.) o rivelare distribuzioni lesionali patognomoniche (ad es., nella miosite a corpi inclusi il precoce e selettivo interessamento dei muscoli flessori dell'avambraccio prima di quello dei flessori delle dita).

La RM è anche utile per la scelta del muscolo più idoneo per un'eventuale indagine bioptica.

La scintigrafia muscolare permette di differenziare aree di infiammazione da aree con lesione necrotica e di documentare anche la calcinosi subcutanea della dermatomiosite.

La spettroscopia RM consente di valutare non invasivamente le modificazioni metaboliche correlate

all'esercizio insorgenti nelle miopatie causate da disturbi della glicolisi o del metabolismo mitocondriale.

Indagini genetiche

Sono cruciali non solo per identificare i difetti genetici già noti che causano innumerevoli miopatie ereditarie, sia nel singolo malato che nei suoi consanguinei portatori asintomatici, ma anche per scoprire nuovi difetti ed allargare la possibilità di diagnosi prenatali, in attesa di strategie terapeutiche concretamente applicabili nel singolo malato.

L'appropriata consulenza genetica e lo studio del DNA presso laboratori specializzati di biologia molecolare rappresentano pertanto la conclusione dell'iter diagnostico da seguire quando gli elementi anamnestico-clinici e paraclinici nel loro insieme orientano verso una miopatia di probabile origine genetica.

MIOPATIE EREDITARIE

DISTROFIE MUSCOLARI

Le distrofie muscolari (DM) costituiscono un gruppo di miopatie ereditarie clinicamente e geneticamente eterogenee, trasmesse con modalità X-*linked* o autosomica dominante o recessiva, che esordiscono alla nascita o più tardivamente nell'infanzia o anche in età adulta e tipicamente si manifestano con un quadro di atrofia ed ipostenia muscolare progressiva.

L'eterogeneità clinica riguarda età d'esordio, decorso (alcune DM sono rapidamente progressive, altre si caratterizzano per lunghi periodi di stabilità), presenza in alcune forme di coinvolgimento multisistemico (cuore e SNC) e gravità (alcuni malati presentano mialgie, rabdomiolisi o solamente un'iperCKemia asintomatica).

La caratteristica fisiopatologica delle DM è costituita dal succedersi di cicli di necrosi muscolare e di parziale rigenerazione da parte di mioblasti attivati, con progressiva sostituzione del parenchima muscolare con tessuto connettivale e grassoso (Wallace e McNally, 2009).

Le distrofie muscolari derivano da mutazioni di proteine cellulari variamente localizzate:

Proteine strutturali

- *sarcolemma:* distrofina, sarcoglicani, disferlina, caveolina-3. In particolare, un danno del sarcolemma comporta un aumento di Ca2+ intracellulare con conseguenze sia positive (aumentata espressione di desferlina e stimolo alla riparazione sarcolemmale), sia negative (attivazione di proteolisi peggiorativa);
- *membrana basale:* α2-laminina, collagene VI, integrina α7β1D;
- *sarcomero:* teletonina, miotilina, titina, filamina C, desmina, catene pesanti della miosina, ZASP *(Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein),* FHL *(four and a half LIM domain 1);*
- *nucleo* (emerina, lamina A/C, nesprina-1/2, PABPN1 *(poly(A) binding protein nuclear 1), VCP (valosin-containing protein),* matrina 3;

Proteine enzimatiche non strutturali

- calpaina-3, fukutina, FKRP *(fukutin related protein),* TRIM32 *(tripartite motif-containing 32 protein),* POMGNT1 *(protein O-linked mannose β-1,2-N-acetylglucosaminyl transferase),* POMT1-2 *(protein O-mannosyl transferase 1-2),* LARGE1 *(like glycosyl transferase),* GNE *(UDP N-acetyl glucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase).*

Le distrofie muscolari miotoniche sono causate da alterazione dello *splicing* di RNA, mentre per alcune DM (*in primis* la distrofia muscolare facio-scapolo-omerale) il meccanismo patogenetico è tuttora ignoto.

La diagnosi si basa sulla distribuzione e gravità della compromissione muscolare, sul tipo di ereditarietà e sulla natura dei sintomi concomitanti, e sull'identificazione di alterazioni genetiche note.

Gli aspetti istopatologici caratteristici delle distrofie muscolari (v. 1° Vol, Cap. 14. Indagini bioptiche in neurologia, Biopsia muscolare) comprendono la notevole variabilità dimensionale delle miofibre, la loro divisione, la migrazione centrale dei nuclei sarcolemmali talora disposti in catene lineari, la presenza di aree di atrofia e di necrosi con fagocitosi del sarcoplasma necrotico e di segni di rigenerazione abortiva (basofilia del sarcoplasma con ingrandimento dei nuclei sarcolemmali) e l'iperplasia del tessuto connettivo interstiziale con infiltrazione di cellule adipose.

L'identificazione del difetto genetico in un crescente numero di forme di DM a partire da quella di Duchenne ha spinto a sostituire la vecchia classificazione clinica con quella molecolare al fine, non ancora completamente raggiunto, di stabilire una correlazione genotipo-fenotipo.

La classificazione seguita è quella che distingue le DM sulla base degli aspetti clinici tradizionali e del tipo di ereditarietà ma considera anche la natura ed il locus del gene alterato ed il difetto genico prodotto. In particolare le DM sono state distribuite in sei gruppi:

- Distrofinopatie
- Distrofie muscolari sindromiche
- Distrofie muscolari dei cingoli
- Distrofie muscolari congenite
- Miopatie distali
- Miopatie miofibrillari.

Distrofinopatie

Le distrofinopatie comprendono un gruppo di miopatie dovute a mutazioni del gene *DMD,* che codifica per la distrofina. Come in altre miopatie legate al cromosoma X (la forma tipo 1 della sindrome di Emery-Dreyfuss, la sindrome di McLeod, la sindrome di Barth e la miopatia con eccessiva autofagia), la trasmissione è recessiva, per cui i maschi emizigoti si ammalano mentre le femmine eterozigoti sono normali o solo lievemente affette. Insieme alle sarcoglicanopatie (sottogruppo delle distrofie muscolari dei cingoli), le distrofinopatie fanno parte delle DM da deficit di proteine sarcolemmali.

Il gene *DMD,* costituito da 2.4 milioni di paia di basi e 79 esoni, è localizzato su Xp21.2-p21.1 (Monaco et al., 1986).

La distrofina è una proteina di 427 kD a forma di bastoncello costitutiva dei tre tipi di muscolo (scheletrico, cardiaco e liscio), formata da 3685 aminoacidi ed espressa sulla faccia citoplasmatica del sarcolemma, soprattutto in corrispondenza delle triadi e delle bande I e delle linee M del sarcomero(Hoffman et al., 1987).

La distrofina è costituita da quattro unità funzionali principali o domini:

1. un primo dominio N-terminale, costituito da 240 aminoacidi, si collega all'actina filamentosa (F actina) del citoscheletro con un legame meccanicamente forte;

2. un secondo dominio centrale a bastoncello, formato da 24 ripetizioni simili alla spectrina, ha la funzione principale di legare il dominio N-terminale al terzo dominio ricco di cisteina, contribuendo così anch'esso al legame con l'actina;

3. un terzo dominio ricco di cisteina si lega al β−distroglicano;

4. un quarto dominio C-terminale) contiene i siti di legame con la distrobrevina e le sintrofine. Queste ultime, a loro volta, si legano alla NO-sintasi neuronale (nNOS).

La distrofina è la componente centrale del DGC (*Dystrophin-Associated Glycoprotein Complex*, Ervasti e Campbell, 1991), che lega la matrice extracellulare con l'actina del citoscheletro.

Del DGC, oltre alla distrofina, fanno parte tre "subcomplessi" (distroglicanico, sarcoglicanico, sintrofinico); altre proteine (tra cui ε-sarcoglicano e caveolina-3) sono associate al DGC a livello del sarcolemma.

Il sub-complesso distroglicanico comprende l'α- ed il β-distroglicano: l'α-distroglicano si lega alla laminina-α2, agrina e a perlecano nella matrice extracellulare, mentre il β-distroglicano interagisce con il dominio ricco di cisteina della distrofina e con l'actina citoscheletrica subsarcolemmale; l'α-distroglicano ed il β-distroglicano sono strettamente associati e costituiscono il principale legame tra il citoscheletro della miofibra e la circostante matrice extracellulare.

Il subcomplesso sarcoglicanico è costituito da quattro molecole (α-β-γ-δ-sarcoglicano) e da sarcospan, quinta proteina trasmembrana, e si associa al dominio ricco di cisteina e/o alla prima metà del dominio carbossilico della distrofina.

Il subcomplesso sintrofinico, costituito dalle sintrofine, la nNOS e la distrobrevina, si lega invece al carbossile terminale.

Si ritiene che la distrofina sia essenziale per la protezione del sarcolemma dallo stress meccanico dovuto a ripetute contrazioni grazie al legame transarcolemmale tra l'actina del citoscheletro subsarcolemmale e la matrice extracellulare.

In realtà, ogniqualvolta si verifica una rottura o un'alterazione funzionale del complesso distrofina-glicoproteine si determina una marcata instabilità sarcolemmale con necrosi delle miofibre, come accade anche nelle sarcoglicanopatie.

Oltre a contribuire alla stabilità strutturale della membrana della miofibra, la distrofina controllerebbe anche l'omeostasi intracitoplasmatica del calcio ed avrebbe anche un ruolo nei processi di segnalazione.

Infine, uno specifico dominio della distrofina (esoni 42-45 codificanti le ripetizioni 16 e 17 simil-spectrina all'interno del dominio centrale a bastoncello) è necessario per l'espressione sarcoplasmatica della NO-sintasi neuronale (nNOS), indispensabile per regolare finemente il flusso ematico muscolare durante l'esercizio fisico.

Nella distrofia muscolare di Duchenne, l'assenza di nNOS comporta una vasocostrizione paradossa indotta dall'esercizio che a sua volta peggiora il danno muscolare.

Le distrofinopatie da mutazioni del gene DMD si presentano con uno spettro di forme cliniche di gravità variabile dalla distrofia muscolare di Duchenne all'iper-CKemia asintomatica (Tab. 9).

Distrofia muscolare di Duchenne

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) ha un'incidenza di circa 1:3.500 maschi nati vivi ed una prevalenza di circa 1:18.000 maschi.

Nei due terzi dei casi le mutazioni responsabili della mancata sintesi della distrofina sono soprattutto delezioni degli esoni compresi tra il 43° ed il 52° (in particolare gli esoni 44 e 49).

Il 20% circa dei casi è causato da mutazioni puntiformi con prematuro stop codonico, il 10 % da duplicazioni di uno più esoni del gene, il 2-3% da mutazioni introniche

Tabella 9. Distrofinopatie: aspetti clinici.

Malattia	**Età (anni)**	**Deficit motorio**	**Altri sintomi**	**Durata vita**
DMD	3-7	1 a.: disabilità di sviluppo 3 aa. ipostenia all'anca e dei dorsiflessori 4 a.: ipertrofia dei polpacci 13 a.: perdita deambulazione	Cardiomiopatia dilatativa (6-8 a.); tachi- bradiaritmie; pneumopatia ostruttiva; osteopenia; deficit intellettivo; autismo	terza decade senza intervento per scoliosi quarta decade con intervento
BMD	5-25	andatura digitigrada, contratture, perdita della deambulazione (16 aa. o più)	Cardiomiopatia dilatativa (12-13 a.), aritmie, deficit intellettivo, turbe psichiche	variabile
XLDCM	10-52	minimo o assente	IperCKemia	morte improvvisa dopo la prima decade
Sindrome con mialgie e crampi		assente		normale
IperCKemia asintomatica	fino a tarda età	assente	IperCKemia	normale
Portatrici sintomatiche	variabile	DMD, deficit dei cingoli, crampi, mialgie	IperCKemia; alterazioni miopatiche e infiammatorie alla biopsia	variabile
Portatrici asintomatiche	età adulta	assente (solo ridotta capacità a sostenere attività continuativa)	CKemia aumentata o normale, alterazioni ECG con l'età	normale

DMD= distrofia muscolare di Duchenne; BMD= distrofia muscolare di Becker; XLDCM= cardiomiopatia dilatativa X-*linked*; CK= creatinchinasi; ECG=: elettrocardiogramma (modificata da Morrison, 2011).

profonde, che si verificano al centro del gene nell'80% dei casi e vicino al terminale aminico nel 20%.

La grande dimensione di DMD è la probabile causa dell'alta percentuale delle sue mutazioni spontanee (30%) che alterano il quadro di lettura (reading frame, out-of-frame mutations), impedendo la completa traslazione della distrofina che risulta pressoché assente nel muscolo scheletrico e nel miocardio. Tutto ciò provoca, a sua volta, un aumento del calcio intracitoplasmatico.

La "*reading frame rule*" vale anche per la distrofia muscolare di Becker (BMD), in cui mutazioni *in-frame* portano alla formazione di una proteina troncata, parzialmente funzionante. Anche se esistono eccezioni a questa regola, il 92% dei casi di DMD e di BMD è spiegato da mutazioni *out-frame* o *in-frame*. La gravità clinica non correla con la sede delle mutazioni; la qualità della rimanente capacità funzionale della distrofina mutata è più importante della sua quantità effettiva.

Sintomatologia – L'esordio della DM può talvolta cogliersi fin nella primissima infanzia, sotto forma di una notevole iperCKemia o più raramente di un'ipotonia diffusa, ma alla nascita la maggioranza dei bambini affetti appare del tutto normale ed acquisisce le tappe motorie della posizione seduta ed eretta con modesto ritardo.

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la malattia esordisce clinicamente tra i 3 e i 5 anni con un iniziale interessamento della muscolatura pelvica a cui ben presto segue quello della muscolatura del cingolo scapolare, dei muscoli prossimali e dei flessori del collo.

Il bambino presenta difficoltà nel camminare, nel salire le scale e va soggetto a frequenti cadute, mentre il progressivo interessamento dei muscoli glutei tende a trasformare la sua andatura da goffa e bascullante o anserina e sempre più in punta dei piedi a causa di una retrazione dei tendini di Achille.

A ciò si associano un'iperlordosi lombare, una protrusione addominale ed una tipica difficoltà ad alzarsi da terra per assumere la stazione eretta: il bambino si aiuta spingendo con la mano sul ginocchio, e nei casi più gravi, ruotando il tronco in posizione prona, quindi inginocchiandosi con le mani poste a terra per poi raddrizzare il tronco con l'aiuto delle mani appoggiate in tempi successivi, prima sulle gambe, poi sulle ginocchia, infine sulle porzioni media e superiore della coscia (*segno di G*owers o dell'arrampicata).

Il 90% dei bambini affetti presenta un'ipertrofia dei polpacci (Fig. 3), talora dei deltoidi e dei quadricipiti, aspetto che tende ad aumentare con l'età per l'insorgenza di pseudo-ipertrofia.

Il decorso è rapidamente progressivo: tra i 6 ed i 12 anni di età l'ipostenia si estende anche ai muscoli degli arti superiori e del tronco ed in media a 12 anni i bambini sono costretti alla carrozzina. Con il sopravvenire dell'immobilizzazione si sviluppano contratture muscolari (nell'ordine alle caviglie e ginocchia) con comparsa

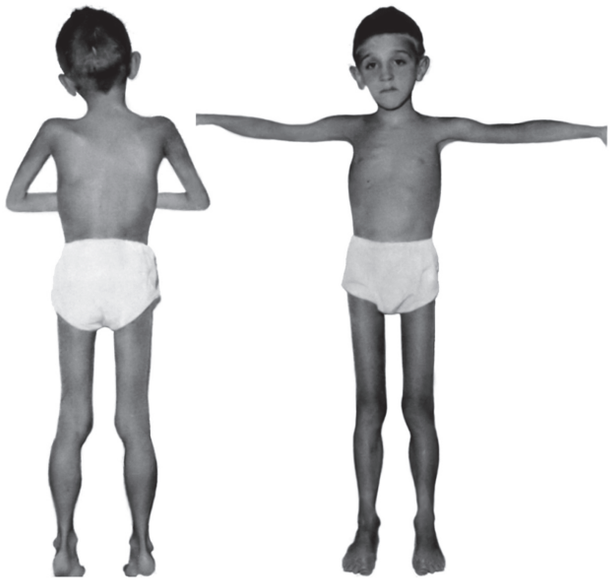


Fig. 3. Distrofia muscolare di Duchenne. Si noti l'ipotrofia della muscolatura del cingolo scapolare e delle cosce, contrastante con la pseudo-ipertrofia delle sure.

di alterazioni posturali e scheletriche, deformità articolari e cifoscoliosi. Mentre alcuni bambini assumono un aspetto cachettico per la progressione dell'atrofia, altri diventano obesi per la forzata immobilità.

I riflessi bicipitale, tricipitale e rotuleo diminuiscono e sono assenti nel 50% dei casi all'età di 10 anni, mentre in un terzo dei soggetti il riflesso achilleo è evocabile anche nello stadio terminale della malattia.

La funzione respiratoria gradualmente declina per l'insorgenza di un'insufficienza respiratoria su base restrittiva, in un terzo dei casi associata ad apnee ipniche ostruttive, con progressiva riduzione della capacità vitale in tutti i malati.

L'interessamento cardiaco è costante ma tardivo, e nella maggioranza dei casi costituito da tachicardia sinusale, aritmie atriali, difetti di conduzione e da caratteristiche onde R di grande ampiezza nelle derivazioni precordiali destre associate a onde Q molto profonde nelle derivazioni degli arti e nelle precordiali sinistre.

Possibile è il riscontro ecocardiografico di alterazioni della contrattilità della parete postero-laterale del ventricolo sinistro causato da estesa fibrosi. Una condizione di insufficienza cardiaca è presente solo nelle fasi avanzate della malattia.

L'interessamento della muscolatura liscia può comportare gastroparesi e pseudo-ostruzione intestinale.

Disabilità cognitivo-comportamentale si osserva nel 30% delle DMD: il QI medio scende una deviazione standard sotto alla media normale senza correlazione all'entità del danno muscolare, e con maggiore compromissione nelle prove verbali rispetto a quelle di *performance*. Non è chiaro il meccanismo sottostante, anche se potrebbe dipendere da un'alterata espressione della distrofina in alcuni tipi di sinapsi cerebrali.

I malati con DMD presentano un aumentato rischio di ipertermia maligna per esposizione ad anestetici volatili (flurani) e succinilcolina.

L'*exitus* avviene quasi sempre per inanizione, complicazioni polmonari o insufficienza cardiaca alla fine della seconda decade od anche nel corso della terza nei casi sottoposti a trattamento di supporto.

Esami paraclinici – La CKemia può superare 10.000 mU/ml ed è marcatamente aumentata all'esordio della malattia, raggiungendo il picco intorno ai 3 anni per poi scendere gradualmente nella misura del 20% all'anno in rapporto alla riduzione della massa muscolare, fino a quasi normalizzarsi negli stadi avanzati.

Anche altri enzimi (AST, ALT, LDH) e la mioglobinemia sono sensibilmente aumentati.

L'EMG dimostra la presenza di un quadro nettamente miogeno con riduzione dell'attività spontanea e d'inserzione proporzionali alla progressiva sostituzione del tessuto muscolare da parte di cellule adipose. Come in tutte le miopatie, a minimo sforzo il reclutamento dell'attività di unità motoria è di tipo interferenziale, durata ed ampiezza dei potenziali di unità motoria diminuite; sono osservabili anche potenziali di durata aumentata, espressione della cronicità del processo.

Il reperto bioptico muscolare è caratterizzato, oltre che dall'assenza di distrofina (documentabile con tecniche immunoistochimiche o di immunoblot), dalla presenza di fibre di diversa dimensione, fibrosi, gruppi di fibre basofile e fibre opache e "ipercontratte" accanto a foci di necrosi e miofagia; contrassegno istologico della malattia è la presenza di fibre ialine, frapposte a fibre necrotiche ed a fibre in rigenerazione (v. v. 1° Vol., Cap. 14, Biopsia muscolare).

La diagnosi di certezza si ottiene con l'individuazione di specifiche mutazioni genetiche in quasi il 100% dei casi, grazie alle attuali tecniche di analisi molecolare[1], capaci anche di accertare le mutazioni in femmine portatrici e quindi consentire un preciso *counselling* genetico.

Terapia sintomatica – Il trattamento ottimale richiede un approccio multidisciplinare (pediatri, neurologi, fisiatri, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, dietologi, psicologi e genetisti).

Fisioterapia. È la componente principale del trattamento ed in genere si inizia all'età di 3-4 anni con un programma di *stretching* per prevenire l'insorgenza di contratture, specie dei tendini di Achille, delle fasce

[1] MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), *fluorescent multiplex PCR* e successiva *conformation sensitve capillary electrophoresis*

ileotiabili e dell'anca. Il ricorso ad ortosi ginocchio-caviglia-piede all'inizio delle difficoltà deambulatorie permette di prolungare la capacità di camminare in media per 18-24 mesi. La scoliosi, complicanza ineluttabile che di solito compare quando il bambino cessa di deambulare, causa dolore, alterazioni posturali e compromette la funzione respiratoria e l'alimentazione, oltre a rendere poco confortevole la posizione seduta.

La progressione della curvatura suggerisce l'intervento chirurgico di fusione vertebrale, da attuarsi quando la scoliosi raggiunge 35°; per eseguire l'intervento è opportuno che la capacità vitale forzata (FVC) sia superiore al 30% e che la funzione cardiaca, documentata dall'EcoCG, sia buona.

La qualità di vita migliora con la stabilizzazione vertebrale, non così la funzione respiratoria. Un corsetto vertebrale non impedisce la progressione della scoliosi ma può essere utile nel trattamento dell'alterazione posturale, specie nei casi in cui l'intervento chirurgico sia impossibile o non accettato dal malato.

Il malato con DMD merita un'attenta sorveglianza, oltre che ortopedica, anche cardiaca e respiratoria: in ogni caso, il controllo clinico è volto a cogliere in tempo le complicanze per consentirne il trattamento tempestivo.

Sorveglianza cardiologica. Dovrebbe cominciare verso i 10 anni ed includere l'ECG e l'ecoCG transtoracico, e nei casi con limitata finestra acustica anche la RM cardiaca. In letteratura esiste qualche controversia su quando iniziare la terapia per la cardiomiopatia dilatativa, presente nell'80% dei malati oltre i 18 anni.

La terapia dovrebbe essere iniziata prima della progressione allo stadio di maggior gravità.

Un precoce trattamento con ACE-inibitori (perindopril) può ritardare l'esordio e la progressione della disfunzione del ventricolo sinistro con riduzione della mortalità (Duboc et al., 2007). È importante, inoltre, accertare l'eventuale coesistenza di un'ipoventilazione notturna che peggiora la funzione cardiaca.

Sorveglianza respiratoria. Deve iniziare attorno agli 8-9 anni, prima della perdita della capacità deambulatoria, ricorrendo anche a valutazioni spirometriche, determinazioni dei livelli di CO_2 al risveglio e diurni ed eventualmente a controlli polisonnografici annuali.

La diminuzione della riserva respiratoria causa disturbi ventilatori durante il sonno con ipossiemie correlate alla fase REM ed apnee ostruttive. In passato l'ipoventilazione notturna obbligava alla tracheotomia, ma dal 1990 è possibile praticare anche a domicilio una ventilazione non invasiva che contribuisce a prolungare la sopravvivenza fino alla metà della terza decade e talora sino alla quarta decade.

Prevenzione dell'obesità e della disfagia. È necessaria nell'ultima fase deambulante, specie in corso di terapia giornaliera con corticosteroidi. I malati con disfagia possono trarre beneficio da intervento dietologico e logopedico anche con correzioni posturali; in alcuni casi è necessario il ricorso alla gastrostomia.

Glicocorticosteroidi. Sono gli unici farmaci ad aver dimostrato una certa efficacia (Manzur et al., 2008), anche se non è noto attraverso quale meccanismo: sono stati ipotizzati la modificazione della regolazione di geni ed il rallentamento del catabolismo muscolare, la riduzione della concentrazione del calcio citosolico, l'aumento della riparazione miogena ed effetti positivi anche sulle funzioni respiratoria e cardiaca e sulla scoliosi.

Non esistono dati certi sull'inizio e sulla durata del trattamento con corticosteroidi; comunemente si inizia quando insorge ipostenia e si interrompe quando la deambulazione diventa impossibile. Gli effetti collaterali avversi più frequenti sono rappresentati dalla comparsa di una sindrome di Cushing: obesità centripeta "a bufalo", ipertensione, irsutismo/acne, irritabilità ed iperattività, aumentato rischio di infezioni, cataratta, intolleranza al glucosio, osteoporosi, osteonecrosi.

- *Prednisone/prednisolone.* Alla dose ottimale di 0,75 mg/kg p.o./die, determinano già dopo 10 giorni un aumento della forza, della la motilità e della massa muscolare, che raggiungono il picco dopo 3 mesi e perdurano lungamente (anche per 20 anni), e in tal modo riducono sia la progressione della disabilità motoria, sia il rischio di morte. Dosi inferiori (0,3 mg/kg p.o./die) sono meno efficaci, dosi superiori (1,25-2,5 mg/kg p.o./die) gravate da maggiori effetti avversi. La terapia a giorni/periodi alterni è meno efficace di quella quotidiana ininterrotta, che contempla anche l'uso di deflazacort 0,9 mg/kg p.o./die (McDonald et al. 2018).
- *Deflazacort.* È un'oxazolina analoga del prednisone, usata a dosi di 0,9 mg/kg p.o./die e preferibile al prednisone/prednisolone per i suoi minori effetti avversi.

Terapia genica – Negli ultimi anni sono state portate avanti diverse strategie volte ad attenuare il deficit di distrofina, facilitate anche dalla disponibilità di due modelli animali naturali (cane e topo).

Da un lato è stato tentato il trapianto di mioblasti o di cellule staminali: mentre trial controllati di trasferimento di mioblasti umani in soggetti con DMD non hanno mostrato alcun miglioramento clinico significativo, le terapie con cellule staminali sono in corso di valutazione su modelli animali. Dall'altro lato è stata seguita la strategia della sostituzione diretta del gene utilizzando vettori virali modificati che trasportano molecole simili a micro mRNA (oligonucleotidi antisenso) in grado di impedire il normale *splicing* del gene mascherando aree cruciali del RNA messaggero e inducendo il "salto di esone" (*exon skipping*).

Exon skipping. Nei soggetti con DMD da delezione *out-of-frame* (~65% dei casi) la manipolazione dell'*exon skipping* con delezione di altri esoni può ristabilire la *reading frame*, con la formazione di una distrofina di dimensioni ridotte ma tuttavia funzionante, risultato simile a quanto osservabile nella BMD, forma allelica più lieve della DMD. In particolare, sono stati impiegati due oligonucleotidi antisenso (2OMP, 2-O-metil-fosforotioato; PMO, morfolinofosforodiamidato o Eteplirsen), entrambi promuoventi lo *skipping* dell'esone 51 ma anche dell'esone 44 (2OMP) e dell'esone 23 (PMO).

La somministrazione sistematica di oligonucleotidi antisenso nel topo con deficit di distrofina ha indotto un apprezzabile *exon skipping* con conseguente espressione di livelli funzionanti di distrofina e miglioramento della funzione muscolare. Tale strategia terapeutica, risultata assai promettente in un trial di fase 2 per entrambi gli oligonucleotidi, è in corso di verifica attraverso un trial controllato di fase 3 in doppio cieco *versus* placebo per l'oligonucleotide 2OMP.

Stop codon readthrough. Altra metodica è quella che nasce dall'identificazione di molecole in grado di promuovere la traduzione nonostante la presenza di codoni di stop prematuri, attraverso il fenomeno dello *stop codon readthrough*, facilitando la traduzione del mRNA e, di conseguenza, la sintesi della proteina.

Tale metodica è applicabile ai soggetti con DMD causata da mutazioni puntiformi nonsense (~10% dei casi) con prematura cessazione della translazione.

La somministrazione nel topo di antiglicosidi (gentamicina) causa una lettura errata del codice RNA, consentendo l'inserimento di aminoacidi alternativi a livello del codone mutato, la trascrizione e la formazione della proteina deficitaria.

Per contro, l'utilizzo di Ataluren (PTC124, fluorobenzene legato a oxadiazolo), molecola appositamente disegnata per ottenere il *readthrough* di mutazioni del codone di stop e la formazione di una proteina funzionante, ha superato in soggetti con DMD/BMD la valutazione di sicurezza, senza però fornire risultati clinici apprezzabili (Guglieri e Bushby, 2010).

Distrofia muscolare benigna di Becker

Descritta per la prima volta da Becker e Kiener nel 1955 come distrofia muscolare benigna X-*linked* (BMD, *Benign Muscular Dystrophy*), è una variante allelica della DMD che colpisce i maschi con un'incidenza approssimativa di 5:100.000.

Rispetto alla DMD, la prevalenza è maggiore sia per la storia naturale più benigna della malattia, sia perché i maschi affetti sono in grado di procreare, con conseguente possibilità di trasmissione ai nipoti attraverso figlie che sono portatrici obbligate. Mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata ("troncata"), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.

Le mutazioni, tuttavia, sono diverse da quelle responsabili della DMD: solo nel 16% dei casi si tratta di mutazioni *frameshift*, mentre nella maggioranza (70%) dei malati le mutazioni sono "*in frame*". Le mutazioni vicine al dominio N-terminale comportano quadri clinici più gravi. Approssimativamente il 10% dei casi, inoltre, deriva da mutazioni spontanee.

Gli aspetti clinici che indirizzano verso una possibile forma di BMD includono:

1. storia familiare compatibile con ereditarietà recessiva X-*linked;*
2. deambulazione mantenuta oltre i 15 anni di età;
3. prevalente distribuzione dell'ipostenia ai cingoli;
4. ipertrofia (pseudoipertrofia) ai polpacci.

Un ampio spettro di fenotipi clinici ed una grande variabilità sono osservabili anche all'interno delle singole famiglie. Alcuni soggetti presentano un interessamento preferenziale dei quadricipiti, forma ritenuta da alcuni Autori come variante della BMD (Sunohara et al., 1990), anche se l'interessamento esclusivo o prevalente dei quadricipiti può osservarsi anche in altre forme: alcune distrofie dei cingoli (LGMD1B, GHMD2H), la miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo 3, la miosite a corpi inclusi, etc.

Nella forma tipica di BMD l'ipertrofia muscolare, le contratture e la distribuzione del deficit sono simili a quelle della DMD, ma con alcune peculiarità:

1. l'esordio è più tardivo, solitamente fra i 5 e i 25 anni, entro i 40 e oltre oltre, e il decorso più lento;
2. il deficit dell'andatura non inizia mai prima dei 15 anni, ma può comparire anche a 80 anni; nel 50% circa dei casi la deambulazione diventa impossibile entro la quarta decade;
3. la durata della vita può risultare nella media. I crampi e le mialgie sotto esercizio, soprattutto ai polpacci, sono precoci, frequenti e più marcati rispetto alla DMD;
4. L'interessamento cardiaco e il deficit intellettivo sono meno frequenti rispetto alla DMD, ma in alcune famiglie sono marcati e talora clinicamente evidenti già nelle fasi precoci della malattia, precedendo la comparsa del deficit muscolare.

Con il termine di *outliers* (aberranti) vengono indicati soggetti con fenotipo intermedio tra quello della DMD e quello della BMD. Si tratta di ragazzi in grado di deambulare anche dopo i 12 anni ma costretti all'uso della carrozzina all'età di 15 anni; un aspetto clinico particolare consiste nella possibilità, negli *outliers* affetti da BMD, di flettere completamente il capo contro gravità in posizione supina a differenza dei malati con DMD che non sono in grado di compiere la manovra.

La diagnosi differenziale si propone soprattutto nei confronti dell'atrofia spinale muscolare (causata da alterazione del cromosoma 5), con cui in passato la BMD veniva spesso confusa: in tal senso l'analisi del DNA e la quantificazione della distrofina risultano determinanti. Gli accertamenti diagnostici e l'approccio terapeutico sono identici a quelli impiegati per la DMD.

Portatrici femmine di DMD/BMD

Madri e sorelle dei soggetti con DMD o BMD possono essere portatrici della malattia. Le portatrici sono distinte in obbligate, probabili e possibili.

Sono considerate *portatrici obbligate* femmine con un figlio ed un altro parente per via materna affetti; *portatrici probabili* femmine con due o più figli affetti o un solo figlio e un figlio della figlia affetti, e *portatrici possibili* madri di un solo figlio affetto e senza precedente storia familiare.

Esistono diverse possibilità attraverso le quali una femmina può essere portatrice di una mutazione del gene della distrofina. Se la mutazione viene ereditata da uno dei due genitori (se dal padre, la femmina sarà sicuramente portatrice obbligata) tutte le sue cellule porteranno la mutazione, ma poiché in ogni cellula femminile uno dei cromosomi X è casualmente inattivato, ne rimane uno solo trascrizionalmente attivo per ogni cellula.

Poiché l'inattivazione (*lyonizzazione*) del cromosoma X avviene molto precocemente nelle cellule embrionali, tutte le cellule derivanti da una determinata cellula inattivata avranno lo stesso cromosoma X inattivato. Una femmina portatrice avrà quindi due tipi di cellule di cui un tipo sano (in teoria il 50%) ed un tipo con la mutazione.

Quanto più precocemente avviene la lyonizzazione con la successiva propagazione clonale, tanto più alta sarà la probabilità di portatrici con la maggior parte di cellule sane o mutate; ne consegue che le femmine portatrici potranno presentare l'intero spettro della malattia, dall'essere asintomatiche o affette in modo lieve, fino a presentare il completo fenotipo Duchenne.

Il 90% delle mutazioni, tuttavia, avviene spontaneamente, e se ciò avviene prima della fecondazione, nell'oocita o nello spermatozoo, tutte le cellule avranno la mutazione e il manifestarsi della malattia dipenderà sempre dal grado di inattivazione del cromosoma X e dalla distribuzione clonale del cromosoma X inattivato nelle cellule derivate. Se la mutazione avviene dopo il concepimento, l'individuo sarà un mosaico con cellule contenenti due cromosomi X normali e cellule con un cromosoma X normale ed uno mutato; in questo caso il fenotipo clinico dipenderà dall'estensione del mosaicismo che può essere ristretto solo alle linee germinali interessate dalla mutazione.

Infine, femmine con *sindrome di Turner* (genotipo: 45, XO) manifestano la distrofinopatia se l'unico cromosoma X porta una mutazione di *DMD.*

La sintomatologia, se presente, varia da dolori muscolari e crampi durante l'attività fisica ad una ipostenia prossimale ai cingoli che può anche essere così marcata da costringere alla carrozzina, richiamando il fenotipo DMD; nella maggioranza dei casi le portatrici sintomatiche presentano un quadro con deficit muscolare ai cingoli simile a quello della BMD che in passato - prima dell'inizio della diagnosi molecolare - era confuso con forme di distrofia muscolare dei cingoli (LGMD), specie in assenza di storia familiare.

Le portatrici sintomatiche di DMD/BMD hanno un aumentato rischio (10%) di sviluppare una cardiomiopatia, che eccezionalmente può anche rivelarsi il primo sintomo, giustificando una sorveglianza tramite ecoCG. Semplici alterazioni ECG sono presenti nel 50% dei casi. La durata di vita nelle portatrici varia in funzione della gravità clinica mentre rientra nella norma nei casi asintomatici in cui è possibile cogliere solo una diminuita capacità a svolgere un'attività continuativa.

La CKemia è inaffidabile per la diagnosi di portatrice, poiché valori normali non la escludono e valori elevati si riscontrano solo in meno della metà delle portatrici obbligate; per contro, la possibilità di essere portatrice di DMD/BMD deve essere considerata nella diagnosi differenziale verso l'iperCKemia asintomatica. Anche le tecniche immunoistochimiche per la distrofina sono inutili ai fini diagnostici, potendosi riscontrare quadri normali accanto a quadri mosaico con miofibre positive per la distrofina alternate ad altre negative.

La metodica diagnostica più attendibile è l'analisi genetica da eseguirsi in prima istanza sui maschi affetti, se presenti; l'individuazione della mutazione nei maschi rende più facile l'individuazione delle femmine portatrici.

La diagnosi prenatale può essere fatta con l'analisi del DNA dei villi corioidei o delle cellule del liquido amniotico solo in caso di una gravidanza successiva alla nascita di un figlio con accertata mutazione.

Miocardiopatie pure o associate a deficit della muscolatura scheletrica

L'interessamento cardiaco è comune nella DMD e nella BMD: l'ECG è alterato nel 60% dei casi all'età di 10 anni e nella stragrande maggioranza si altera assieme all'ecoCG quando all'età di 18 la cardiopatia diviene sintomatica nel 57% dei casi. Mutazioni di almeno cinque geni possono causare una cardiomiopatia dilatativa con trasmissione ereditaria X-*linked*:

1. gene per la tafazina *(TAZ)*, coinvolto nella sindrome di Barth;
2. gene per l'emerina, responsabile della forma di distrofia muscolare di Emery-Dreifuss X-*linked*;

3. gene *LAMP2* codificante per la proteina di membrana associata a lisosoma, la cui deficienza è alla base della malattia di Danon;
4. gene *XK* codificante per una proteina di trasporto di membrana responsabile della sindrome di McLeod;
5. gene per la distrofina che causa una cardiomiopatia dilatativa X- *linked (XLDCM)*.

Fra queste condizioni, la distrofinopatia è l'unica che s'associa ad un pressoché esclusivo interessamento cardiaco. La XLDCM è una malattia allelica alla DMD e alla BMD, descritta per la prima volta nel 1987 in una famiglia con 11 giovani maschi affetti e 5 donne portatrici sintomatiche, tutte madri di figli affetti. Non sono presenti significativi sintomi muscolari, anche se la CKemia è elevata e la biopsia muscolare mostra alterazioni miopatiche. La gravità, l'età e le modalità dell'esordio ed il decorso sono molto variabili.

Nella forma più comune e grave, con CKemia notevolmente aumentata e assenza di distrofina nel muscolo cardiaco, nella seconda e terza decade di vita si sviluppa un'insufficienza cardiaca congestizia a rapida progressione e rischio di morte per insufficienza ventricolare dopo un anno dall'esordio.

Sindrome con mialgie e crampi

La descrizione nel 1981 di una famiglia i cui membri presentavano a partire dall'adolescenza una sindrome caratterizzata da intolleranza all'esercizio con mialgie, crampi muscolari e mioglobinuria, ha permesso di associare tale quadro clinico trasmesso con modalità recessiva X- *linked* con una distrofinopatia.

L'EN dimostrava pseudoipertrofia dei polpacci senza ipostenia; oltre alla mioglobinuria erano presenti aumento della CKemia, alterazioni miopatiche alla biopsia e distrofina alterata all'esame immuno istochimico ed immunochimico.

In seguito, altri casi sporadici e familiari furono segnalati in diverse parti del mondo, ove alcuni di essi vennero inizialmente ritenuti affetti da miopatia metabolica.

La sindrome è stata attribuita a diverse delezioni di DMD, tali da comportare un'ampia variabilità e gravità clinica intrafamiliare, anche rispetto al deficit di forza.

Forme di iperCKemia asintomatica

In soggetti con aumento asintomatico della CK sono state riscontrate mutazioni del gene della distrofina: questa condizione rappresenta l'estremo più benigno dello spettro delle distrofinopatie. Sono stati descritti anche casi di iperCKemia asintomatica in famiglie con soggetti affetti da DMD. Va inoltre ricordato che lo stato di portatrice asintomatica può accompagnarsi ad iperCKemia.

DISTROFIE MUSCOLARI SINDROMICHE

Comprendono le seguenti entità nosografiche (Tab. 10):

Tabella 10. Classificazione delle Distrofie Muscolari Sindromiche.

Distrofie Miotoniche
- Distrofia miotonica tipo 1 (DM1)
- Distrofia miotonica tipo 2 (DM2)

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss
- EDMD1 X-*linked*
- EDMD2 autosomica dominante
- EDMD3 autosomica recessiva
- EDMD4
- EDM5
- EDMD6
- EDMD7

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD)

Distrofia scapolo-peroneale

Distrofia muscolare oculofaringea

Distrofie X-*linked* con cardiomiopatia e miopatia scheletrica
- Miopatia di McLeod
- Malattia di Danon

Distrofie miotoniche

Le distrofie miotoniche (DM) sono malattie neuromuscolari geneticamente eterogenee, ad ereditarietà autosomica dominante, caratterizzate da ipostenia, ipotrofia, miotonia e manifestazioni multisistemiche che possono includere cataratta, difetti di conduzione cardiaca, atrofia gonadica, turbe endocrine e disturbi neuropsichiatrici.

In base alle acquisizioni genetiche dell'ultima decade, si riconoscono oggi due distinte forme di distrofia miotonica, tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), le cui caratteritiche clinico-genetiche sono sintetizzate nella Tab. 11.

Distrofia miotonica tipo 1 (DM1)

Descritta da Steinert (1909), è al contempo la forma più comune di sindrome miotonica e di distrofia muscolare, anche se molte caratteristiche cliniche e patologiche sono uniche ed atipiche per una distrofia in senso classico.

La modalità di trasmissione è autosomica dominante a penetranza completa in entrambi i sessi, con una

Tabella 11. Distrofie miotoniche DM1 e DM2: caratteristiche cliniche e genetiche.

Forme cliniche	**DM1**	**DM2**
Locus	19q13.3	3q21.3
Gene	*DMPK*	*CNBP*
Prodotto genico	Proteinchinasi	*Zinc Finger Protein 9*
Errore genetico: espansione ripetizione	CTG	CCTG
• Dimensione normale	5 - 37	10 - 26
• Dimensione borderline	38 - 60	26 -75
• Dimensione patologica	60 - 3.000	75 - 11.000
Anticipazione	+	±
Retrazione	±	+
Forma congenita	+	-
Età di esordio	0 - età adulta	8 - 60 a.
Sede ipostenia/atrofia		
• Faccia (*facies* miopatica)	++	±
• Ptosi palpebrale	++	±
• Flessori collo	++	±
• Prevalentemente prossimale all'esordio	-	+
• Prevalentemente distale all'esordio	+	-
Miotonia	+	+
Dolore muscolare	++	+
Atrofia focale o diffusa	++	+
Ipertrofia polpacci	-	+
Cataratta	++	++
Calvizie	++	±
Aritmie cardiache	++	±
Ipogonadismo	++	±
Iperinsulinemia	+	++
Ipersonnia	++	+
Iperidrosi	+	++
Turbe cognitive (ritardo mentale, deficit funzioni esecutive)	+/++	+
Alterazioni RM della sostanza bianca	++	++

++ = presente e rilevante; + = presente; ± = presente, di scarsa entità; - = assente

prevalenza mondiale di 2.1-14.3 nati vivi, europea di 3-15:100.000 ed in particolari regioni come il Quebec di 1:500, a causa dell'effetto fondatore.

La DM1 è una malattia sistemica causata da un'espansione della ripetizione CTG localizzata nel cromosoma 19q13.3 nella regione che è contemporaneamente l'estremità 3' della regione non tradotta del mRNA del gene *DMPK* che codifica per la proteina DMPK (*Dystrophia Miotonica Protein Kinase*, Brook et al., 1992) e la sede del promotore dell'adiacente gene *SIX5*, in cui miotonia, ipotrofia ed ipostenia muscolare si accompagnano ad interessamento di tessuti non muscolari, motivo per cui la sintomatologia conclamata contempla una varietà di differenti ed eterogenei disturbi (v. oltre).

Dopo l'identificazione della mutazione responsabile della DM1 sono state avanzate diverse ipotesi patogenetiche, la prima delle quali attribuiva importanza ad un'insufficiente produzione di DMPK (aploinsufficienza). Poiché il topo eterozigote *knockout* DMPK non presentava segni patologici, prese successivamente corpo l'ipotesi che l'espansione della ripetizione diminuisse l'espressione del gene *SIX5*: tuttavia in topi con alterazione di questo gene non veniva riprodotta una sindrome simile alla distrofia miotonica, ma solo cataratta, peraltro non del tipo posteriore tipica della DM1. L'ipotesi più recente è che la mutazione causa della malattia agisca non tanto attraverso un meccanismo di perdita di funzione del gene *DMPK*, quanto alterando i processi cellulari attraverso un "guadagno" di funzione del RNA.

L'allele *DMPK* con l'espansione CTG è transcritto e la ripetizione CUG del mRNA (citosina-uridina-guanidina)

è trattenuta nel nucleo determinando un duplice effetto patogeno: da un lato, la proteina MBNL1 (*Muscleblind-Like 1*) si lega ed è sequestrata dalla ripetizione CUG del RNA, causando la sua deplezione dal nucleo; dall'altro, induce una *up-regulation* della CUGBP1 (*CUG-Binding Protein 1*) nei mioblasti cardiaci e scheletrici nei soggetti con DM1.

MBNL1 e *CUGBP1* regolano infatti in maniera antagonistica le transizioni degli *splicing* alternativi durante lo sviluppo del muscolo scheletrico e cardiaco.

La deplezione di MBNL1 e l'aumentata espressione di CUGGP1 (che nel muscolo scheletrico di topo riproduce aspetti della DM1, Ward et al., 2010) comportano modificazioni transcrizionali e post-transcrizionali diffuse, fra cui alterazioni della stabilità del mRNA e della regolazione degli *splicing* alternativi.

L'alterata regolazione di questi ultimi, anche se può essere secondaria alla rigenerazione del muscolo scheletrico (Orengo et al., 2011), è ritenuta il contrassegno della DM1 ed alcuni *splicing* mal regolati sono stati correlati con sintomi quali la miotonia (*splicing* di CLCN1, canale muscolare specifico per il cloro) e la resistenza all'insulina ed il diabete (*splicing* del recettore per l'insulina, IR) (Pistoni et al., 2010). La DM1, al pari della DM2, rientra pertanto fra le malattie neuromuscolari da RNA (Ranum e Cooper, 2006; Wheeler e Thornton, 2007).

Il numero di ripetizioni CTG nel locus DM1 è molto variabile nella popolazione. Gli individui sani hanno alleli contenenti da 5 a 35 ripetizioni: in questo intervallo gli alleli sono stabili e non vanno incontro ad amplificazione. Quando si superano le 50 ripetizioni gli alleli diventano instabili e l'instabilità causa la patologia. Gli alleli con un numero di ripetizioni compreso fra 36 e 49 devono essere considerati come alleli premutati, potenzialmente instabili.

La sintomatologia è correlata al grado di espansione delle triplette, in base alla quale si distinguono tre forme: 1) lieve (50-150 ripetizioni); 2) classica (100-1.000 ripetizioni) e 3) congenita (> 2.000 ripetizioni).

Il numero di ripetizioni non consente, tuttavia, una precisa previsione dell'età d'esordio e della gravità della malattia a causa della sovrapposizione fenotipica e del mosaicismo somatico responsabile della marcata variabilità clinica caratteristica della DM1. Infatti, l'instabilità mitotica fa sì che diversi tessuti (ed all'interno dello stesso tessuto, le diverse cellule) dello stesso individuo affetto possano avere gradi di espansione diversa e che tale espansione, con il procedere degli anni, tenda ad aumentare.

Le cellule del tessuto muscolare, dell'encefalo e del miocardio presentano espansioni di grado maggiore rispetto ai leucociti. Del resto, il numero di triplette può essere simile nei muscoli nonostante il loro diverso grado di compromissione, così come il numero di triplette non correla né con i disturbi cognitivi e comportamentali né con i difetti di conduzione cardiaca (la principale causa di morte improvvisa nella DM1).

Per contro, la documentata correlazione significativa fra età di esordio ed aumento delle ripetizioni è la base molecolare del fenomeno dell'*anticipazione*, che comporta quadri clinici più marcati con esordio più precoce da una generazione all'altra. Inoltre, il livello d'instabilità intergenerazionale dovuto al numero delle triplette dipende dal sesso del genitore affetto. L'incremento risulta maggiore nella trasmissione materna, che predomina nettamente nelle forme congenite: ciò dipende dal fatto che gli oociti, a differenza dei gameti maschili, rimangono vitali anche in presenza di diverse migliaia di triplette.

La variabilità clinica è notevole: i malati con DM1 possono essere asintomatici, presentare minimi segni (cataratta e miotonia asintomatica), mostrare ipostenia e ipotrofia di grado moderato-marcato al volto ed agli arti o essere affetti dalla grave forma congenita. Uno degli aspetti caratteristici è il fenomeno dell'anticipazione già descritto, e quello opposto assai più raro della "contrazione" nei rari casi ad ereditarietà paterna.

Forma asintomatica (50-150 ripetizioni) – Si tratta di soggetti sostanzialmente asintomatici, o per lo meno portatori di disturbi modesti e comunque non denunciati. L'obiettività neurologica può risultare lievemente alterata, ma l'EMG rimane nella norma. Non è raro che la diagnosi nel soggetto asintomatico venga fatta dopo l'effettuazione del test genetico nei discendenti francamente sintomatici.

Forma congenita (100-1.000 ripetizioni) – È la forma più grave, caratterizzata da marcata e generalizzata ipotonia e diplegia facciale, quasi sempre ereditata da madri talora affette anche in misura lieve o addirittura asintomatiche (in letteratura sono riportati solo quattro casi ereditati da padre affetto).

La caduta delle palpebre, il labbro superiore a tenda (o a V invertita), con conseguente aspetto a "bocca da carpa" e la mandibola aperta conferiscono una *facies* caratteristica facilmente riconoscibile. Possono anche essere presenti deformità articolari, specie al piede, difficoltà all'alimentazione per paralisi faringea e problemi respiratori, possibile causa di morte nel 25% dei neonati. Il 75% dei sopravvissuti presenta ritardo psicomotorio e del linguaggio; la miotonia, assente alla nascita, compare di solito intorno ai 10 anni.

La forma congenita è esclusiva della DM1 ed è caratterizzata da immaturità del muscolo scheletrico piuttosto che da degenerazione muscolare progressiva. L'assenza della forma congenita nella DM2 fa supporre che oltre alla tossicità esercitata dalle ripetizioni del RNA esistano altri fattori e meccanismi patogenetici associati con il locus DM1 responsabili della forma congenita.

Forma classica (> 2.000 ripetizioni) – L'esordio avviene tipicamente entro i 20-50 anni con comparsa di ipostenia e miotonia, ma spesso è molto più insidioso, manifestandosi con riduzione del visus, apatia, modificazione della personalità e sterilità maschile.

Ipostenia ed ipotrofia. Interessano inizialmente le estremità distali degli arti, localizzandosi alla muscolatura intrinseca delle mani e dei muscoli della loggia antero-esterna della gamba con caduta del piede ed andatura steppante; successivamente si estendono prossimalmente, specie ai muscoli del collo e del capo, ove il m. sternocleidomastoideo è particolarmente colpito.

L'ipostenia e l'ipotrofia della muscolatura facciale e di quella masticatoria determinano un'espressione tipica, caratterizzata da spianamento delle rughe, modica ptosi palpebrale bilaterale, assai raramente associata a turbe dell'oculomozione, ed enoftalmo. Il viso allungato ha un aspetto cadente, emaciato ed inespressivo, definito anche lugubre: nel sorridere, ad es., il soggetto solleva gli angoli della bocca ed arriccia il labbro superiore come se digrignasse i denti (Fig. 4). La parola, inoltre, spesso appare legata per ipostenia dei muscoli facciali e miotonia della lingua e negli stadi avanzati diventa monotona, ipofonica e nasale associandosi a disfagia per progressivo coinvolgimento dei muscoli bulbari.

Miotonia. In genere più evidente nella muscolatura della mano, dell'avambraccio e della lingua, è un fenomeno piuttosto precoce e può precedere anche di molti anni l'ipostenia, per attenuarsi con il progredire dell'atrofia, rimanendo localizzata alla muscolatura meno deficitaria, come il deltoide.

Alterazioni sistemiche e d'organo – Sono numerose, frequenti e variamente associate.

Fig. 4. Distrofia miotonica DM1 (M. di Steinert): si noti la *facies* caratteristica e la calvizie.

Turbe respiratorie. Dipendono dal deficit relativamente precoce della muscolatura respiratoria, che negli stadi avanzati della malattia può comportare insufficienza respiratoria per ipoventilazione alveolare con possibile ipersonnia diurna, da distinguere da quella narcolettica.

Turbe cardiache. Sono frequenti ma non sempre sintomatiche. Le forme più comuni sono i difetti di conduzione atrioventricolare (evidenziabili con allungamento del tratto P-R all'ECG) che possono manifestarsi con una sindrome di Morgagni-Adams-Stokes e comportare anche morti improvvise per marcata bradiaritmia. Eventualità meno comuni sono costituite dal prolasso mitralico, dalla disfunzione del ventricolo sinistro e da una cardiomiopatia dilatativa.

Turbe oculari. Il cristallino è il tessuto non muscolare più frequentemente interessato dal processo distrofico. La cataratta, ricercata con la lampada a fessura, è presente in più del 90% dei pazienti, in genere sotto forma di opacità puntute, iridescenti, di diversi colori situate negli strati sottocapsulari del cristallino. Tra le altre patologie oculari va segnalata la degenerazione retinica; le alterazioni elettroretinografiche e dei potenziali evocati visivi sono relativamente frequenti.

Turbe cutanee. Sono costituite da una tipica alopecia frontale progressiva, ad esordio generalmente precoce, presente sia nei maschi che nelle femmine.

Turbe endocrine. Si localizzano alle gonadi, al pancreas ed alla tiroide. Tipica è l'atrofia testicolare, con scomparsa dei tubuli seminiferi, riduzione dei livelli serici di testosterone, disregolazione del GH e sterilità; la biopsia testicolare mostra alterazioni simili alla sindrome di Klinefelter, ma la cromatina sessuale è generalmente normale. Nella femmina non si manifesta sterilità, ma si riscontrano aumento del FSH, irregolarità mestruali e facilità all'aborto. La maggior parte dei soggetti mostra iperinsulinemia da carico di glucosio; l'incidenza di una condizione franca di diabete, però, non sembra essere superiore a quella della popolazione normale. È stato riportato un aumento dell'incidenza di gozzo e di noduli tiroidei.

Turbe della muscolatura liscia. L'interessamento delle miofibre lisce comporta turbe della motilità dell'esofago e del faringe, dilatazione gastrica, stipsi, lassità dello sfintere anale, difficoltoso svuotamento vescicale, dilatazione ureterale e alterazioni della contrazione uterina nel parto.

Turbe ossee. Sono costituite da riduzione di volume della sella turcica ed iperostosi cranica.

Turbe cognitivo-comportamentali. Comprendono turbe della personalità, ritardo mentale congenito non progressivo, spesso associati ad alterazioni EEG temporo- frontali ed a ventricolo-megalia.

Turbe immunologiche. Consistono in un'ipogammaglobulinemia IgG ed in una ridotta risposta anticorpale, peraltro non correlate ad un'aumentata incidenza di malattie autoimmuni.

I soggetti con esordio nell'età adulta hanno una ridotta sopravvivenza (vita media: 60 anni) con perdita dell'autonomia deambulatoria nel 50% dei casi. L'exitus è causato da alterazioni cardiache (30%) o infezioni respiratorie (30%).

Diagnosi – Richiede innanzi tutto la dimostrazione anamnestico-clinica delle varie alterazioni muscolari e non muscolari tipiche della DM1, e si basa sui seguenti esami:

- analisi molecolare del DNA leucocitario sul malato per la ricerca di una alterata espansione delle replicazioni di CTG (Southern *blotting* e PCR permettono di documentare il 100% delle mutazioni senza falsi positivi), sui casi asintomatici o preclinici, sui progenitori portatori della mutazione ed a scopo di diagnosi prenatale sui genitori quando si sospetti che uno dei due sia affetto da DM1;
- EMG, utile per svelare una miotonia subclinica oltre ad eventuali segni di miopatia;
- ricerca oftalmoscopica di cataratta con lampada a fessura.

Fra gli altri esami, hanno valore accessorio la CKemia, spesso lievemente aumentata, e la biopsia muscolare, che frequentemente mostra aumento dei nuclei in posizione centrale, atrofia delle miofibre di tipo I e miofibre ad anello per la presenza di un anello periferico di sarcoplasma.

Terapia – La malattia non è al momento suscettibile di trattamento eziologico, ma solo sintomatico antimiotonico mediante chinino, difenilidantoina, procainamide ed acetazolamide; studi controllati su casistiche peraltro ridotte sembrano dimostrare una particolare efficacia della mexiletina (400-600 mg/die) e della tocainide (1200 mg/die).

Le limitazioni funzionali invalidanti causate dall'ingravescente ipostenia richiedono una riabilitazione ortesica, mentre per gli altri disturbi non miotonici (alterazioni della conduzione cardiaca, cataratta, deficit di testosterone) vi sono opzioni terapeutiche più efficaci.

Distrofia miotonica tipo 2 (DM2)

La DM2 è una malattia multisitemica, ad ereditarietà autosomica dominante, simile alla DM1 ma più lieve, con incidenza sovrapponibile o più rara.

Include differenti quadri clinici riferibili a mutazioni sul cromosoma 3q21 (Day et al., 1999, Ricker et al., 1999, Meola et al., 2000) che causano espansioni della ripetizione CCTG (75-11.000, in media circa 5000 ripetizioni) in corrispondenza dell'introne 1 del gene *CNBP* (*Cellular Retroviral Nucleic Acid-Binding Protein* 1), codificante per la proteina ZNF9 (*Zinc Finger Protein 9*, Liquori et al., 2001):

- miopatia miotonica prossimale (PROMM), con prevalente localizzazione prossimale dell'ipostenia e lieve atrofia, senza espansione CTG sul cromosoma 19q13.3 (Thornton et al. 1994, Ricker et al., 1994);
- distrofia miotonica prossimale (PDM), osservata in una famiglia finlandese affetta da cataratta, sordità e ipostenia prevalentemente prossimale ad esordio tardivo, miotonia ed ipogonadismo maschile (Udd al., 1997);
- distrofia miotonia tipo 2 (DM2), osservata in una famiglia di cinque generazioni i cui componenti presentavano un quadro non facilmente distinguibile dalla DM1 con miotonia, calvizie frontale, cataratta policromatica, infertilità, aritmie cardiache ma con ipostenia sia prossimale che distale ed anche ipertrofia dei polpacci e iperidrosi (Day et al., 1999).

Similmente alla patogenesi della DM1, anche nella DM2 il mRNA transcritto con l'espansione CCTG tende ad accumularsi in foci all'interno del nucleo, e gli aggregati di mRNA mutato esercitano il loro effetto tossico sulle cellule sequestrando proteine leganti RNA con conseguente alterazione degli *splicing* alternativi di vari geni bersaglio (canale per il cloro, recettore per l'insulina, troponina cardiaca), spiegando le manifestazioni multisistemiche tipiche di entrambe le forme DM1 e DM2.

Le differenze più evidenti rispetto alla DM1 sono costituite dallo scarso se non assente fenomeno dell'anticipazione e dall'assenza della forma congenita, per cui non si osservano ritardo mentale e gravi deficit dello sviluppo, e dal fatto che l'entità dell'espansione delle ripetizioni del DNA non correla né con l'età di esordio, né con la gravità della sintomatologia.

Sintomatologia – Analogamente alla DM1, è caratterizzata da miotonia (90%), ipostenia (82%), cataratta posteriore subcapsulare (61%), insufficienza testicolare (29-65%), intolleranza al glucosio (23%), ipogammaglobulinenia e difetti della condizione cardiaca (19%).

Nella maggior parte dei casi, la DM2 esordisce tipicamente nella terza decade (20-60 anni) con un'ipostenia seguita da miotonia come nella DM1, ma il dolore, la rigidità e la fatica muscolari sono più frequenti e marcati. L'ipostenia tipicamente colpisce i settori prossimali (muscolatura cervicale, estensori del gomito e flessori dell'anca), mentre nella DM1 sono inizialmente interessati i muscoli distali degli arti superiori. Anche il diabete mellito tipo 2 è più comune nella DM2. Le manifestazioni cognitive includono difficoltà alla concentrazione e nel reperimento dei vocaboli; è possibile infine un'eccessiva sonnolenza diurna.

La CKemia è spesso lievemente aumentata; l'EMG dimostra l'occorrenza di scariche miotoniche anche in

assenza di miotonia clinica; la biopsia rivela aspetti miopatici aspecifici. Non esiste una terapia specifica per la DM2: il trattamento è analogo a quello della DM1.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD)

Descritta come rara "forma insolita di distrofia muscolare X-*linked*" (Emery e Dreyfuss, 1966) e poi denominata eponimicamente come distrofia muscolare tipo Emery-Dreifuss (EDMD) da Rowland (1979), differisce dalle distrofie muscolari di Duchenne (DMD) e di Becker (DMB) per l'esordio più tardivo e la presenza di una cardiomiopatia dilatativa con uno specifico difetto di conduzione assente nelle distrofinopatie. L'EDMD comprende:

- forme X-*linked*, o EDMD1, causate da mutazioni nel locus Xq28 del gene *EMD* codificante per l'*emerina* (Bione et al., 1994);
- orme autosomiche più rare (descritte per la prima volta da Céstan e LeJonne, 1902), sia dominanti (EDMD2) che recessive (EDMD3), causate da mutazioni del gene *LMNA*, localizzato sul cromosoma 1q22, codificante per le lamineA/C nucleari (Bonne et al., 1999). Tali mutazioni oltre a causare disordini muscolari quali l'EDMD2-3, la distrofia dei cingoli LGMD1B e la cardiomiopatia dilatativa con difetti di conduzione, sono responsabili di sindromi lipodistrofiche, neuropatie periferiche (CMT) e quadri di accelerato invecchiamento come la progerie di Hutchinson-Gilford. L'insieme di questi disordini è spesso indicato oggi con il termine di "laminopatie".

In realtà l'EDMD è una distrofia decisamente eterogenea sul piano genetico; mutazioni dei geni *EMD* e *LMNA* sono responsabili di non più del 40% dei casi e mutazioni di altri geni sono state recentemente identificate come responsabili di ulteriori forme:

- EDMD4, mutazione di *SYNE1*, codificante per la nesprina-1;
- EDMD5, mutazione di *SYNE2*, codificante per la nesprina-2;
- EDMD6, mutazione di *FHL1*, codificante per la proteina FHL1 (*Four And A Half LIM domains 1*);
- EDMD7, mutazione di *TMEM43*, codificante per la TMEM43 (*Transmembrane Protein 43*).

Tutte queste proteine, incluse l'emerina e le lamine nucleari tipo A sono, con la sola eccezione della FHL1, proteine della membrana nucleare. Nelle cellule eucariote, il nucleo è separato dal citoplasma dalla membrana nucleare, composta dalle membrane interna ed esterna, dallo spazio perinucleare, dal complesso dei pori nucleari e dalla lamina nucleare. Quest'ultima è costituita da filamenti di dimensione intermedia (lamine A, B e C) in rapporto con la superficie nucleoplasmica e la membrana nucleare interna. Le lamine A e C sono prodotte da *splicing* alternativo del gene *LMNA*.

La membrana nucleare preserva l'integrità strutturale del nucleo, controlla il passaggio molecolare tra nucleo e citoplasma e permette la replicazione del DNA e la trascrizione dei geni.

La scoperta che l'alterazione di una proteina localizzata sulla membrana nucleare potesse determinare una distrofia muscolare fu un evento rivoluzionario, poiché in precedenza si riteneva che le distrofie muscolari originassero da un difetto di proteine sarcolemmali. L'iniziale scetticismo fu vinto solo con la successiva scoperta che anche la forma autosomica di EDMD origina da mutazioni di un gene codificante per le lamine A e C della membrana nucleare.

Diverse ipotesi sono state proposte nel tentativo di legare la fisiopatologia dell'EDMD alle funzioni delle lamine di tipo A e dell'emerina. Tra le ipotesi più accreditate e non mutualmente esclusive, vi sono quelle dello "stress meccanico" (emerina e lamine A/C manterrebbero l'integrità meccanica delle cellule) e dell'espressione genica, cioè regolazione della trascrizione tessuto-specifica: in ogni modo, le mutazioni dell'emerina sarebbero associate a perdita di funzione, mentre quelle della lamina A/C a guadagno o cambiamento di funzione.

EDMD1 X-linked – È caratterizzata dalla triade:

1. contratture precoci, spesso prima che si sia instaurata una significativa ipostenia, dei tendini di Achille, gomiti e muscoli posteriori del collo, con iniziale limitazione della flessione cervicale seguita da limitazione dell'anteroflessione di tutta la colonna;
2. ipotrofia e ipostenia lentamente progressive con caratteristica distribuzione omero-peroneale precoce ma con successiva estensione ai settori prossimali;
3. difetti della conduzione cardiaca (bradicardia sinusale, allungamento dell'intervallo PR, blocco completo), cardiomiopatia o entrambi.

La sintomatologia inizia generalmente nella prima decade di vita con contratture che compaiono prima dell'ipostenia e dell'atrofia, al contrario di quanto avviene in molte altre distrofie muscolari.

La contrattura alla caviglia causa andatura "digitigrada", mentre la ridotta motilità vertebrale può porre la necessità di diagnosi differenziale nel confronti della sindrome della colonna rigida. Anche se nell'età adulta la mobilità di molti soggetti è gravemente ridotta, essi conservano a lungo la capacità di deambulare.

La presenza della cardiomiopatia differenzia significativamente i soggetti con EDMD da quelli con DMD/BMD

per la frequente necessità di pacemaker. Il riscontro di alterazioni cardiache in età avanzata può rappresentare l'unica manifestazione clinica in femmine portatrici che possono andare incontro a morti improvvise.

Non sembra esistere una stretta correlazione tra genotipo e fenotipo: infatti, anche in presenza della stessa mutazione, la variabilità intra/interfamigliare del quadro clinico è notevole.

La CKemia è normale o moderatamente aumentata. La biopsia muscolare può dimostrare un quadro francamente distrofico ma spesso non presenta alterazioni di rilievo; nel 95% almeno dei casi si riscontra perdita completa dell'emerina nel muscolo, cute, cellule esfoliative orali e leucociti. L'EMG può dimostrare alterazioni miogene, ma non contribuisce significativamente alla diagnosi. La diagnosi può essere confermata dall'immunoistochimica muscolare o cutanea per l'emerina o dall'analisi immunochimica sulle proteine leucocitarie. La diagnosi differenziale si pone nei confronti della sindrome della colonna rigida e della distrofia scapolo-peroneale.

EDMD2 autosomica dominante – È causata, come il suo disturbo allelico della distrofia dei cingoli LGMD1B, da mutazioni del gene *LMNA* (cromosoma 1q11-23), codificante per la lamina A/C. I soggetti con EDMD2 hanno un fenotipo clinicamente non distinguibile dalla EDMD1 X-*linked*; le uniche differenze sono costituite da una maggior variabilità e gravità, specie della cardiomiopatia.

EDMD3 autosomica recessiva – È una rara forma di distrofia muscolare autosomica recessiva, dovuta anch'essa a mutazioni di *LMNA*, con contratture e grave rigidità del rachide, riportata in 5 giovani non apparentati (tre maschi e due femmine) con esordio nel secondo anno di vita ed incapacità a deambulare a partire dall' età di 8 anni, in assenza di alterazioni cardiache. La CKemia era moderatamente aumentata, ed alla biopsia muscolare erano presenti solo alterazioni distrofiche non specifiche, con normali espressione di emerina, distrofina, sarcoglicani.

EDMD4 e EDMD5 – Sono due forme autosomiche dominanti di EMD causate da mutazioni dei geni *SYNE1* (cromosoma 6q25) e *SYNE2* (cromosoma 14q23), che codificano rispettivamente per le proteine nesprina-1 e nesprina-2 (Zhang et al., 2007). Si tratta di proteine con ripetizioni di spectrina (*Nuclear Envelope Spectrin Repeat Proteins*) ancorate sulle membrane nucleari esterna ed interna e che legando l'actina con l'emerina e le lamine A/C, connettono la lamina nucleare con il citoscheletro actinico. Gli aspetti clinici dei soggetti con mutazioni *SYNE1* e *SYNE2* soddisfano i criteri diagnostici per l'EDMD.

EDMD6 – È una seconda forma di EDMD legata al cromosoma X (Xq26), causata da mutazioni del gene *FHL1* che codifica per la proteina *Four-and-a-Half LIM Domains* che, come l'emerina e le lamine A e C, ha le funzioni di mantenere l'integrità strutturale e di regolare la capacità di comunicazione cellulare, oltre ad agire sulla differenziazione muscolare (Gueneau et al., 2009). In tutti i casi studiati di sette famiglie, il fenotipo prevalente è caratterizzato da una miopatia con distribuzione scapolo-peroneale e/o assiale, contratture articolari, associata a cardiopatia con difetti di conduzione, aritmie ed ipertrofia cardiaca; le femmine portatrici eterozigoti erano asintomatiche o presentavano cardiopatia e/o lieve miopatia.

Mutazioni di *FHL1* sono state riportate anche per la miopatia con corpi a capacità riduttiva (RBM, *Reducing Body Myopathy*), la miopatia con atrofia della muscolatura posturale a trasmissione legata al cromosoma X (XMPMA, *X-linked Myopathy with Postural Muscle Atrophy*), la miopatia scapolo-peroneale a trasmissione dominante legata al cromosoma X (XSPM), in un solo soggetto con sindrome della colonna rigida (RSS) (Cowling et al., 2011).

EDMD7 – È stata recentemente descritta come forma a trasmissione dominante in due soggetti portatori di mutazioni missense in eterozigosi del *TMEM43* che codifica per la proteina della membrana nucleare *Transmembrane Protein 43*, capace di legarsi anch'essa con l'emerina e le lamine A/C (Liang et al., 2011).

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD)

La FSHD è la terza più comune distrofia dopo le distrofinopatie e le forme di distrofia muscolare miotonica. La prevalenza stimata varia fra 1:15.000-20.000.

Inizialmente descritta da Landouzy e Dejerine nel 1884 e successivamente definita nel 1952 con lo studio di una numerosa famiglia dell'Utah e da uno studio olandese di popolazione nel 1982, questa miopatia coinvolge, seppure in grado minore, anche altri distretti del corpo, pur avendo continuato a conservare nel tempo la sua definizione originale.

L'ereditarietà è autosomica dominante con elevata frequenza di casi sporadici (10%-30% di tutti i casi), causata da nuove mutazioni o mosaicismo. Il gene è stato localizzato nella porzione telomerica del cromosoma 4 (4q35), ma non è stato ancora identificato (Wijmenga et al., 1990). Questa regione è composta principalmente da ripetizioni polimorfiche, ciascuna dalla dimensione di 3.3 kilobase, denominate D4Z4. Nella popolazione generale il numero di ripetizioni varia da 11 a più di 100. Nella forma classica di FSHD, denominata FSHD1 (95% di tutte le FSHD), si verifica una delezione con contrazione delle ripetizioni D4Z4 tra 1 e 10.

La FSHD1, in realtà sarebbe il risultato di una combinazione unica di fattori genetici ed epigenetici (van der Maarel et al., 2011; Statland e Tawil, 2011). Questi ultimi consistono in ipometilazione del DNA con alterazione strutturale della cromatina (*relaxation*), con conseguente possibilità di trascrizione del retrogene *DUX4*, contenuto nelle ripetizioni D4Z4, che è silente nelle cellule somatiche normali. In presenza di alleli "permissivi" per la FSHD, un segnale di poliadenilazione consente di stabilizzare il transcritto del retrogene *DUX4* con produzione di una proteina tossica che agisce con un meccanismo di "guadagno di funzione".

Il 5% di soggetti presenta il tipo FSHD2, clinicamente identico alla FSHD1 ma privo della contrazione delle ripetizioni D4Z4 sul cromosoma 4q35. È interessante notare che anche in questi soggetti, in cui non è nota una specifica mutazione, si osserva una marcata riduzione della metilazione del DNA con perdita di compattezza della cromatina.

Vi è una correlazione inversa tra numero delle ripetizioni residue ed età d'esordio e gravità della malattia: delezioni più grandi causano frammenti corti più piccoli ed espressioni fenotipiche più gravi. Tuttavia, soggetti affetti della stessa famiglia e con delezioni di eguale dimensione possono mostrare una gravità clinica assai variabile, dimostrando che la dimensione della delezione non è l'unico fattore determinante la gravità.

La malattia compare in entrambi i sessi, trasmessa sia dai maschi che dalle femmine affetti. In alcune famiglie esiste una apparente preferenza sessuale con i maschi più gravemente affetti.

Sintomatologia – L'esordio della miopatia avviene di solito nella seconda - terza decade e, come dice il suo nome, la distribuzione del deficit di forza e di trofismo è specifica. La muscolatura mimica è colpita precocemente, spesso in maniera asimmetrica ma anche inizialmente asintomatica, soprattutto in corrispondenza dei muscoli orbicolare dell'occhio, zigomatico ed orbicolare della bocca.

L'interessamento della muscolatura facciale si manifesta con incapacità a gonfiare un pallone, a bere attraverso una cannuccia e con una tendenza a dormire con gli occhi semiaperti.

La *facies* è tipica: il sorriso appare appiattito e trasversale per il deficit del risorio e il risparmio del platisma, le labbra, a riposo, sono protruse conferendo alla porzione inferiore del volto un tipico aspetto a "muso di tapiro", simile a quello osservabile nella miastenia gravis. La muscolatura masticatoria e quella oculomotoria sono tipicamente risparmiate. Un'ipostenia respiratoria sintomatica si verifica nell'1% circa dei casi.

Alla compromissione facciale fa seguito quella dei muscoli fissatori della scapola, omerali, assiali e degli arti inferiori. Il deficit muscolare all'arto superiore ha una distribuzione simile a quella della distrofia scapolo-omerale, con maggior compromissione del bicipite, tricipite, serrato anteriore, pettorale, estensori del polso e risparmio del deltoide, talora pseudoipertrofico, e dei flessori dell'avambraccio. In particolare, nell'adduzione degli arti si può evidenziare il "segno della scapola alata" per deficit dei muscoli fissatori della scapola.

A differenza di quanto indicato nel nome, anche la muscolatura degli arti inferiori è compromessa per la presenza di ipostenia della muscolatura dell'anca e del quadricipite femorale e, soprattutto, del tibiale anteriore con caduta bilaterale del piede e andatura steppante; inoltre è possibile osservare pseudoipertrofia dei polpacci. Contratture muscolari e deformità scheletriche sono rare, anche se nei pochi casi a rapida evoluzione può insorgere una marcata accentuazione della lordosi lombare. Sempre raramente i malati possono sviluppare interessamento cardiaco con difetti di conduzione atrioventricolare o aritmie ventricolari che richiedono il ricorso a *pacemaker.*

Il decorso è tipicamente caratterizzato da una lenta progressione "discendente" del deficit (faccia → arto superiore → arto inferiore). Escludendo i casi ad esordio precoce, la FSHD di rado comporta grave invalidità prima della quarta o quinta decade ed è in genere compatibile con una durata normale della vita.

Lo spettro clinico della malattia varia dalla condizione asintomatica a quella di una progressiva perdita dell'autonomia deambulatoria fino alla necessità della carrozzina (20% dei casi).

I casi di FSHD ad esordio infantile si caratterizzano per una grave ipostenia con comparsa nei primi due anni di vita e con il ricorso alla carrozzina fra 9-10 anni; possibile è anche un coinvolgimento del SNC che si esprime con ritardo mentale ed epilessia.

Un'altra forma di FSHD, o *malattia di Coat*, comporta un deficit facio-scapolo-omerale associato a marcata ipoacusia percettiva ed a teleangiectasia retinica. Alcuni bambini presentano una marcata diplegia facciale che ricorda la sindrome di Möbius.

La CKemia può essere normale o modestamente aumentata; analogamente, l'EMG può risultare normale o dimostrare alterazioni miopatiche. La biopsia muscolare, raramente necessaria, dimostra alterazione della dimensione delle miofibre (atrofiche o ipertrofiche) ed un aumento del connettivo endomisiale con infiltrati mononucleari simili a quelli della polimiosite.

Diagnosi – È di solito agevole e può essere posta con relativa certezza nella maggioranza dei casi che presentano la tipica distribuzione dell'ipotrofia ed ipostenia muscolare con familiarità autosomica dominante. La diagnosi è confermata dall'analisi molecolare che ren-

de quasi sempre inutile la biopsia muscolare, poiché la sensibilità e la specificità della procedura standard raggiungono il 95%.

Terapia – Non vi è possibilità di trattamento medico efficace. Interventi chirurgici per fissare la scapola possono essere utili come le ortosi caviglia-piede. Le alterazioni epigenetiche della struttura cromatinica costituiscono un potenziale bersaglio terapeutico.

Distrofia scapolo-peroneale

È una forma ad ereditarietà autosomica dominante in cui non è stata documentata alcuna associazione con il cromosoma 4q35, per cui non può essere considerata una forma allelica alla FSHD. La sua collocazione nosologica non è ancora ben definita (Kazakov et al., 2009). La famiglia originariamente descritta da Kaeser è stata successivamente riconosciuta come una miopatia miofibrillare da mutazione del gene per la desmina sul cromosoma 2q35; un'altra famiglia con sindrome scapolo-peroneale e cardiomiopatia è stata associata al cromosoma 12.

È caratterizzata da ipostenia della muscolatura antero-esterna della gamba e del cingolo scapolare, distribuzione osservabile sia nella distrofia di Emery-Dreyfuss, sia in alcune miopatie congenite (miopatie centronucleare e nemalinica), nella miopatia da deficit di maltasi acida e nella miopatia con inclusioni a capacità riduttiva (*Reducing Body Myopathy*).

I soggetti con distrofia scapolo-peroneale presentano nelle prime due decadi di vita un deficit spesso asimmetrico della dorsiflessione ed extrarotazione del piede che ne determina la caduta e che erroneamente può essere attribuito ad una neuropatia peroneale.

La presenza di contratture alla caviglia secondarie all'ipostenia dei muscoli antero-esterni della gamba è frequente. L'interessamento scapolare è simile a quello della FSHD, ma se ne differenzia perché la muscolatura omerale è relativamente risparmiata, mentre quella peroneale è molto più compromessa. Raramente coesiste lieve ipostenia facciale, con conseguente difficoltà diagnostica nei confronti della FSHD. Il decorso è lentamente progressivo.

La CKemia è normale o lievemente aumentata, l'EMG mostra un quadro miopatico e la biopsia aspetti miopatici non specifici. Non è stato riportato alcun trattamento medico efficace; in alcuni casi è utile il ricorso ad ortosi caviglia-piede e l'intervento chirurgico stabilizzatore della scapola.

Distrofia muscolare oculofaringea (OPMD)

Identificata da Taylor (1915) in una famiglia franco-canadese, è stata successivamente descritta in 35 paesi del mondo. La sua prevalenza varia notevolmente a seconda dei campioni finora studiati: 1:1.000 nella popolazione francofona del Québec, 1:200.000 in Francia e 1:600 negli ebrei Bukhara viventi in Israele.

L'OPMD è di solito ereditata con modalità autosomica dominante con completa penetranza senza preferenza di sesso, ed è causata da un'espansione stabile di una breve tripletta GCG nell'esone 1 del gene *PABN1*, posto nel cromosoma 14q11.2-q13, codificante per la proteina PABPN1 (*Poly(A)-Binding Protein-1*). Normalmente vi sono 6 ripetizioni GCG che nell'OPMD aumentano da 8 a 13, con relativa stabilità durante la meiosi per cui non si osserva il fenomeno dell'anticipazione.

Soggetti omozigoti per le espansioni GCG possono manifestare forme più gravi e più precoci. Una condizione di omozigosi per solo 7 ripetizioni GCG porta ad una forma autosomica recessiva di OPMD, che può essere più lieve o più grave della forma dominante. Sono stati descritti pochi casi dovuti a mutazioni puntiformi.

La malattia esordisce di solito nella 5°-6° decade ed evolve in modo lentamente progressivo, senza riduzione dell'attesa di vita, presentandosi inizialmente con ptosi palpebrale e disfagia e successivamente con ipostenia della muscolatura del tronco e della radice degli arti.

La ptosi è quasi sempre bilaterale ma può essere asimmetrica; i muscoli extraoculari sono interessati nel 50% dei casi, limitando progressivamente i movimenti dei globi oculari ma senza quasi mai causare diplopia o completa oftalmoplegia esterna; l'oculomozione intrinseca non è compromessa.

Nel 25% di casi coesiste disfagia per coinvolgimento faringeo o esofageo che può portare ad aspirazione di cibi e calo ponderale. La muscolatura facciale, masticatoria e laringea possono essere lievemente ipostheniche, comportando talora l'occorrenza di disfonia.

La CKemia può essere normale o solo leggermente aumentata. La biospia muscolare mostra alcune alterazioni particolari: 1) la presenza di piccole fibre angolate e 2) la presenza di vacuoli orlati probabile espressione di un processo autofagico (come nella miosite a corpi inclusi). L'ultramicroscopia evidenzia inclusioni tubulo-filamentose intranucleari ritenute specifiche dell'OPMD, costituite da aggregazioni di PABPN1 mutata. Altre alterazioni istologiche presenti (perdita e variazione dimensionale delle miofibre, espansione del tessuto fibroso interstiziale e di connettivo) sono comuni a molte altre distrofie muscolari.

Le alterazioni istologiche sono più marcate nei muscoli extraoculari, linguali, faringei e diaframmatici. L'OPMD si distingue dalle forme di miopatia mitocondriale clinicamente caratterizzate da ptosi palpebrale e oftalmoparesi per l'assenza di *ragged red fibers*.

In alcune varianti genetiche di OPMD non sono state individuate mutazioni del gene PABN1. È stata riportata una forma ad esordio infantile-adolescenziale con ptosi, oftalmoparesi, diffusa marcata ipostenia ed insufficienza respiratoria.

La variante "Miopatia oculofaringodistale" recentemente descritta in 47 casi (Durmus H. et al.) può essere dominante o recessiva senza differenze cliniche, e si presenta all'età media di 22 anni con ptosi, seguita da sintomi orofaringei e ipostenia distale dopo 5 anni dall'esordio, ed insufficienza respiratoria, presente in una significativa percentuale di casi ancora in grado di deambulare.

Distrofie muscolari X-*linked* con cardiomiopatia e miopatia scheletrica

Miopatia di McLeod o Neuroacantocitosi (MLS) – È una rara malattia multisistemica causata da mutazioni del gene *XK* localizzato sul cromosoma Xp21, codificante per un'omonima proteina a probabile funzione di trasporto transmembrana, che si manifesta con un danno del SNC simile a quello della malattia di Huntington e con un interessamento ematologico e neuromuscolare.

È caratterizzata dall'assenza di espressione degli antigeni eritrocitari XK, ridotta espressione eritrocitaria degli antigeni per la glicoproteina di Kell e da acantocitosi (morfologia eritrocitaria dentellata o "a stella").

Poiché nei soggetti colpiti l'ipostenia può risultare lieve o anche subclinica, è stato inizialmente impiegato il temine di "Miopatia benigna con acantocitosi legata al cromosoma X"; molti di essi, tuttavia, sviluppano ipostenia ed atrofia clinicamente rilevanti, talora invalidanti e predisponenti a rabdomiolisi, considerando che la CKemia risulta costantemente elevata, verosimilmente in rapporto ad un danno muscolare infraclinico. La biopsia muscolare evidenzia prevalenti aspetti neurogeni. Nel 60% dei casi coesiste una cardiomiopatia che si manifesta con fibrillazione atriale, aritmie maligne o cardiomiopatia dilatativa.

Malattia di Danon – È una raro disturbo a trasmissione ereditaria recessiva X-*linked*, causato da deficienza di LAMP-2 (*Lysosome-Associated Membrane Protein-2*) per mutazioni del gene omonimo nel cromosoma Xq24. La proteina LAMP-2 costituisce assieme alla LAMP-1 una frazione significativa delle glicoproteine della membrana lisosomale ed è implicata nella biogenesi, stabilità ed integrità dei lisosomi.

La malattia di Danon colpisce più precocemente e più gravemente i maschi ed è caratterizzata dalla triade cardiomiopatia, miopatia scheletrica e ritardo mentale.

La cardiomiopatia domina il quadro clinico, mentre la miopatia scheletrica e il ritardo mentale sono incostanti, con notevole variabilità anche intrafamigliare.

Il quadro istologico è simile a quello della malattia di Pompe, ma nella malattia di Danon l'attività α-glicosidasica è normale.

A differenza dalla miopatia con eccesso di autofagia X-linked, con cui mostra rassomiglianze, manca la deposizione sulle miofibre del complesso di attacco di membrana (MAC, C5b-9).

Distrofie muscolari dei cingoli

Il termine di distrofia muscolare dei cingoli (LGMD, *Limb-Girdle Muscular Dystrophy*) è stato introdotto nel 1954 da Walton e Nattrass per definire un'entità caratterizzata da ipostenia ed ipotrofia della muscolatura dei cingoli pelvico e scapolare, ma successivamente è risultata clinicamente e geneticamente assai eterogenea.

Si tratta di miopatie non congenite molto rare (prevalenza 8-70:1.000.000 senza predilezione di sesso) che comprendono forme con esordio nella prima decade e rapida progressione e forme più lievi con esordio più tardivo e più lenta progressione. Lo sviluppo dell'ipotrofia è di solito simmetrico, ma varia fra soggetti e sottotipi genetici. Possono essere presenti scapola alata, segno di Gowers (dell'arrampicata), pseudoipertrofia muscolare, contratture, deformità scheletriche.

L'interessamento distale è possibile ma solitamente tardivo; possono coesistere disturbi respiratori, difetti cardiaci di conduzione e cardiomiopatia dilatativa.

La compromissione dei cingoli non è peraltro esclusiva di queste forme, ma è osservabile in altri diversi quadri clinici come la distrofia muscolare di Becker, l'atrofia muscolare spinale ad esordio tardivo, la miopatia di Bethlem, la malattia di Pompe ed in più rari quadri come le sindromi miasteniche congenite.

Per molti anni la diagnosi di LGMD è stata una diagnosi di esclusione nei confronti di distrofinopatie, distrofia miotonica, miopatie metaboliche e distrofia facio-scapolo-omerale.

Nel tempo è emerso che questo gruppo eterogeneo di miopatie è causato da specifici difetti di proteine muscolari e che la maggior parte di queste proteinopatie mostra una grande eterogeneità fenotipica inter ed intrafamiliare, per cui l'interessamento dei cingoli è solo una delle possibili espressioni fenotipiche (Broglio et al., 2010).

La scoperta di sottotipi geneticamente distinti di LGMD ha portato all'attuale classificazione basata sul

tipo di ereditarietà: le forme più comuni, autosomiche recessive, sono denominate LGMD2 (16 forme: A-P; la denominazione alfabetica progressiva indica l'ordine con cui nel tempo è avvenuto il mappaggio del gene), le forme autosomiche dominanti LGMD1 (8 forme: A-H). Tuttavia, un terzo dei malati con LGMD sfugge ad una diagnosi genetica precisa (Nigro et al., 2011).

L'assenza di uno o più membri del "complesso distrofina-proteine associate (DAPC)" causa un danno di membrana nelle forme recessive. Tuttavia, sono state identificate diverse forme con implicazione di geni che non codificano per componenti del DAPC ed in cui i meccanismi del processo distrofico rimangono poco chiari.

Questo gruppo include la calpaina 3, una proteasi intracellulare calcio-sensibile (LGMD2A), la caveolina-3, una componente delle caveole di membrana (LGMD 1C), la lamina A/C e l'emerina, proteine del rivestimento nucleare (LGMD1B e distrofia muscolare di Emery-Dreifuss). Fisiopatogeneticamente le LGMD possono essere sinteticamente incluse in cinque gruppi:

1. da difetto del complesso distrofina–distroglicano (LGMD2C, D, E, F, I, K, M, N, O ,P);
2. da difetti di membrana (LGMD1C, LGMD2BL);
3. da difetti enzimatici (LGMD2A, H);
4 da difetti sarcomerici (LGMD1A, LGMD2G, LGMD2J);
5. da difetti della lamina nucleare (LGMD1B).

Distrofie dei cingoli autosomiche dominanti

La Tab. 12 riporta i principali aspetti clinico-genetici delle otto forme autosomiche dominanti di cui è noto il locus cromosomico ma di cui solo in tre è stato identificato il gene (LGMD1A, LGMD1B e LGMD1C). Alcuni soggetti con mutazioni di questi geni mostrano tuttavia un ampio spettro di differenze fenotipiche. La situazione più esemplificativa è quello delle mutazioni del gene della lamina A/C responsabili di una dozzina di differenti condizioni cliniche che includono la lipodistrofia, la distrofia muscolare di Emery–Dreifuss, cardiomiopatie, la malattia di Charcot–Marie–Tooth e sindromi progeriche. Nessuna mutazione genica è stata ad oggi riportata per cinque forme (LGMD1D–H).

LGMD1A – È il più comune fenotipo associato a mutazione del gene *TTID* (5q31.2) codificante per la miotilina, catena di 498 aminoacidi associata al disco Z e che si lega alla α-actinina ed al filamento C; attraversa i filamenti di actina, controlla l'assemblaggio del sarcomero ed è probabilmente importante nello stabilizzare ed ancorare i filamenti fini al disco Z durante la fibrillogenesi. La miotilina è espressa anche nel muscolo cardiaco, ma in misura minore.

L'esordio della LGMD1A varia tra 27-77 anni ed il decorso è lentamente progressivo. Il primo sintomo consiste solitamente in un deficit di forza agli arti inferiori seguito da interessamento prossimale e successivamente distale degli arti superiori. Tuttavia, in molti soggetti si può osservare una precoce compromissione distale con caduta del piede (*footdrop)* e ipostenia nei movimenti del polso. Sono stati anche descritti ipostenia facciale e degli estensori del collo, disartria, disfonia e contratture articolari. Nel 50% dei casi è riportata la presenza di cardiomiopatia.

La CKemia è generalmente elevata 3-4 volte il valore normale, ma può anche risultare normale. L'EMG

Tabella 12. Distrofie muscolari dei cingoli autosomiche dominanti.

Malattia	*Locus*	Gene	Proteina Sede	Età (aa)	Decorso	Disturbi associati	CK (range)	Disturbi allelici
LGMD1A	5q31.2	*TTID*	miotilina sarcomero	adulta	lento	cardiomiopatia (50%), mialgie, disartria (30%)	3- 4 X	MFM, miopatia dai corpi sferoidei
LGMD1B	1q22	*LMNA*	lamina A/C rivestimento nucleare	4-38	lento	cardiomiopatia (60%)	1 -6 X	CMT2B1, CMD1A, EDMD2, HGPS, FPLD2, MADA
LGMD1C	3p25.3	*CAV3*	caveolina-3 sarcoplasma	12-18	lento moderato	ipertrofia dei polpacci	4 -25 X	RMD, IperCKemia sporadica, LQT9
LGMD1D	2q35	-		adulta	lento	AASS > AAII, disfagia (30%)	1 -3 X	
LGMD1E	7q36.3	*DNAJB6*		adulta	lenta	cardiomiopatia dilatativa	2 - 4 X	
LGMD1F	7q32.1	*TNPO3*		1-58	rapido	crampi		
LGMD1G	4q21.22	*HNRPDL*		adulta	lento	crampi	1 -9 X	
LGMD1H	3p25.1-p23	-		10-50	lento		1 -10 X	

MFM= miopatia miofibrillare; CMT2B1= Malattia di Charchot-Marie-Tooth assonale tipo 2B1; CMD1A= Cardiomiopatia dilatativa 1A; EDMD2= Distrofia autosomica dominante di Emery-Dreyfuss; HGPS= Progeria di Hutchinson-Gilford; FPLD2= Lipodistrofia parziale familiare; MADA= Displasia mandibulo-buccale con lipodistrofia; RMD= *Rippling Muscle Disease*; LQT9= sindrome del QT lungo. (modificata da Rocha e Hoffman, 2010 e da Nigro et al., 2011).

può rivelare la presenza di alterazioni miogene. La biopsia dimostra la presenza di un quadro miopatico, con vacuoli orlati o autofagici ed inclusioni ialine. L'immunoreattività alla miotilina è di solito normale ma può essere aumentata in alcune miofibre anormali, che frequentemente presentano un'aumentata reattività anche per altre proteine (desmina, pectina, ubiquitina).

LGMD1B – È causata da mutazioni nel gene *LMNA* (1q22) codificante per la lamina A/C, filamento intermedio presente nella parte interna della membrana nucleare e del nucleoplasma di quasi tutte le cellule che fornisce resistenza meccanica al nucleo, ancora e spazia i pori nucleari ed è essenziale per la replicazione del DNA e per la trascrizione del mRNA. La base fisiopatologica delle malattie associate alla lamina A/C non è peraltro chiara.

L'esordio della malattia avviene di solito prima dei 20 anni con ipostenia simmetrica dei muscoli prossimali degli arti inferiori; gli arti superiori vengono interessati nella terza e quarta decade.

È stato riportato coinvolgimento cardiaco sotto forma di turbe della conduzione atrioventricolare, bradicardia responsabile di sincopi (con necessità di apposizione di peacemaker) e morte cardiaca improvvisa.

La CKemia è frequentemente normale; l'EMG rivela segni miogeni. Alla biopsia si riscontrano solo lievi alterazioni miopatiche. Studi immunoistochimici evidenziano aggregati nucleari e citoplasmatici positivi per la lamina A/C.

LGMD1C – È causata da mutazioni (*missense* e microdelezioni) del gene *CAV3* (3p25.3) che codifica per la caveolina-3; varianti alleliche sono responsabili del *Rippling Muscle Disease* e iperCKemie sporadiche. Non sono rare mutazioni spontanee per cui l'assenza di una storia familiare non esclude la diagnosi.

Le caveoline sono proteine transmembrana che costituiscono il principale componente delle caveole, microinvaginazioni dellla membrana di 50-100 nm di diametro. In particolare, la caveolina-3 è la variante specificamente localizzata nel sarcolemma, dove forma un complesso con la distrofina e le glicopropteine associate con quest'ultima, contribuendo verisimilmente alla transduzione di segnali. È possibile che le mutazioni interferiscano con l'oligomerizzazione della caveolina-3 che risulta in tal modo presente in quantità ridotta.

L'esordio varia dai 5 anni all'età adulta. Frequentemente la miopatia si manifesta con deficit di forza agli arti inferiori e difficoltà nella deambulazione. Tutti i soggetti sviluppano ipertrofia del polpaccio ed ipostenia lieve-moderata della muscolatura prossimale, ed alcuni anche algie crampiformi dopo sforzo fisico. La progressione è lenta e la variabilità intrafamiliare tipica.

La CKemia è spesso elevata 4-25 volte la norma. La biopsia muscolare dimostra la presenza di alterazioni miopatiche di moderata entità, una ridotta o assente immunoreattività alla caveolina-3 correlata ad una ridotta densità ultrastrutturale di caveole, ed un eventuale aumento del connettivo endomisiale.

LGMD1D – Riferita ad alterazioni di un gene on ancora identificato (prima sul *locus* 6q22, quindi 2q35), è caratterizzata da ipostenia lentamente progressiva spesso associata a cardiomiopatia ad esordio nell'età giovanile-adulta. La CKemia è aumentata 2-4 volte la norma.

LGMD1E – Riferita ad alterazioni del gene *DNAJB6* sul cromosoma 7q36.3, esordisce nella tarda età adulta. La disfagia è un sintomo comune, oltre all'ipostenia degli arti. La CKemia è aumentata 2-4 volte la norma.

Distrofie dei cingoli autosomiche recessive

Almeno 16 diversi geni sono stati finora riconosciuti responsabili delle distrofie dei cingoli autosomiche recessive (LGMD2A-LGMD2P) ma non tutti i prodotti genici sono stati identificati. Le forme recessive presentano, rispetto a quelle dominanti, un esordio in età più avanzata ed una minor gravità; i genitori dei soggetti affetti godono buona salute. I principali aspetti clinico-genetici delle forme autosomiche recessive sono riportati nella Tab. 13.

LGMD2A (Calpainopatia) – Descritta nel 1996 da Fardeau et al. negli abitanti dell'isola di Reunion nell'Oceano Indiano e successivamente riportata in tutto il mondo, è la forma di LGMD più comune nella popolazione dell'Europa orientale, Spagna, Italia e Brasile.

È causata da mutazioni del gene *CAPN3* (15q15) che codifica per la calpaina-3, proteasi calcio-dipendente che si lega alla titina e che svolge un ruolo importante nel disassemblare le proteine sarcomeriche. La calpaina-3 ha anche un ruolo, nel rimodellare il citoscheletro, nell'eliminare le proteine danneggiate e nel regolare le proteasi muscolari, che in sua mancanza possono diventare iperattive. Ampie casistiche di LGMD hanno mostrato che le calpainopatie sono responsabili del 20-26% di distrofie con distrofina e sarcoglicani normali. Il 21-23% circa dei casi mostra una sola mutazione; mutazioni "private" sono state osservate nel 70% delle famiglie affette e fra esse di queste le mutazioni *missense* o stop codoniche sono quelle più frequenti. Le mutazioni sono distribuite lungo tutto il gene, con cluster negli esoni 1, 4, 5, 8, 10, 11 e specialmente 21.

Tabella 13. Distrofie muscolari dei cingoli autosomiche recessive.

Malattia	*Locus*	Gene	Proteina Sede/ Funzione	Età (aa)	Decorso	Disturbi associati	CK (range)	Disturbi allelici
LGMD2A	15q15.1	*CAPN3*	calpaina-3 citoplasma, proteolisi	2 - 40	moderato/ rapido	scapola alata, contratture precoci, scoliosi, normali estensori e adduttori anca	3- 20 X	IperCKemia sporadica
LGMD2B	2p13.2	*DYSF*	Disferlina sarcoplasma, riparazione	10 -73	lento	ipertrofia polpacci e deltoidi	10 - 70 X	MM, DMAT, IperCKemia sporadica
LGMD2C	13q12.12	*SGCG*	γ-sarcoglicano sarcoplasma	3 -20	rapido	ipertrofia polpacci, cardiomiopatia dilatativa (più comune nella LGMD2E,F), crampi ed intolleranza ad esercizio in fenotipi meno gravi	10 - 70 X	
LGMD2D	17q21.33	*SGCA*	α-sarcoglicano sarcoplasma	3 - 40	rapido			IperCKemia sporadica, mialgie
LGMD2E	4q12	*SGCB*	β-sarcoglicano sarcoplasma	3 -20	rapido			
LGMD2F	5q33.2-q33.3	*SGCD*	δ-sarcoglicano sarcoplasma	3 -20	rapido			CMD1L
LGMD2G	17q12	*TCAP*	teletonina sarcomero	9 -15	rapido	ipertrofia polpacci (50%), cardiomiopatia (50%)	10 X	CMD1N
LGMD2H	9q33.1	*TRIM32*	TRIM32 E3-ubiquitina ligasi	1 - 44	lento	fenotipo assai variabile, AAII > AASS	5 - 15 X	Miopatia sarcotubulare
LGMD2I	19q13.32	*FKRP*	FKRP glicosil-transferasi (α-distroglicano)	1 - 40	lento	cardiomiopatia, ipertrtrofia lingua, riflessi conservati a lungo, esordio variabile	10 -30 X	DMC1C, MEB, WWS
LGMD2J	2q31.2	*TTN*	titina sarcomero	5 - 20	molto rapido	assenza di cardiomiopatia	10 -40 X	TMD, HMERF, CMD1G, CMH9
LGMD2K	9q34.13	*POMT1*	O-mannosil transferasi 1	0 - 6	lento	pseudoipertrofia lieve ai polpacci, ritardo mentale, contratture articolari alla caviglia	10 -40 X	WWS
LGMD2L	11p14.3	*ANO5*	anoctamina 5	18 - 50	lento	pseudoipertrofia ai polpacci, ipertrofia linguale, ritardo mentale, contratture articolari alla caviglia	1 - 15 X	WWS, FCMD
LGMD2M	9q31.2	*FKTN*	fukutina	< 1 anno	moderato		10 - 70 X	WWS, FCMD, CMD1X
LGMD2N	14q24.3	*POMT2*	O-mannosil transferasi 2	< 2 anni	lento		5 - 15 X	WWS, MEB
LGMD2O	1p34.1	*POMGNT1*	proteina-O-mannoso-β1,2-N-acetil-glucosaminil-transferasi 1	12	moderato		2 -10 X	WWS, MEB
LGMD2P	3p21.31	*DAG1*	distroglicano	0 - 8	moderato		20 X	

MM= miopatia distale di Miyoshi; DMAT= miopatia distale del tibiale anteriore; CMD1L= cardiomiopatia dilatativa 1L; CMD1N Cardiomiopatia dilatativa 1N; MDC1C= distrofia muscolare congenita 1C; MEB= malattia muscolo-occhio-cervello; WWS= sindrome di Walker-Warburg; TMD= Distrofia muscolare tibiale ad esordio tardivo- (M. di Udd); HMERF= miopatia ereditaria con precoce insufficienza respiratoria (M. di Edstrom); CMD1G= Cardiomiopatia dilatativa 1G; CMH9= cardiomiopatia ipertrofica familiare; FCMD= distrofia muscolare congenita di Fukuyama; CMD1X= cardiomiopatia dilatativa 1X (modificata da Guglieri et al., 2008, Rocha e Hoffman, 2010 e Nigro et al., 2011).

L'età di esordio varia dalla prima adolescenza alla piena età adulta. Più del 70% dei soggetti presenta un classico deficit della muscolatura dei cingoli pelvico e scapolare con risparmio del volto. Sono possibili contratture, deambulazione sull'avampiedi e rigidità del rachide soprattutto in quei casi ove l'interessamento dei cingoli e del tronco è completo all'età di 12 anni.

L'ipostenia è di solito simmetrica, da moderata a grave con minor compromissione distale.

I muscoli più gravemente colpiti sono: retti addominali, glutei, adduttore della coscia e della spalla, flessori del ginocchio e del gomito, estensori del polso, periscapolari e respiratori. L'ipertrofia del polpaccio non è rilevante.

L'interessamento cardiaco può essere grave e portare a morte improvvisa; il ritardo mentale è possibile, in ogni modo lieve. La progressione della malattia è lenta ed i malati sono costretti alla carrozzina dopo 10 - 30 anni dall'esordio.

Nella variante Leyden-Mobius l'esordio è collocato tra i 13-29 anni e la malattia si caratterizza per deficit dei muscoli pelvici e della coscia. Una terza variante, chiamata "a esordio tardivo" inizia nella quarta decade con interessamento pelvico.

Nel 10% circa dei casi, l'interessamento scapolo-omerale è prevalente fin all'inizio, creando difficoltà diagnostiche nei confronti della distrofia facio-scapolo-omerale (LGMD2A tipo Erb). Spesso è presente una marcata eterogeneità inter- e intrafamiliare.

La CKemia è aumentata fino a 20 volte il valore normale all'esordio, per poi diminuire sino quasi alla norma quando i malati sono costretti alla carrozzina. Gli adolescenti affetti possono raramente presentare anche una eosinofilia periferica di origine non chiara, forse causata da un'alterazione leucocitaria coesistente. La RM mostra la sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto connettivo-adiposo.

Istopatologicamente si osserva spesso un quadro distrofico, mentre lo studio immunochimico evidenzia una riduzione o una totale assenza di calpaina-3, che peraltro può anche osservarsi in soggetti con disferlinopatia e titinopatia.

LGMD2B (Disferlinopatia) – È causata da mutazioni del gene *DYSF* (2p13.2), che codifica per la disferlina, proteina della membrana sarcolemmale ritenuta essenziale per il mantenimento dell'integrità strutturale del sarcolemma. *DYSF* è implicato nei meccanismi di riparazione calcio-dipendenti. È stato ipotizzato che l'assenza di disferlina causa un'alterazione della fusione del miotubo e compromette la rigenerazione muscolare.

La LGMD2B è una forma lentamente progressiva, ad esordio precoce (di solito nella seconda decade), ma sono stati descritti anche casi ad esordio in età avanzata. La sintomatologia inizia con difficoltà nel correre e nel salire le scale; i muscoli quadricipite, psoas, posteriori della coscia e della gamba sono quelli più deficitari. Il cingolo scapolare è interessato più tardivamente, i muscoli distali possono essere colpiti mentre il cuore è solitamente risparmiato. La variabilità intra ed interfamiliare è grande.

La CKemia è di solito marcatamente aumentata (10-70 volte la norma). Poiché la disferlina è presente nei globuli bianchi, l'analisi per la disferlina di queste cellule costituisce un metodo non invasivo per la conferma della diagnosi.

Istopatologicamente si risconta una variazione della dimensione delle miofibre con aspetti necrotici e rigenerativi dispersi, aumento del connettivo endomisiale, ridotta o assente immunomarcatura per la disferlina nel sarcolemma con aumento nel citoplasma.

Circa il 25% dei casi è erroneamente diagnosticato come polimiosite. Le stesse mutazioni, tra l'altro, possono causare la miopatia di Miyoshi e la miopatia distale con esordio al tibiale anteriore; sono possibili fenotipi misti.

LGMD2C-D-E-F (Sarcoglicanopatie) – Costituiscono un sottogruppo di quattro forme autosomiche recessive di distrofia muscolare dei cingoli (LGMD2C-F) strettamente correlate sul piano genetico e dovute a mutazioni dei geni per i sarcoglicani α, β, γ e δ.

Questi quattro sarcoglicani sono proteine trasmembrana N-glicosilate che formano un complesso tetramerico legato al più ampio complesso distrofina-glicoproteina. Il complesso interagisce con distrobrevina, distrofina, biglicano, δ-distroglicano e sarcospano. I sarcoglicani β e δ formano il cuore del complesso, più strettamente legati dei sarcoglicani α e γ. La funzione del complesso sarcoglicanico non è nota, ma sembra quella di stabilizzare il complesso distrofina-glicoproteina, regolare l'adesione di quest'ultimo alla laminina-α2 e di giocare un ruolo intermediario nelle cascate di segnalazione cellulare. La mutazione di un singolo sarcoglicano comporta compromissione dell'intero complesso e ridotta espressione delle altre proteine; la gravità clinica correla con il diverso tipo di mutazione ed il conseguente livello di espressione funzionale proteica.

Le sarcoglicanopatie costituiscono il 10-15% di tutte le LGMD, ma ben il 68% delle forme più gravi; la frequenza per singola forma è del 6,6% per l'α-sarcoglicanopatia (LGMD2D), 3,1% per la β-sarcoglicanopatia (LGMD2F), 1,5% per la γ-sarcoglicanopatia (LGMD2C, particolarmente diffusa nel Magreb) e < 1% per la δ-sarcoglicanopatia (LGMD2E).

Il quadro clinico, i dati di laboratorio ed istologici della sarcoglicanopatie sono assai simili a quelli delle distrofinopatie: alcuni bambini sviluppano assai precocemente una grave ipostenia assomigliante a quella della DMD mentre altri presentano un esordio più tardivo e progressione più lenta come nella DMD. La muscolatura prossimale è colpita precocemente; possono essere presenti, come nelle distrofinopatie, pseudoipertrofia e cardiomiopatie (rare nella LGMD2D).

LGMD2C – Età d'esordio e aspetti clinici presentano una grande eterogeneità inter ed intrafamiliare. Alcuni pazienti manifestano un quadro simil-Duchenne ma con maggior sopravvivenza, altri un fenotipo tipo Becker ed altri ancora aspetti intermedi.

L'esordio si manifesta verso i 5-6 anni con un interessamento della muscolatura prossimale: più colpiti sono glutei, adduttori, paraspinali, addominali, sottoscapolari e soleo, mentre quadricipite e muscoli respiratori sono di solito risparmiati. Alcuni soggetti presentano ipertrofia dei polpacci e della lingua, sordità e, meno frequentemente, interessamento cardiaco, iperlordosi lombare e scapola alata. In ogni caso, la carrozzina diventa necessaria nall'età fra 10 ai 37 anni. La CKemia è di solito significativamente aumentata. L'EMG rivela alterazioni miogene; il quadro istologico è variabilmente miopatico o distrofico con possibili infiltrati infiammatori, con immunoreattività verso i γ-sarcoglicani ridotta o assente, mentre gli altri sarcoglicani sono in genere ridotti, e la distrofina normale o ridotta.

LGMD2D – L'esordio varia tra i 2 ed 1 15 anni; un esordio più precoce è solitamente correlato ad un più grave fenotipo ed all'assenza di α-sarcoglicano, mentre un esordio più tardivo indica un decorso più lento, conservazione della capacità deambulatoria e isolata riduzione di α-sarcoglicano nel muscolo.

Il deficit motorio è in genere prossimale: l'interessamento del quadricipite e la presenza di scapola alata sono espressione di un fenotipo grave. Alcuni soggetti presentano ipertrofia dei polpacci o cardiomiopatia. La CKemia è quasi sempre molto alta (> 500 U/L); l'esame EMG rivela alterazioni miogene. L'esame bioptico dimostra la presenza di alterazioni distrofiche, con α-sarcoglicano ridotto o assente e gli altri sarcoglicani ridotti. La gravità dei sintomi correla inversamente con la quantità residua di α-sarcoglicano.

LGMD2E – È in genere una forma grave con variabilità intrafamiliare ad esordio fra 3-17 anni, che costringe alla carrozzina fra i 10-25 anni. I muscoli prossimali sono più colpiti; possono essere presenti ipertrofia della lingua, scapola alata e cardiomiopatia. Almeno 4 tra le mutazioni descritte causano un quadro simil-Duchenne. La CKemia è molto elevata (7-80 volte la norma); l'EMG rivela alterazioni miogene, e la biopsia muscolare alterazioni miopatiche, con assenza di sarcoglicani e talvolta riduzione della distrofina.

LGMD2F – Esordisce precocemente fra i 2- 10 anni con un'ipostenia prossimale, bilaterale e simmetrica che impedisce la deambulazione fra i 9-16 anni. In alcuni casi è presente ipertrofia dei polpacci e cardiomiopatia dilatativa. Sono stati descritti anche fenotipi più lievi. La CKemia è assai elevata (10-50 volte la norma); l'esame EMG rivela alterazioni miopatiche. L'esame bioptico dimostra alterazioni miopatiche con immunoreattività assente per il δ-sarcoglicano e ridotta per altri sarcoglicani.

LGMD2G (Teletoninopatia) – È una delle più rare forme di LGMD (descritta in 4 famiglie brasiliane, di cui una di origine italiana), causata da mutazioni del gene *TCAP* (17q11-12, o 17q12) che codifica per la teletonina, proteina sarcomerica che si lega a proteine del disco Z, specie alla titina, che favorisce la fosforilazione del suo dominio C-terminale: l'interazione fra teletonina e titina appare importante nella miofibrillogenesi, poiché la teletonina contribuisce a mantenere il sarcomero integro.

L'esordio solitamente avviene nella seconda decade con difficoltà nel correre, camminare, salire le scale. Mentre gli arti superiori sono compromessi nei settori prossimali, gli arti inferiori sono compromessi sia prossimalmente che distalmente con deficit della flessione dorsale del piede (*foot-drop*). Nel 50% dei casi vi è ipertrofia dei polpacci, ma è possibile osservare anche ipotrofia, mentre i muscoli facciali e del collo sono risparmiati. La progressione della malattia porta all'incapacità di deambulare nel 40% dei soggetti nel corso della terza o quarta decade. Nel 55% dei casi è stato descritto interessamento cardiaco. La CKemia è moderatamente elevata (da 3-30); l'EMG rivela alterazioni miogene, e l'esame istologico bioptico dimostra alterazioni miopatiche con frequente presenza di vacuoli "bordati" e negatività immunoistochimica per la teletonina.

LGMD2H – È una forma autosomica recessiva (allelica alla miopatia sarcotubulare), inizialmente descritta nelle popolazioni di Manitoba ma recentemente anche in famiglie italiane, causata da mutazioni del gene *TRIM32* (9q33.1) che codifica per una E3-ubiquitina ligasi che "poli-ubiquitinizza" le proteine degradate per avviarle al proteasoma. Il meccanismo con cui nelle "*TRIM-patie*" si manifesta distruzione muscolare non è chiaro: si può ipotizzare su un possibile accumulo tossico di proteine alterate non sufficientemente marcate con ubiquitina non eliminabili dai proteasomi.

Rappresenta il 3% di tutte le LGMD. L'esordio della malattia è relativamente precoce (tra gli 8 ed i 27 anni) con dolore lombare associato a lieve ipostenia della muscolatura pelvica e difficoltà nella deambulazione. La progressione è lenta e la capacità deambulatoria è conservata a lungo (quinta-sesta decade). La CKemia è aumentata da 250- 4500 U/L. L'esame EMG rivela alterazioni miopatiche e lo studio bioptico aspetti distrofici.

LGMD2I-K-M-N-O-P (Distroglicanopatie) – Sino a poco più di 10 anni fa non era riconosciuto un ruolo nella patogenesi di distrofie muscolari al difetto di glicosilazione dell'α-distroglicano (ADG). Dopo il riscontro

di un deficit di ADG nella distrofia muscolare congenita di Fukuyama (FMCD, Hayashi et al., 2001) altre conferme hanno permesso di introdurre il termine di "distroglicanopatia" nella nomenclatura neuromuscolare.

Il distroglicano è un importante componente del complesso distrofina-glicoproteina ed è essenziale per la formazione della membrana basale. L'ADG, una delle due subunità del distroglicano, è una subunità extracellulare e funziona come recettore per diverse proteine della matrice extracellulare (come laminine, perlecano, agrina, neurexina).

Il termine di distroglicanopatia è oggi usato per descrivere un gruppo di eterogenei disordini genetici, responsabili di fenotipi di diversa gravità (Godfrey et al., 2011).

Il relativo spettro clinico varia dall'estremo più grave delle distrofie muscolari congenite (v. oltre), spesso caratterizzate dalla presenza di marcate alterazioni strutturali encefaliche e oculari, a quello meno grave giovanile-adulto senza interessamento oculare o encefalico.

La descrizione di fenotipi intermedi fra i due estremi complica ulteriormente la classificazione.

Ad oggi sei distinti geni per glicosiltransferasi sono risultati coinvolti nelle LGMD da distroglicanopatia: *FKRP (LGMD2I), POMT1 (LGMD2K), FKTN (LGMD2M), POMT2 (LGMD2N), POMGNT1 (LGMD2O), DAG1 (LGMD2P)* (Hara et al., 2011); infine, è stato recentemente descritto un caso di distrofia muscolare lieve senza ritardo mentale con alterazione di DPM3, subunità della Dol-P-Man sintasi, interpretato come forma intermedia tra i disturbi congeniti della glicosilazione e le distroglicanopatie (Lefeber et al. 2009).

LGMD2I *(Fukutin-Related Proteinopathy).* Causata da mutazioni di FKRP che codifica per la proteina correlata alla fukutina, è allelica ad altre condizioni, in particolare alla distrofia muscolare congenita tipo 1C.

La FKRP, situata nel reticolo endoplasmico, è una glicotransferasi con una sequenza omologa alla fukutina (presente nel compartimenti cis-Golgi). Fukutina e FKRP sono coinvolti in diversi passaggi del processo di sintesi dell'O-mannosilglicano e la FKRP interviene probabilmente nello step iniziale.

La deficienza di FKRP si associa ad un'alterata glicosilazione dell'α-distroglicano con conseguente rottura del complesso distrofina-glicopropteina.

Come mutazioni del gene possano produrre fenotipi clinici diversi non è chiaro, ma la gravità fenotipica sembra correlare con il livello dell'ipoglicosilazione dell'α-distroglicano nel muscolo. Nei fenotipi lievi con una eterozigosi composta da una mutazione comune e una *nonsense,* la mutazione comune è sufficiente a proteggere il soggetto da una maggiore compromissione muscolare.

La malattia è stata inizialmente descritta in una numerosa famiglia consanguinea tunisina con 13 membri affetti; successivamente è stata riscontrata in tutto il mondo rappresentando la forma più comune in Inghilterra, Olanda e nel nord europeo, territori in cui è più frequente della LGMD2A.

L'esordio varia dall'infanzia (1 anno) alla seconda decade, ma può arrivare sino alla quarta. L'ipostenia è prevalentemente prossimale, con maggior compromissione agli arti inferiori, ma può anche interessare i muscoli distali dei quattro arti. Soggetti con esordio precoce divengono incapaci al camminare nella seconda decade, mentre casi ad esordio più tardivo hanno un decorso più lento e variabile. È stato anche descritto un fenotipo simil-Duchenne.

Alcuni soggetti presentano lieve deficit facciale e possono sviluppare ipotrofia ai polpacci, crampi agli arti inferiori ed alla lingua e mioglobinuria. Nel 30% dei casi è presente un interessamento respiratorio, mentre in altri si sviluppa una cardiomiopatia, di solito del tipo dilatativo. La CKemia è aumentata 10-30 volte la norma, specie nel corso di episodi di mioglobinuria.

La grande variabilità clinica associata a mutazioni del gene FKRP è documentata da fenotipi simil-Duchenne e dalla descrizione di un malato di 21 anni con una cardiomiopatia dilatativa isolata senza sintomatologia muscolare.

La RM agli arti inferiori rivela marcate alterazioni di segnale nei muscoli adduttori, posteriori della coscia e del polpaccio, consentendo di differenziare la LGMD2I da altre forme recessive di LGMD e dalle distrofinopatie. La RM encefalica può dimostrare allargamento dei ventricoli, atrofia frontotemporale, atrofia del cervelletto/ponte ed alterazioni della sostanza bianca. L'immunoistochimica rivela una riduzione significativa della marcatura con anticorpi contro gli epitopi glicosilati dell'α-distroglicano.

LGMD2K. Identificata da Godfrey et al. nel 2007, è causata da mutazione di POMT1, codificante per la O-mannosiltransferasi-1, la cui carenza determina un deficit di α-distroglicano che clinicamente si manifesta entro i primi 6 anni con un'ipostenia prossimale e contratture articolari.

La presenza di ritardo mentale e microencefalia rende difficile la distinzione con le distrofie muscolari congenite. La CKemia è aumentata da 10-40 volte la norma, la biopsia muscolare mostra un quadro miopatico, con ridotta immunoreattività l'α-distroglicano.

LGMD2M. È causata da mutazioni del gene *FKTN* codificante per la fukutina, più frequentemente responsabili della distrofia muscolare di Fukuyama (FCMD, forma di distrofia muscolare congenita).

La fukutina è legata all'apparato di Golgi attraverso l'N-terminale e domini transmembrana ed è coinvolta

nella glicosilazione dell'α-distroglicano. La LGMD2M è stata descritta in famiglie ebree ed indiane.

L'esordio è precoce (di solito a 6 mesi) con ipotonia, febbre, ipostenia prossimale e distale più marcata agli arti inferiori; tutti i soggetti acquisiscono la capacità deambulatoria e sviluppano ipertrofia ai polpacci. Assenti sono le alterazioni RM encefaliche osservate nella FCMD. La CKemia è elevata; la biopsia dimostra un quadro distrofico con assenza di immunoreattività per l'α-distroglicano glicosilato. È riportata una marcata risposta clinica agli steroidi.

LGMD2N. Una mutazione omozigote *missense* del gene *POMT2* codificante per la proteina O-mannosiltransferasi 2 è stata riportata in una giovane donna portatrice di fenotipo LGMD (ma senza interessamento encefalico) con iperCKemia marcata e reperti infiammatori bioptici con marcata riduzione di α-distroglicano (Biancheri et al., 2007). La O-mannosiltransferasi 2 forma con la O-mannosiltransferasi 1 un complesso che catalizza il primo step della O-mannosil-glicosilazione.

LGMD2O. Una mutazione del gene *POMGNT1*, codificante per la proteina-O-mannoso-β1,2-N-acetilglucosaminiltransferasi 1, con esordio nell'adolescenza, senza interessamento encefalico e interessamento cardiaco è stato riportato da Clement e al. (2008).

LGMD2J – È causata da mutazioni del gene *TTN* (3p21) che codifica per la titina. La titina è una proteina sarcomerica gigante che attraversa l'intero sarcomero dalla linea M al disco Z, favorisce l'assemblamento degli elementi contrattili e l'elasticità al sarcomero, regola la dimensione del disco Z ed interviene nella trasmissione cellulare di segnali. La LGMD2J è l'espressione grave omozigotica di mutazioni del gene *TTN*, mentre lo stato eterozigote causa espressioni più lievi (distrofia muscolare tibiale di Udd, cardiomiopatia tipo 1G o cardiomiopatia ipertrofica tipo 9).

La malattia esordisce fra i 5-20 anni con un deficit della muscolatura pelvica ma soprattutto del tibiale anteriore; la perdita della capacità deambulatoria avviene attorno ai 30 anni.

Alcuni soggetti presentano, nell'adolescenza ipostenia ai due cingoli, altri principalmente interessamento dell'arto superiore (bicipite, avambraccio e mani), altri ancora deficit di forza ai polpacci senza coinvolgimento del tibiale anteriore. Il fenotipo clinico è così variabile che non si possono escludere altre varianti mutazionali. La CKemia è aumentata di 10-40 volte. La biopsia muscolare dimostra la presenza di un quadro distrofico.

LGMD2L – È causata da mutazioni del gene *ANO5* codificante per l'anoctamina 5, canale al Cl^- attivato dal Ca^{2+}. Le mutazioni di ANO5 rappresentano in UK una causa relativamente comune di distrofia muscolare ad esordio fra 30-50 anni (Hicks et al., 2011).

Il quadro clinico è caratterizzato da ipostenia prossimale agli arti inferiori, spesso asimmetrica, marcata iperCKemia (in media 4500 U/l) e atrofia muscolare.

Il decorso è lentamente progressivo permettendo ai soggetti di deambulare per diversi decenni. L'esordio distale è molto meno comune, anche se una modesta ipostenia distale viene spesso osservata. La forza agli arti superiori è solo lievemente compromessa; le funzioni cardiaca e respiratoria sono normali.

DISTROFIE MUSCOLARI CONGENITE (MDC)

Definite convenzionalmente *Muscular Dystrophy, Congenital* (MDC), costituiscono un gruppo eterogeneo di miopatie a trasmissione autosomica recessiva già presenti alla nascita, a decorso clinico variabile ed istopatologia muscolare sovrapponibile a quella delle distrofie muscolari progressive, che per l'insieme delle loro caratteristiche non rientrano in altre categorie di distrofia muscolare (quali distrofinopatie e LGMD).

All'anamnesi spesso risulta riduzione dei movimenti fetali; il quadro clinico alla nascita è quello di una grave ipotonia generalizzata seguita da atrofia muscolare e deficit di forza, a distribuzione simmetrica e prevalentemente prossimale, associati a contratture muscolari diffuse che, unitamente ad alterazioni articolari, concorrono a determinare un aspetto artrogriposico. Può coesistere ritardo mentale di entità variabile.

Le MDC si differenziano dalle "miopatie congenite (CM)" (v. oltre) per la mancanza di alterazioni istologiche di tipo degenerativo-necrotico, per la marcata iperCKemia e per il coinvolgimento del SNC. La recente identificazione dei difetti genici ha fatto intravedere anche per queste forme la possibilità di una classificazione genetico-molecolare.

MDC da deficit di α2-laminina (MDC1A) – L'alterazione responsabile della malattia riguarda il gene *LAMA2* (6q22.33) codificante per la α2-laminina.

La catena pesante α2 (o merosina) unitamente alle catene leggere β1 e γ forma il complesso eterotrimerico glicoproteico della laminina 2, specifico componente della membrana basale sia della miofibra adulta che della cellula di Schwann.

Circa il 50% dei casi affetti da MCD1A presentano un deficit primario di α2-laminina (ligando dell'α-distroglicano del complesso distrofina-glicoproteine), la cui carenza altera l'ancoraggio extracellulare della miofibra: da ciò si deduce che la patogenesi di questa forma di MDC è assai simile a quella delle distrofinopatie e delle LGMD.

La malattia esordisce alla nascita o nei primi mesi di vita con ipotonia e grave deficit di forza agli arti e tronco; frequentemente sono presenti marcate contratture (alle caviglie e, nelle forme più gravi, anche ginocchia, gomiti) e la disabilità è elevata. Malgrado la presenza di un'ipomielinizzazione della sostanza bianca documentata dalla RM in T2, la maggior parte dei soggetti non presenta deficit intellettivo; nel 20% dei casi sono presenti crisi epilettiche. Può coesistere una neuropatia documentata dalle indagini elettrofisiologiche.

La gravità clinica correla con l'entità dell'alterazione di base. La CK è elevata, specie nelle prime fasi di malattia. La diagnosi si basa sulla dimostrazione immunoistochimica di alterazioni dell' α2-laminina su campioni bioptici muscolari o cutanei.

Sono state descritte anche forme pure di MDC non connesse al gene dell' α2-laminina che si manifestano con una sintomatologia analoga a quella della MDC1A in assenza di ritardo mentale o segni di compromissione del SNC. Tra le forme di MDC merosina-deficienti non legate al cromosoma 6q rientra la variante MDC1B caratterizzata da deficit secondario di merosina, posto in rapporto ad alterazione del cromosoma 1q42, e clinicamente da ipostenia prossimale, ipertrofia muscolare generalizzata, rigidità della colonna e grave coinvolgimento diaframmatico. Recentemente è stato trovato un nuovo locus genico *RSMD1* (1p36.11) responsabile di una forma particolare di MDC non-merosina deficiente con rigidità precoce della colonna, scoliosi e insufficienza respiratoria.

La *rigidità della colonna* (in passato era stato proposto il termine di "sindrome della colonna rigida") non è peraltro specifica di questa condizione, ma rappresenta un aspetto importante nelle forme di distrofia muscolare di Emery-Dreifuss ed è stata riportata nella miopatia nemalinica ed in altre miopatie congenite.

MDC da mutazione dell'integrina α-7 – La miopatia è causata da mutazioni del gene *ITGA7* (12q13.2), che codifica per l'integrina α7. Le integrine sono una famiglia di recettori cellulari transmembrana eterodimerici che mediano l'associazione tra la matrice extracellulare e le proteine del citoscheletro, e l'integrina α7β1 è il principale recettore legato alla laminina. Il quadro clinico comporta ipotonia, ritardo delle tappe motorie, ipostenia prossimale; la CKemia è lievemente aumenta, la RM fornisce un reperto encefalico normale.

Disturbi muscolo-oculo-encefalici – Comprendono tre forme: la MDC di Fukuyama, la malattia di Walker-Warburg e la malattia muscolo-oculo-encefalica.

MDC di Fukuyama (FMDC). È la forma più nota e rappresenta la seconda forma di distrofia muscolare dell'infanzia e una delle più comuni malattie autosomiche recessive in Giappone, dove l'incidenza è pari a 7-12:100.000.

Il gene *FKTN* (9q31.2) responsabile della malattia codifica per la proteina extracellulare fukutina.

La FMDC è caratterizzata dall'associazione di distrofia muscolare congenita e disgenesia corticale (sotto forma di micropoligiria ed altre alterazioni). Il deficit di forza e l'ipotonia generalizzata compaiano solitamente prima dei nove mesi di vita, le tappe motorie sono ritardate: la maggior parte dei bambini non impara a camminare, viene confinata a letto per l'atrofia muscolare e le contratture articolari entro i 10 anni e muore intorno a 20 anni. Il ritardo mentale, presente in tutti i soggetti, è marcato (QI compreso tra 30 e 50).

In metà dei casi si manifestano crisi epilettiche con alterazioni EEG. I sintomi oculari, relativamente lievi, includono miopia, cataratta, alterazione dei movimenti oculari, atrofia ottica, ipoplasia retinica. La CK serica è moderatamente aumentata.

Sindrome di Walker-Warburg (WWS). Molto rara, si caratterizza per l'interessamento del SNC e per la coesistenza, in misura maggiore rispetto alla FMDC, di malformazioni oculari.

La WWS rappresenta il fenotipo più grave fra le distroglicanopatie. Molti geni sono responsabili della malattia, ma molti altri sono ancora sconosciuti. La maggior parte delle mutazioni è stata scoperta nei geni *POMT1* e *POMT2*, codificanti per gli enzimi O-mannosiltrasferasi 1 e 2, essenziali per la mannosilazione proteica ed il mantenimento dell'integrità cellulare. In alcuni casi, sono state identificate altre mutazioni di geni nella via della glicosilazione dell'alfa-distroglicano *(FKTN, LARGE, FKRP, POMTGNT1)*. Nei soggetti affetti dalla WWS, è stata identificata una mutazione del gene *COL4A1* non direttamente legata alla modifica post-traslazionale del distroglicano.

Distrofia muscolare-distroglicanopatia (MDDGA3) o malattia muscolo-oculo-encefalica (MEB) – Molto rara come la precedente, è causata da mutazioni del gene *POMTGNT1,* codificante per la O-mannoso β-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasi.

Presente soprattutto in Finlandia, si presenta con ipotonia neonatale, ritardo dello sviluppo motorio, grave ritardo mentale e disturbi oculari quali glaucoma, displasia retinica, cataratta giovanile. Le alterazioni encefaliche consistono in pachigiria, agiria e polimicrogiria. I potenziali evocati visivi sono di ampiezza nettamente aumentata. La WWS non è stata ancora geneticamente definita ed è la più grave tra le tre forme, conducendo al decesso entro il primo-secondo anno di vita.

Distrofia muscolare congenita scleroatonica di Ullrich – È una forma di MDC caratterizzata da contratture prossimali, lassità distale, rigidità della colonna vertebrale e complicanze respiratorie.

Al pari della miopatia di Bethlem è causata a mutazioni del gene *COL6A2* (21q22.3) che codifica per la su-

bunità A2 del collagene VI della matrice extracellulare (Mercuri et al., 2002).

MIOPATIE DISTALI

Si tratta di un gruppo particolare di distrofie muscolari ereditarie caratterizzate da progressiva ipostenia ed ipotrofia dei muscoli distali degli arti (mano-avambraccio e piede-gamba), che possono restare localizzate per tutta la vita, come avviene nella distrofia muscolare tibiale di Udd e nelle miopatie distali di Welander o Laing, oppure estendersi progressivamente anche ai settori prossimali degli arti.

Storicamente descritte come "miopatie", sono state distinte fra loro in base ad età d'esordio, localizzazione, gravità, presenza di cardiomiopatia e tipo di ereditarietà: attualmente si conoscono quasi una ventina di forme rispetto alle prime cinque individuate negli anni '80.

Le miopatie distali sono trasmesse con modalità dominante o recessiva, anche se per alcune di esse la base genetica è ancora sconosciuta, come ad es. la miopatia distale di Welander, una tra le prime miopatie distali ad essere descritta.

Metà dei geni individuati come responsabili sono stati associati solo con il fenotipo distale, che può prevalere per tutta la vita, mentre alterazioni di altri geni possono comportare fenotipi con interessamento anche prossimale, scapolo-peroneale o generalizzato.

È interessante notare che i geni che codificano per proteine sarcolemmali sono responsabili di distrofie prossimali, mentre la maggioranza di quelli coinvolti nelle miopatie distali codifica per proteine sarcomeriche. La classificazione proposta distingue le miopatie distali in forme autosomiche dominanti e recessive (Tab.14).

Oltre alle miopatie distali propriamente dette, in questo Capitolo verranno descritte anche le miopatie miofibrillari e le miopatie ereditarie a corpi inclusi.

Miopatie distali autosomiche dominanti

Distrofia muscolare tibiale (TMD, Miopatia di Udd) – È una miopatia distale autosomica dominante causata a mutazioni nel gene *TTN* (2q31.2) che codifica per la titina (Udd et al., 1993). La TMD è allelica alla LGMD2J, forma autosomica recessiva di distrofia muscolare dei cingoli.

La titina è la più grossa proteina presente in natura, la più abbondante nel muscolo dopo miosina ed actina, e costituisce il terzo sistema filamentoso del sarcomero che ciascuna molecola di titina attraversa dalla linea M al disco Z, interagendo sia con i filamenti fini che con quelli spessi. Durante la miofibrillogenesi la titina è espressa prima degli altri sistemi filamentosi del sarcomero. La ripetuta interazione con i filamenti di miosina nella regione della banda A consente una posizionamento stabile del sistema contrattile mantenendo i filamenti spessi di miosina sempre al centro del sarcomero. Nella porzione della linea M, al centro del sarcomero, la titina presenta fra l'altro un dominio chinasico; in prossimità di questo dominio è situato il C-terminale della titina, dove si collocano tutte le mutazioni note responsabili della TMD, che nei soggetti finlandesi sono riferibili ad un comune "fondatore" (FINmaj).

Mutazioni puntiformi nello stesso ultimo esone della titina sono state rinvenute in soggetti belgi e francesi non apparentati.

Mutazioni troncanti nell'ultimo e penultimo esone sono state documentate in famiglie spagnole ed in altre francesi; nel 2008 è stata descritta la prima famiglia italiana con mutazione puntiforme nell'ultimo esone.

Le stesse mutazioni negli ultimi due domini del C-terminale della titina se ereditate in omozigosi causano il fenotipo completamente diverso della LGMD2J.

La TMD ha prevalenza elevata in Finlandia (8-20:100.00) ed è stata identificata anche in Svezia, Norvegia, Germania e Canada in discendenti di immigrati finnici, oltre che in famiglie di altre popolazioni senza connessioni con la Finlandia (Francia, Belgio, Spagna, Italia) e con diverse mutazioni nel C-terminale della titina.

I primi sintomi, costituiti da un deficit della dorsiflessione del piede, compaiono solitamente dopo i 35 anni; successivamente si evidenzia un'apprezzabile atrofia muscolare della loggia anteriore della gamba.

Il disturbo può rimanere asimmetrico per anni e progredire lentamente. Nell'ottava decade può intervenire ipostenia prossimale agli arti inferiori, ma di solito la capacità deambulatoria rimane conservata.

Tipico è il risparmio dell'estensore breve delle dita; i muscoli della mano sono colpiti eccezionalmente.

Il reperto EMG è caratterizzato da MUP di bassa ampiezza e breve durata, potenziali di fibrillazione e scariche rispettive ad alta frequenza e complesse.

La RM dimostra una degenerazione grassa nella loggia muscolare anteriore della gamba seguita nel tempo dalla comparsa di lesioni focali nel soleo e nel gastrocnemio mediale. Il livello serico di CK è normale o lievemente aumentato.

La biopsia muscolare mostra alterazioni distrofiche e talora presenza di vacuoli "orlati". L'immunoreattività per la titina è di solito normale. Il sequenziamento degli ultimi tre esoni della titina è il metodo diagnostico di scelta nelle nuove famiglie da studiare.

Miopatia distale di Laing (MPD1) – Trasmessa con ereditarietà autosomica dominante, è causata da muta-

Tabella 14. Miopatie distali: caratteristiche clinico-genetiche.

Malattia	Gene, *Locus,* Proteina	Trasm.	Esordio	Deficit iniziale	CKemia	Istopatologia
Distrofia muscolare tibiale (TMD, Miopatia di Udd)	*TTN,* 2q31.2, titina	AD	> 35	muscoli loggia antero-esterna gamba	1-4 volte la norma	alterazioni distrofiche, vacuoli orlati
Miopatia distale di Laing (MPD1)	*MYH7,* 14q11.2, β-miosina	AD	3-25	muscoli loggia antero-esterna gamba	1-3 volte la norma	alterazioni distrofiche lievi-moderate, disproporzione del tipo di fibre
Miopatia distale con deficit di corde vocali e faringe (VCPDM, MPD2)	*MATR3,* 5q31.2 matrina-3	AD	35-60	muscoli loggia antero-esterna gamba, mani, disfagia	1-3 volte la norma	vacuoli orlati
Miopatia distale di Welander	*TIA1,* 2p13.3, proteina associata a RNA	AD	> 40	mani, estensori delle dita	1-3 volte la norma	alterazioni distrofiche, vacuoli orlati
Miopatia distale con precoce insufficienza respiratoria	escluso *linkage* con loci noti	AD	32-75	muscoli loggia antero-esterna gamba (talora muscoli prossimali)	1-2 volte la norma	alterazioni distrofiche, vacuoli orlati, inclusioni eosinofile, accumulo di amiloide e desmina
Miopatia distale ad esordio nell'adulto (MPD3)	8p22-q11 12q13-q22	AD	> 30	mani e arti inferiori	1-4 volte la norma	alterazioni distrofiche, vacuoli orlati, inclusioni eosinofile
Miopatia distale di Miyoshi MMD1 MMD2 MMD3	 *DYSF,* 2p13.2, disferlina *MMD2, 8q22.3* *ANO5, 11p14.3*	 AR - AR	15-30	ipostenia ed atrofia gastrocnemio-soleo → bicipite surale e glutei	20-150 volte la norma	alterazioni distrofiche, disferlina< 20% (con deposizione amiloide)
Miopatia di Nonaka (DMRV)	*GNE,* 9p13.3, UDP-GlcNAc 2-epimerasi/ ManNAc chinasi	AR	15-30	muscoli loggia antero-esterna gamba	3-4 volte la norma	alterazioni distrofiche, rilevanti vacuoli orlati
Miopatia distale da nebulinopatia	*NEB,* [2q21-q22] 2q23.3, nebulina	AR	1-20	muscoli loggia antero-esterna gamba	1-3 volte la norma	alterazioni miopatiche, assenza di vacuoli orlati e di corpi nemalinici

(modificata da Udd, 2011)

zioni del gene *MYH7* che codifica per la β-miosina, proteina esamerica a catena pesante, principale isoforma della miosina nelle miofibre tipo I lente e nei cardiomiociti.

Dopo la prima descrizione di Laing et al. (1995) su 9 membri di quattro generazioni successive di una famiglia australiana, sono state riportate altre famiglie e casi sporadici in varie parti del mondo (con esordio nei primi anni di vita, ma anche alla fine della prima o seconda decade), la maggioranza dei quali presentava mutazioni di *MYH7*.

Tutte le mutazioni responsabili di questo fenotipo che solitamente non è cardiomiopatico si localizzano nella regione di coda del dimero *MYH*, mentre mutazioni in altre parti possono determinare cardiomiopatia ipertrofica familiare e miopatia da corpi ialini.

Il quadro clinico appare in qualche modo simile alla prima descrizione di miopatia distale fatta da Gowers (1902): esordio fra 4-25 anni con ipostenia dei muscoli antero-distali degli arti inferiori e dei flessori del collo ed atrofia del m. sternocleidomastoideo; successivo interessamento degli estensori delle dita ed in misura minore dei muscoli della spalla e del cingolo pelvico, senza compromissione dei flessori delle dita e dei muscoli intrinseci della mano. La progressione del deficit era molto lenta e la maggior parte dei soggetti conservava la capacità deambulatoria.

La CKemia è normale o lievemente aumentata e l'EMG mostra generalmente alterazioni miogene con possibili fibrillazioni.

Alla biopsia le alterazioni morfologiche non sono né specifiche né costanti, essendo costituite soprattutto da ipotrofia delle miofibre (specie tipo I) ed internalizzazione dei nuclei; rara la presenza di vacuoli.

In considerazione della sua patogenesi, questa miopatia è considerata una miopatia ereditaria da accumulo di miosina (Oldfors, 2007).

Miopatia distale con deficit delle corde vocali e del faringe (VCPDM, MPD2) – Feit et al. (1998) hanno de-

scritto una numerosa famiglia nordamericana con una miopatia distale autosomica dominante caratterizzata da ipostenia distale ai quattro arti, inizialmente localizzata alla muscolatura della loggia antero-esterna della gamba, associata ad ipostenia delle corde vocali e del faringe, con esordio nella quarta-sesta decade.

Il deficit muscolare agli arti è spesso asimmetrico e precede quello delle corde vocali e del faringe. I livelli serici di CK variano da normali a otto volte la norma; la biopsia muscolare dimostra la presenza di vacuoli orlati senza inclusioni nucleari.

L'iniziale studio genetico ha rivelato associazione con il cromosoma 5q31.2 e sovrapposizione con il locus della *miotilina*, sede delle alterazioni responsabili della LGMD1A, escludendo mutazioni della miotilina stessa. Senderek et al. (2009) hanno espanso la famiglia descritta da Feit con altri due soggetti provenienti da un altro ramo e riportato una seconda famiglia (bulgara, con più generazioni) con un quadro clinico di VCPDM/MPD2, identificando in entrambe le famiglie la stessa mutazione *missense* in eterozigosi nel gene *MATR3* che codifica per la *matrina 3*, componente della matrice nucleare.

Miopatia distale di Welander – Questa forma ad ereditarietà autosomica dominante è considerata la più comune delle miopatie distali, anche se è stata osservata pressoché solamente in Svezia ed in certe zone della Finlandia. Dal 1999 è noto che la malattia è legata al cromosoma 2p13, ma solo recentemente è stato identificato il gene TIA1 (2p13.3) soggetto a mutazione, esterno a quello *DYSF.*

Secondo la casistica originariamente descritta da Welander nel 1951 (249 casi provenienti da 72 famiglie scandinave), la malattia si manifesta nella quinta decade, raramente prima dei 30 anni, con goffaggine nei movimenti fini delle dita e della mano per ipostenia degli estensori (specie del pollice e dell'indice), a cui successivamente s'associa un deficit dei m. dorsiflessori del piede, con difficoltà a mantenere la stazione eretta sui talloni e steppage.

Nel 10% dei casi il deficit motorio inizia agli arti inferiori o contemporaneamente ai 4 arti, senza concomitanti disturbi delle sensibilità o dei riflessi profondi. La progressione del deficit motorio è lenta, causa solo limitata invalidità e non incide sulla durata della vita.

La CKemia è normale o lievemente aumentata (2-3 volte la norma). L'EMG evidenzia alterazioni miogene con MUP polifasici, di breve durata e ridotti in numero nei muscoli più compromessi; è stata riportata anche attività elettrica spontanea a riposo sotto forma di potenziali di fibrillazione e scariche complesse ripetitive. In alcuni isolati casi è stato descritto un quadro misto miogeno-neurogeno.

La biopsia muscolare rivela aspetti distrofici con nuclei centrali, *splitting* delle fibre ed aumento di tessuto connettivo; alcune fibre muscolari possono presentare vacuoli orlati e filamenti citoplasmici e nucleari.

La RM muscolare dimostra oltre alla presenza di degenerazione grassa nella loggia anteriore della gamba anche un considerevole interessamento della muscolatura del polpaccio.

Miopatia distale con precoce insufficienza respiratoria – È una miopatia a trasmissione autosomica dominante ad esordio nell'età adulta (32-75 anni) descritta in una famiglia in cui 11 soggetti di due generazioni avevano presentato progressiva ipostenia simmetrica inizialmente localizzata ai muscoli antero-esterni della gamba, quindi del cingolo scapolare, dei flessori del collo e dei quadricipiti, senza coinvolgimento del distretto craniale e con precoce insufficienza respiratoria (Chinnery et al., 2001).

L'EMG mostrava un quadro miopatico e la biopsia muscolare aspetti di miopatia vacuolare. L'analisi genetica è stata solo in grado di escludere *linkage* con disordini fenotipicamente simili.

Miopatia distale ad esordio nell'adulto (MPD3) – È una miopatia a trasmissione autosomica dominante ad esordio nell'età adulta (32-45 anni) descritta in una numerosa famiglia finlandese in cui 7 soggetti di 2 generazioni avevano sviluppato una miopatia distale a lenta progressione (Mahjneh et al., 2003).

Il sintomo iniziale era goffaggine nei movimenti delle mani e dei piedi, che tardivamente evolveva in un deficit generalmente simmetrico della dorsiflessione del piede con steppage bilaterale ed in un'ingravescente ipostenia ed atrofia dei muscoli intrinseci della mano con comparsa di contratture ("mano ad artiglio").

La RM rivelava degenerazione grassa dei muscoli affetti, l'EMG un quadro miogeno e la biopsia muscolare la presenza di alterazioni distrofiche gravi con vacuoli orlati. La CKemia rsultava normale o lievemente aumentata.

Studi di *linkage* hanno escluso *loci* per altre miopatie distali note. Lo studio di Haravuori et al. (2004) ha ipotizzato un'ereditarietà digenica per mutazione di geni non identificati compresi fra 8p11 e 12q13.

Miopatie distali autosomiche recessive

Miopatia distale di Miyoshi – Questo termine include forme di distrofia muscolare autosomiche recessive geneticamente eterogenee, caratterizzate da esordio in età giovanile-adulta, ipostenia ed ipotrofia del m. tricipite surale e dei muscoli prossimali degli arti superiori, con risparmio dei muscoli intrinseci della mano e del piede.

Di esse sarà brevemente descritta la forma disferlinopatica MMD1 e due altre forme non disferlinopatiche MMD2 e MMD3.

MMD1. Molto rara (1-2: milione) e descritta per la prima volta in Giappone (Miyoshi et al., 1977) e negli USA (Markesbery et al., 1977) è causata da mutazioni di *DYSF* (2p13), gene particolarmente esteso che codifica per la *disferlina*, proteina sarcolemmale a funzioni ancora non ben note che non interferisce con il complesso distrofina-glicoproteine ma ha un ruolo nella fusione della membrana dei mioblasti e nel mantenimento dell'integrità strutturale del sarcolemma, oltre ad interagire con la caveolina-3 nella formazione di caveole.

Le mutazioni di *DYSF* causano carenza di disferlina (al di sotto del 20% del normale) con alterazioni strutturali amiloidogeniche quali si osservano nella distrofia dei cingoli tipo LGMD2B: la stessa mutazione in omozigosi può esprimersi in una stessa famiglia con il fenotipo distale MMD1 o prossimale LGMD2B, considerabili espressione precoce e tardiva di un'unica miopatia.

La sintomatologia inizia tra i 15 ed i 25 anni, manifestandosi con un deficit dei muscoli del polpaccio: ipostenia, atrofia e dolenzia dei muscoli surali, difficoltà nel salire le scale, camminare rapidamente o correre, incapacità a reggersi sulla punta dei piedi, a saltare su una gamba ed a salire le scale. La muscolatura della loggia antero-esterna della gamba è inizialmente risparmiata ma viene coinvolta più tardivamente assieme alla muscolatura prossimale posteriore della coscia (in particolare del bicipite femorale) ed ai muscoli prossimali del braccio (bicipite brachiale → cingolo scapolare). Nella maggioranza dei casi i riflessi profondi rimangono normali, anche se in alcuni soggetti può riscontrarsi un'iporeflessia achillea e rotulea.

Il precoce interessamento della muscolatura surale (muscoli gastrocnemio e soleo) è considerato un aspetto peculiare, ma non esclusivo, della MMD1 rispetto alle altre miopatie distali. Con il progredire della malattia la distinzione tra MMD1e LGMD2B tende a perdersi per via del coinvolgimento della muscolatura prossimale degli arti. Circa un terzo dei soggetti è costretto alla carrozzina dopo 10 anni dall'esordio.

A differenza della altre miopatie distali, la CKemia è aumentata da 20 a 150 volte anche nello stadio preclinico. L'EMG evidenzia aumento dell'attività di inserzione, potenziali di fibrillazione ed abbondanti MUP di bassa ampiezza con precoce reclutamento. La TC e la RM dimostrano una marcata degenerazione grassa dei gastrocnemi e del soleo e si prestano anche per la valutazione dei soggetti a rischio. La biopsia muscolare rivela alterazioni distrofiche aspecifiche con abbondanti miofibre necrotiche ed in rigenerazione, variazioni delle loro dimensioni in assenza di vacuoli, e nello stadio finale, diffusa fibrosi con sostituzione di tessuto grasso. La presenza di infiltrati infiammatori può indurre a sospettare una polimiosite.

La dimostrazione dell'assenza di disferlina all'immunoistochimica e all'immunoblotting sul muscolo e sui monociti circolanti e soprattutto l'analisi del DNA permettono la diagnosi eziologica nel 100% dei casi.

MMD2. Fenotipicamente simile alla MMD1, è stata descritta in due famiglie olandesi prive di mutazioni DYSF ma con *linkage* alla regione 23cM del cromosoma 10p (Linssen et al., 1998), in cui l'ipostenia ed ipotrofia muscolare erano simmetriche fin dall'esordio.

MMD3. Fenotipicamente simile alla MMD1, non è correlata a mutazioni *DYSF* o sul cromosoma 10p (Jaiswal et al., 2007) ma a mutazioni del gene *ANO5* situato sul cromosoma 11p14.3, codificante per l'anoctamina 5 (Bolduc et al., 2010). Analogamente a quanto già osservato nella disferlinopatia MMD1/LGMD2B, anche le mutazioni di *ANO5* comportano un'eterogeneità fenotipica, potendosi manifestare sia sotto forma di MMD3, sia sotto forma di distrofia muscolare dei cingoli tipo LGMD2L.

Miopatia di Nonaka (Miopatia distale con vacuoli orlati, DMRV) – La miopatia di Nonaka e la miopatia ereditaria a corpi inclusi (h-IBM2), entrambe ad ereditarietà autosomica recessiva, sono malattie alleliche (da molti Autori considerate la stessa entità) causate da mutazioni di *GNE* (9p13.3) che codifica per la UDP-GlcNAc 2-epimerasi/ManNAc chinasi, enzima ubiquitario bifunzionale che catalizza i primi due stadi ritmolimitanti della biosintesi dell'acido *N*-acetilneuraminico o acido sialico (NAc), il più abbondante terminale monosaccaridico dei glicoconiugati sulla superficie delle cellule eucariote, che oltre a conferire stabilità alle glicoproteine, interviene in diverse funzioni cellulari quali l'adesione cellulare e la trasduzione di segnali.

Questa miopatia, descritta inizialmente in Giappone (Nonaka et al., 1981), è presente in tutto il mondo ed in tutti i gruppi etnici. Esordisce nella seconda o terza decade, ma sono stati descritti casi ad inizio più precoce o tardivo.

I primi sintomi consistono in ipostenia dei dorsiflessori del piede e degli estensori delle dita con conseguente caduta del piede ed andatura con *steppage.*

Successivamente si associa un deficit di muscoli posteriori della gamba ed un'ipostenia prossimale, ma con relativo risparmio dei quadricipiti; possono essere coinvolti anche i muscoli intrinseci della mano; la muscolatura craniale non è interessata. La progressione può essere lenta o condurre alla perdita della capacità deambulatoria dopo 10-15 anni dall'esordio.

La CKemia è normale o lievemente aumentata (3-4 volte la norma). L'EMG dimostra potenziali di unità motoria di durata ed ampiezza ridotte e potenziali di fibrillazione. Per definizione, la DMRV è caratterizzata da miofibre con vacuoli orlati e necrotiche. L'espressione di ubiquitina è aumentata, suggerendo un aumento dell'attività di degradazione non lisosomiale; sono state osservata anche inclusioni tubulo-filamentose.

Miopatia distale ad esordio precoce da nebulinopatia – Descritta da Wallgren-Pettersson nel 2007 in sette casi finlandesi appartenenti a quattro diverse famiglie, è causata da una mutazione *missense* in omozigosi del gene *NEB* (2q21-q22) codificante per la nebulina, proteina gigante sarcomerica espressa nei filamenti di titina che si lega all'actina (una molecola di nebulina può legarsi a 200 monomeri actinici).

La nebulina è necessaria per un appropriato assemblaggio dei filamenti di titina e per il mantenimento della loro lunghezza e funzione contrattile. Poiché mutazioni in eterozigosi della nebulina possono causare una miopatia nemalinica a trasmissione autosomica recessiva, ciò suggerisce che miopatia nemalinica e miopatia distale causate da difetto di nebulina facciano parte di un *continuum* clinico ed istologico (Lehtokari et. al., 2011).

L'esordio è infanto-giovanile, con comparsa di ipoestenia dei dorsiflessori del piede e marcia steppante, degli estensori delle dita ed i flessori del collo, con modesta estensione tardiva ai distretti prossimale. La CKemia può essere normale o lievemente aumentata.

Miopatie Miofibrillari

Il termine di miopatie miofibrillari (MFM) è stato proposto nel 1996 per indicare un gruppo di malattie croniche neuromuscolari caratterizzate da aspetti morfologici comuni (De Bleecker et al., 1996; Nakano et al., 1996). Le MFM possono essere considerate distrofie muscolari in quanto conformi alla definizione di Erb di "malattie causate da degenerazione primaria delle fibre muscolari".

Le MFM sono di solito trasmesse per via autosomica dominante, assai più raramente recessiva o X-*linked*; altrettanto frequenti sono i casi sporadici. Pur costituendo un gruppo morfologicamente distinto di distrofie muscolari, le MFM sono geneticamente eterogenee, potendo essere causate da alterazioni dei geni che codificano per le proteine desmina, αB-cristallina, miotilina, Zasp, filamina C e Bag3, che interagiscono con proteine con funzione di *chaperone* del disco Z.

In ogni caso, il difetto molecolare causa una perturbazione a cascata largamente stereotipata dell'architettura della miofibra. È verosimile che la maggioranza delle MFM dipenda da alterazioni genomiche ancora da identificare.

Gli aspetti morfologici comuni consistono in una disorganizzazione miofibrillare con inizio nel disco Z, seguita da accumulo di prodotti di degradazione miofibrillare in inclusioni pleiomorfiche granulari o ialine ed espressione ectopica, nelle regioni con fibre anormali, di molteplici proteine, comprendenti desmina, αB-cristallina, distrofina e talora materiale congofilo.

Gli aspetti clinici delle MFM sono piuttosto variabili. Nella maggioranza dei casi la miopatia esordisce nell'età adulta ed evolve lentamente, ed i soggetti presentano un'ipostenia muscolare progressiva che spesso coinvolge od inizia nei muscoli distali ma talvolta può estendersi anche in senso prossimale, e frequentemente si associa a cardiomiopatia, deficit respiratorio ed interessamento del SNP. Al momento della diagnosi è possibile osservare anche irrigidimento muscolare, mialgie, crampi, dispnea, disfagia, disartria, voce nasale, contratture articolari, caduta del capo. Può essere presente anche lieve ipostenia facciale.

La diagnosi di MFM è definita con la biopsia muscolare che con la colorazione tricromica di Gomori evidenzia un insieme di depositi amorfi, granulari e ialini, variabili per forma e dimensione, dal colore rosso o blu.

L'EMG dimostra potenziali di unità motoria miogeni ed abnorme irritabilità elettrica con presenza di scariche miotoniche; raramente si osservano potenziali di unità motoria neurogeni con riduzione della velocità di conduzione.

La Tab. 15 riporta le caratteristiche genetiche e cliniche delle principali MFM.

Desminopatia – La desmina è una proteina appartenente alla III famiglia dei filamenti intermedi (complessivamente più di 60) che fornisce gli attacchi tra i dischi Z di miofilamenti paralleli e tra il disco Z e proteine associate di membrana, formando un sistema capace di trasmettere forza.

Non sono note con certezza le conseguenze delle mutazioni che portano la desmina ad agglomerarsi con altre proteine del disco Z, determinando probabilmente un collasso del citoscheletro.

La storia familiare depone per un'ereditarietà autosomica dominante, solo raramente recessiva; alcuni casi sono sporadici.

Più di 40 mutazioni sono state riportate nel gene *DES* sul cromosoma 2q35, che codifica la desmina. In passato questa miopatia è stata chiamata anche "miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo I" (IBM1).

L'età d'esordio varia fra 10 e 61 anni. La distribuzione del deficit è distale o disto/prossimale. Possono essere presenti atrofia muscolare, lieve deficit facciale, disartria, disfagia, insufficienza respiratoria; comune è l'associazione di una cardiomiopatia, specie aritmogenica.

La CKemia è normale o lievemente aumentata. L'EMG di solito mostra la presenza di MUP miogeni ed anomala irritabilità elettrica (anche sotto forma di scariche miotoniche). La biopsia non sembra caratterizzata dagli aspetti tipici di una MFM, ma manca una dettagliata descrizione istopatologica.

αB-cristallinopatia – Le α-cristalline sono piccole chaperonine (HSP, *Heat Shock proteins)* il cui ruolo primario

è quello di legarsi a proteine non assemblate e denaturate per sopprimere la loro aggregazione non specifica. Le forme A e B delle α-cristalline sono abbondanti nel cristallino, dove prevengono la formazione di cataratta, e nel tessuto muscolare cardiaco e scheletrico.

In questi tessuti l'αB-cristallina è collocata nel disco Z e la sua espressione è aumentata dallo stress e dall'esercizio. L'αB-cristallina affianca, proteggendoli dal danno indotto dallo stress, i filamenti di actina e di desmina, le subunità di tubulina dei microtubuli e diversi enzimi e previene l'aggregazione della desmina in diverse condizioni di stress.

Mutazioni di CRYAB (11q23.1) causano miopatie cardiache e scheletriche molto simili a quelle causate da mutazioni del gene per la desmina.

La malattia esordisce di solito nell'età adulta con ipostenia simmetrica prossimale e distale, atrofia muscolare ed interessamento respiratorio. Alcuni soggetti presentano anche cardiomiopatia ipertrofica (fibrillazione atriale solo in un caso), deficit palato-faringeo e cataratta. Il reperto bioptico è tipico delle MFM.

Recentemente in nativi canadesi è stata descritta una forma a trasmissione recessiva di distrofia muscolare infantile (Del Bigio et al., 2011). I bambini affetti presentano una progressiva rigidità assiale e agli arti e sviluppano una grave insufficienza respiratoria; la maggioranza muore nel primo anno di vita.

Miotilinopatia – La miotilina è una proteina del disco Z fortemente espressa nel tessuto muscolare scheletrico e debolmente in quello cardiaco. La miotilina si lega all'α-actinina, principale componente del disco Z e alla filamina C, proteina periferica del disco Z. La miotilina attraversa i filamenti di actina e gioca un ruolo nell'allineamento delle miofibrille durante gli ultimi stadi della miofibrillogenesi.

Mutazioni di *MYOT* (5q31.2) che codifica per la miotilina sono state inizialmente descritte in famiglie affette dalla forma dominante di distrofia dei cingoli LGMD1A. Successivamente mutazioni dello stesso gene, sempre ad ereditarietà autosomica dominante, sono state riscontrate con maggior frequenza in soggetti portatori di distrofia ad inizio distale.

I sintomi iniziano con un deficit della dorsiflessione del piede tra i 50 e 60 anni, seguito da ipostenia della flessione plantare. In altri soggetti il primo segno seguito da dolori e crampi è rappresentato da ipostenia ed atrofia dei muscoli del polpaccio.

Negli stadi più tardivi può verificarsi un lieve o marcato interessamento degli arti superiori o dei distretti prossimali. Disfonia e disturbi respiratori sono rari.

L'EMG dimostra nei gruppi muscolari affetti alterazioni miogene con fibrillazioni e scariche complesse ripetitive. La CKemia varia da normale a 2 volte la norma. La biopsia muscolare evidenzia la presenza di larghi vacuoli non orlati, materiale citoplasmico basofilo all'ematossilina-eosina e scuro alla colorazione tricromica in accordo con le caratteristiche di una MFM, confermata in elettronmicroscopia.

Studi di immunochimica hanno confermato la presenza di irregolari aggregati di miotilina. Anche la miopatia da corpi sferoidei è risultata essere una miotilinopatia.

Zaspopatia (Miopatia distale di Markesbery-Griggs) – Nel 1974 Markesbery et al. descrissero sei soggetti di una famiglia affetti da una forma di miopatia distale trasmessa con modalità autosomica dominante, in cui il deficit motorio era iniziato nella muscolatura distale

Tabella 15. Miopatie miofibrillari: caratteristiche genetiche e cliniche.

Malattia	**Gene, *Locus,* Proteina**	**Trasm.**	**Esordio aa.**	**Deficit iniziale**	**CKemia**	**Istopatologia**
Desminopatia	*DES,* 2q35, desmina	AD	variabile	muscoli antero-esterni gamba, cingolo scapolare, cardiomiopatia	1-4 X	alterazioni distrofiche, vacuoli orlati, alterazioni miofibrillari
αB-cristallinopatia	*CRYAB,* 11q23.1, αB-cristallina	AD (AR)	età adulta	muscoli antero-esterni gamba, mani, cardio-miopatia	1 -6 X	miopatia miofibrillare
Miotilinopatia	*MYOT,* 5q31.2, miotilina	AD	50-60	settori posteriori gamba > anteriori	1-3 X	alterazioni distrofiche, vacuoli non orlati, alterazioni miofibrillari
Zaspopatia	*LDB3,* 10q23.2, ZASP	AD sporadica	40-60	settori anteriori gamba (all'imaging anche posteriori), mani	1-3 X	alterazioni miofibrillari, vacuoli orlati e non, masse scure sarcoplasmiche
Filaminopatia	FLNC, 7q32.1, filamina C	AD	35-60	ipostenia distale all'arto inferiore	1-8 X	alterato allineamento miofibrille, abnormi depositi proteici granulofilamentosi

modificata da Udd, 2011

anteriore della gamba tra i 43 e i 51 anni di età, per poi estendersi ai muscoli intrinseci della mano, agli estensori del polso, ed infine ai settori prossimali degli arti ed alla muscolatura del tronco.

Non era coinvolta la muscolatura facciale e respiratoria; in un soggetto era presente cardiomiopatia. La malattia era caratterizzata da lenta progressione con perdita della capacità deambulatoria.

La zaspopatia, come causa di MFM, è stata descritta per la prima volta nel 2005 da Selcen e Engel in 11 portatori di mutazioni missense in eterozigosi di *LBD3* (10q.32.2) codificante per la proteina ZASP (*Z-band Alternatively Spliced PDZ-motif-containing protein*). La proteina ZASP, espressa in prevalenza nel tessuto muscolare cardiaco e scheletrico, si lega all'α-actinina, principale componente strutturale del disco Z.

L'età media di esordio era compresa nella sesta decade. La maggioranza dei soggetti presentava ipostenia, prevalente per lo più nei settori distali ed in alcuni di essi coesisteva una cardiopatia, in altri una neuropatia periferica.

La stessa mutazione del gene *LDB3* è stata poi riconfermata in casi rivisitati già descritti da Markesbery et al. (1974) ed in altre 5 famiglie con miopatia distale ed aspetti istologici di MFM (Griggs et al., 2007).

Filaminopatia – Le filamine sono una famiglia di proteine citoscheletriche omodimeriche ad alto peso molecolare contenenti un N-terminale che lega con l'actina. Mentre le filamine A e B sono ubiquitarie, la filamina C (FLNC) è sostanzialmente espressa solo nel tessuto muscolare scheletrico e cardiaco. Le filamine intervengono in numerosi processi come l'organizzazione dei filamento di actina, la stabilizzazione della membrana. La filamina C interagisce anche con diverse proteine del disco Z e con γ- e δ-sarcoglicano del sarcolemma.

Nel 2005 una mutazione dominante nell'ultimo esone di *FLNC* (7q32.1) codificante per la filamina C fu scoperta in 17 soggetti di una numerosa famiglia tedesca che tra i 37 e 57 anni di età manifestavano ipostenia distale lentamente progressiva agli arti inferiori con CKemia aumentata sino ad otto volte: fra essi, quattro presentavano segni di insufficienza respiratoria, tre segni di neuropatia periferica ed uno un blocco incompleto di branca destro (Vorgerd et al., 2005). Successivamente si aggiungevano altre due famiglie tedesche derivate da uno stesso "fondatore" con la stessa mutazione nonsense di *FLNC* (Kley et al., 2007), e del tutto recentemente, altre famiglie con caratteristiche cliniche analoghe correlate a mutazioni del N-terminale del dominio che si lega all'actina della filamina C (Duff et al., 2011; Selcen, 2011).

Bag3opatia – La BAG3opatia rappresenta un sottogruppo delle miopatie miofibrillari assai raro e di recente inquadramento, trasmesso con modalità autosomica dominante, causato da mutazioni del gene *BAG3* sul cromosoma 10q26.11, codificante per la *BCL2-associated AthanoGene protein 3*. BAG3, espressa nel tessuto muscolare cardiaco e scheletrico, è una proteina citoprotettiva con funzione antiapoptotica che regola l'attività della Hsp-70 (*Heat Shock Protein 70* kD), la cui deficienza nel topo provoca una miopatia fulminante.

Nel 2009, Selcen et al. descrissero 3 soggetti con mutazione in eterozigosi nell'esone 3 che nell'adolescenza avevano presentato un'ipostenia grave, a differenza delle altre forme di MFM rapidamente progressiva, cardiomiopatia ed insufficienza respiratoria con paralisi diaframmatica. La CKemia era aumentata sino a 15 volte. In un caso era presente una polineuropatia mista, sia assonale che demielinizzante. Il quadro istologico era tipico di MFM. Al momento i casi descritti sono solo 8 appartenenti a 7 famiglie, di cui una cinese.

Miopatie ereditarie a corpi inclusi (h-IBM)

Miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo 1 (h-IBM1) – È una forma autosomica dominante, di fatto coincidente con la desminopatia, forma di miopatie miofibrillare.

Miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo 2 (h-IBM2) – È una forma autosomica recessiva descritta in famiglie iraniane-jewish (Argov e Yarom, 1984), considerata allelica, essendo causata da mutazioni del gene *GNE* sul cromosoma 9p13.3 codificante per la UDP-GlcNAc 2-epimerasi/N-acetilmannosamina chinasi, e coincidente con la miopatia distale di Nonaka (Argov e Mitrani-Rosenbaum, 2008).

Le principali caratteristiche della H-IBM2 sono le seguenti: esordio nella terza decade; localizzazione del deficit nella muscolatura distale degli arti inferiori; lenta progressione prossimale con risparmio nella maggioranza dei casi del quadricipite; modesto aumento della CKemia; presenza di vacuoli orlati privi di membrana e di aspetto autofagico; inclusioni tubulofilamentose citoplasmatiche e nucleari; coesistenza di necrosi, infiammazione e fibrosi.

Miopatia ereditaria a corpi inclusi tipo 3 (h-IBM3) – Causata da mutazioni di *MYH2* (17p13.1) codificante per la MYHC2a (catena pesante IIa della miosina), è caratterizzata da artrogriposi congenita, oftalmoparesi e lieve deficit prossimale di forza ad inizio nell'età adulta. Mentre l'artrogriposi ha un'evoluzione migliorativa, l'oftalmoparesi è al contrario ingravescente. Anche in questa forma, ovviamente, si osserva la presenza di

vacuoli orlati e di inclusioni tubulo filamentose, specie nelle miofibre tipo II.

MIOPATIE CONGENITE

Le miopatie congenite (CM), così definite da Magee e Shy (1956) per descrivere una nuova forma di miopatia congenita non progressiva oggi nota come *Central Core Disease,* costituiscono un gruppo distinto di miopatie ereditarie caratterizzate da un esordio precoce (dalla nascita alla prima infanzia), un decorso non progressivo o lentamente progressivo, specifiche alterazioni isto- ed immunoistochimiche ed ultrastutturali ed aspetti clinici comuni.

L'enorme repertorio di alterazioni istologiche caratteristiche di questo gruppo di miopatie origina all'interno della miofibra. I geni le cui alterazioni sono responsabili delle CM codificano soprattutto per le proteine dell'apparato contrattile sarcomerico o per altre coinvolte nell'azione di *signalling* del calcio, le cui alterazioni si traducono in una contrazione muscolare inefficace. Diversamente, nelle distrofie muscolari i geni alterati codificano per componenti della membrana muscolare e della matrice extracellulare con conseguente fragilità ed aumentata suscettibilità al danno meccanico.

In tutte le distrofie muscolari è presente lo stesso quadro istologico "distrofico" associato a degenerazione delle miofibre ed alla loro sostituzione con tessuto connettivo; nelle CM, degenerazione e rigenerazione delle fibre non rappresentano invece l'aspetto preminente, e di solito mancano l'aumento del tessuto connettivo fibroso e l'accumulo di glicogeno e di lipidi, come avviene nelle miopatie metaboliche e nelle distrofie muscolari.

Gli aspetti clinici comuni alle diverse CM sono caratterizzati da ipostenia generalizzata, ipotonia, iporeflessia, riduzione delle masse muscolari ed aspetti dismorfici secondari alla miopatia (petto carenato, scoliosi, deformità del piede, palato ogivale, *facies elongata*).

Anche se la maggior parte delle CM esordisce alla nascita o nella prima infanzia, esiste uno spettro di gravità che spazia dalla grave ipostenia generalizzata del neonato alla lieve ipostenia con ritardo delle tappe motorie dell'adolescenza, fino all'esordio in età ormai adulta.

Altri segni clinici comuni sono l'ipostenia facciale con aspetti dismorfici associati (dolicocefalia, in primis); l'oftalmoparesi con ptosi palpebrale; nei lattanti, la difficoltà a deglutire o succhiare è anche un'altra manifestazione piuttosto comune. L'ipostenia è di solito generalizzata o più marcata ai cingoli ed ai settori prossimali degli arti; in alcune CM l'ipostenia è preminente nella muscolatura assiale, in quella respiratoria e nei dorsiflessori della caviglia. Nei soggetti gravemente compromessi l'insufficienza respiratoria è comune e può richiedere la ventilazione continua.

I quadri clinici più gravi sono quelli del *floppy child* ("bimbo che s'affloscia"), con ipotonia ed ipostenia generalizzata, e la postura *frog leg* ("a gamba di rana") spesso associata a deficit respiratorio e bulbare.

Occorre peraltro ricordare che il quadro del *floppy child* si può osservare anche nelle distrofie muscolari congenite, nella distrofia miotonica congenita, in miopatie metaboliche, nelle sindromi miasteniche congenite, nell'atrofia muscolare spinale, nella neuropatia da ipomielinizzazione congenita e nella sindrome di Prader-Willi.

Malgrado che i notevoli progressi della genetica molecolare dell'ultimo decennio abbiano riguardato anche le CM, gli aspetti morfologici muscolari e quelli clinici rimangono essenziali per la classificazione delle CM. In particolare, le diverse forme di CM possono essere suddivise in diversi gruppi in base agli aspetti istologici ed ultrastrutturali prevalenti:

- *CM con accumulo di proteine*: accumuli di proteine del disco Z sotto forma di corpi o bastoncelli nemalinici sono l'aspetto patognomonico della miopatia nemalinica, di cui la Cap disease, la miopatia dai corpi zebrati *(zebra body myopathy),* sono ritenute a vario titolo varianti. Accumuli di filamenti spessi di miosina si verificano nella miopatia con corpi ialini da *storage* di miosina.
- *CM con cores*: i *cores* sono regioni prive di attività ossidativa e, in funzione dei loro aspetti morfologici, vengono distinte le diverse forme come la *Central Core Disease* e la *Multi-Mini Core Disease*. *Cores* e bastoncelli si verificano contemporaneamente nella *Core-Rod Myopathy*.
- *CM con nuclei centrali*: l'alterata localizzazione, in genere centrale, dei nuclei è l'aspetto predominante delle forme autosomica e X-*linked* (miotubulare) delle miopatie centro-nucleari.
- *CM con variazione della dimensione della miofibra*: la disproporzione congenita del tipo di miofibra è caratterizzata dall'atrofia selettiva delle miofibre tipo I (*slow twitch*) in assenza di altre modificazioni strutturali (ad es. bastoncelli, *cores*, nuclei centrali) presenti in altre forme di miopatie.
- *CM con vacuoli*: miopatia sarcotubulare.
- *CM di incerta classificazione.*

La relazione tra una singola CM, definita sulla base delle alterazioni istologiche e la causa genetica è complessa. La maggioranza delle CM può essere causata da mutazioni in più di un gene e l'alterazione di un gene è

associata a più di una diagnosi istologica. Inoltre, le alterazioni istologiche osservabili alla biopsia possono modificarsi con il tempo, modificando così la diagnosi. Ne consegue che un'attenta e dettagliata valutazione clinica con l'identificazione di specifici aspetti diagnostici ed il ricorso ad indagini di supporto come l'imaging muscolare, oltre ai dati bioptici, giocano un ruolo di crescente importanza nella conduzione dello studio genetico.

L'incidenza di tutte le CM è stimata intorno a 6:100.000 nati vivi, o a un decimo di tutti i casi di disturbi neuromuscolari; studi circoscritti al nord dell'Irlanda e alla Svezia occidentale suggeriscono una prevalenza del 3.5-5.0/100.000 abitanti in una popolazione pediatrica.

Le CM possono essere ereditate come disturbi autosomici dominanti, autosomici recessivi o X-*linked*, o essere sporadicamente causate da mutazioni *de novo*.

MIOPATIE CON ACCUMULO DI PROTEINE

Miopatie nemaliniche (NM)

Rappresentano la forma più comune di CM, con incidenza di 2: 10.000 nati vivi, e costituiscono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo caratterizzato dalla presenza nelle miofibre di numerose, minute strutture proteiche bastoncellari, o corpi nemalinici[1], costituite da proteine derivanti dal disco Z e dal filamento fine di actina e che si colorano di rosso alla tricromica modificata di Gomori. In alcuni casi è necessaria la colorazione con blu di toluidina o il ricorso alla microscopia elettronica quando i corpi nemalinici sono pochi o molto piccoli. Le tecniche immunocitochimiche hanno mostrato che la componente principale dei corpi nemalinici è l'α-actinina, seguita dalla tropomiosina. I corpi nemalinici possono essere presenti anche all'interno dei nuclei, come accade per mutazioni del gene *ACTA1,* indicando una prognosi peggiore (cfr. Wallgren-Pettersson C. et al., 2011).

Il fenotipo clinico delle MN può variare dall'acinesia fetale a quadri più lievi ad esordio adolescenziale ed anche ad esordio nell'età adulta; in quest'ultimo caso, peraltro, prevale un'origine non genetica ma autoimmunitaria.

Il deficit di forza è in genere generalizzato e simmetrico con predilezione per i flessori del collo e risparmio della muscolatura extraoculare; sono stati anche descritti casi con ipostenia distale solamente agli arti inferiori. Un aspetto clinico importante è che il deficit della muscolatura respiratoria può essere assai maggiore di quello di altri gruppi muscolari causando un'insospettabile ipossia, anche in soggetti deambulanti e solo lievemente affetti.

Anche se la funzionalità cardiaca è di solito normale, è opportuno effettuare un periodico monitoraggio cardiaco. La CKemia è solitamente normale, talora lievemente o moderatamente aumentata. Pur non essendo stata segnalata una condizione di ipertermia maligna, la diagnosi di MN va segnalata all'anestesista. Sono state descritte sei forme cliniche di NM:

1. forma congenita grave, caratterizzata da assenza di movimenti ed insufficienza respiratoria; possono essere associate contratture, fratture ed artrogriposi multipla;
2. forma congenita intermedia: alla nascita movimenti e respirazione sono possibili, ma i soggetti non raggiungono indipendenza deambulatoria e respiratoria;
3. forma congenita tipica o classica, con tipica distribuzione dell'ipostenia, tappe motorie ritardate ma raggiunte, decorso lentamente progressivo o non progressivo;
4. forma lieve ad esordio nell'adolescenza;
5. forma ad esordio nell'età adulta;
6. altre forme con associati aspetti insoliti come cardiomiopatia, oftalmoparesi, rigidità della colonna.

La trasmissione ereditaria delle NM può essere autosomica dominante o recessiva; casi sporadici sono stati segnalati con una certa frequenza, particolarmente per mutazioni *de novo* del gene *ACTA1* per l'α-actina del muscolo scheletrico. Ad oggi sono stati identificati sei geni responsabili di NM: *TPM3* (codificante per l'α-tropomiosina), *NEB* (nebulina), *ACTA1* (α-actina), *TPM2* (β-tropomiosina), *TNNT1* (troponina T1 muscolare) e *CFL2* (cofilina-2 muscolare).

Non è attualmente disponibile un trattamento specifico per le miopatie nemaliniche. Analogamente alle distrofie muscolari, anche per le NM si stanno sperimentando trattamenti di "*gene replacement*" (utilizzo di una copia normale del gene deficitario) e di "*upregulation therapy*" (espressione di un gene alternativo per sostituire il gene deficitario). Trattamenti sintomatici, come ventilazione meccanica notturna, alimentazione con sondino naso gastrico o gastrotomia percutanea, interventi ortopedici) possono esserle assai utili.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene TPM3 (NEM1)[1] – È causata da mutazioni del gene *TPM3* (cromosoma 19q21.2) codificante per la α–tropomiosina lenta o tropomiosina 3. È la prima forma di NM in cui è stata identificata la mutazione responsabile. La sintomatologia dei casi dovuti a trasmissione dominante è in genere lieve, mentre

[1] *nemalina* (dal gr. *νεμα,* filamento) è il termine introdotto da Shy et al. nel 1963

nei più rari casi a trasmissione recessiva si osserva la forma intermedia di NM.

La NEM1 è allelica alla Miopatia congenita con sproporzione delle fibre (CFTD) e alla Cap miopatia. Nella CFTD (v. oltre) si ha solo sproporzione delle fibre senza altre anomalie e, occasionalmente, i pazienti possono presentare sintomi miastenici in parte responsivi a trattamento. La Cap miopatia (v. oltre) si sovrappone in parte alla NEM1.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene NEB (NEM2) – È causata da mutazioni del gene *NEB* (2q23.3), codificante per la nebulina. Tutte le mutazioni sono recessive e responsabili delle forme congenite grave, intermedia e lieve ed il più delle volte anche della forma tipica. Quest'ultima è caratterizzata da una distribuzione del deficit inizialmente prossimale, più marcato nella muscolatura assiale e dei cingoli. Un chiaro interessamento distale (inclusivo del fenomeno del *foot drop*) si manifesta più tardivamente. Gli estensori del ginocchio sono meno compromessi del flessori. Molti bambini non sono in grado di flettere il capo in posizione supina, la muscolatura facciale e bulbare è debole e sono solitamente presenti voce nasale e talora anche disartria.

La NEM2 è allelica alla Miopatia distale ad esordio precoce da nebulinopatia (v. oltre) e sono stati anche descritti alcun casi di NEM2 con esordio distale e con reperto bioptico congruo con una NM.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene ACTA1 (NEM3) – È causata da mutazioni del gene *ACTA1* (1q42.1) codificante per l'α-actina del muscolo scheletrico. Il quadro clinico è spesso grave, con neonati che si presentano come *floppy infant,* talora con rilevanti difficoltà respiratoria e deficit dei movimenti spontanei. Più raramente mutazioni del gene *ACTA1* causano le forme congenite, lieve e intermedia, e la forma tipica; in ogni modo gli estensori del ginocchio sono più compromessi del flessori, con frequente conservazione dei dorsiflessori della caviglia. Nella maggioranza dei casi la NEM3 è dovuta a mutazioni dominanti *de novo*, mentre le mutazioni recessive sono responsabile dei quadri clinici più gravi. La variabilità inter e intrafamigliare è grande e non è emerso alcun fenotipo clinico stabile. La NEM3 è insieme alla NEM2 la forma più comune di NM.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene TPM2 (NEM4) – È causata da mutazioni del gene *TPM2* (9p13.3) codificante per la β-tropomiosina, si esprime con forme congenita lieve o tipica di NM. Mutazioni di *TPM2* sono state riportate anche in una forma dominate di artrogriposi distale (v. oltre) ed anche in casi di miopatia con o senza corpi nemalinici.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene TNNT1 (NEM5) – Esiste una sola segnalazione di una mutazione *nonsense* in omozigosi del gene *TNNT1* (9q13), codificante per la troponina T tipo 1, responsabile di una forma recessiva di NM caratterizzata da tremore, contratture e decorso progressivo.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene KBTBD13 (NEM6) – Mutazioni del gene *KBTBD13* (15q22.31), codificante per la proteina "*Kelch repeat and BTB(POZ) domain containing 13*", sono state recentemente segnalate come responsabili di una forma dominante di NM ad esordio nella prima adolescenza con presenza sia di corpi nemalinici che di formazioni simili ai *cores* (Sambuughin et al. 2010). In tutti i soggetti affetti descritti sinora è stata riportata l'impossibilità di correggere la posizione del corpo per impedire cadute.

Miopatia nemalinica da mutazioni del gene CFL2 (NEM7) – Sono stati riportati (Agrawal et al., 2007) due soggetti con mutazione omozigotica di CFL2 (14q13.1), codificante per la cofilina-2, responsabile di una forma tipica di NM ma senza ipostenia facciale e fenomeno del *foot drop*.

Miopatia a corpi ialini (HBM) – Nota anche come "*miopatia da accumulo di miosina*" è una rara CM che può manifestarsi dall'infanzia fino alla quinta decade di vita con una distribuzione del deficit di forza tipo cingoli o scapoloperoneale.

Il deficit di forza è in genere scarsamente progressivo; raramente si associa una miocardiopatia. La gravità ed il decorso sono variabili anche all'interno della stessa famiglia. L'HBM può presentare somiglianze con la miopatia distale di Laing (v. oltre), sua forma allelica. Sono descritti casi sporadici o a ereditarietà autosomica, sia dominate che recessiva. Mutazioni *missense* di *MYH7* (14q11.2) che codifica per la catena pesante 7 della miosina lenta/beta cardiaca (MyHC) sono state identificate in diverse famiglie in cui la HBM era stata ereditata con modalità autosomica. MYHCB è una proteina essenziale per l'assemblaggio dei filamenti spessi. Le forme recessive sono state messe in rapporto a mutazioni di un gene, non ancora identificato, sul cromosoma 3p22.2–p21.3.

La biopsia dimostra corpi subsarcolemmali ialini che si colorano di verde pallido alla tricromica modificata di Gomori e rosa pallido all'ematossilina-eosina, localizzati in miofibre tipo I ipotrofiche, negativi al PAS ed alle reazioni per gli enzimi ossidativi, ma con intensa attività ATPasica, immunoistochimicamente correlata ad forte reattività per la catena pesante della miosina. La CKemia è normale o lievemente aumentata; l'EMG può risultare normale o evidenziare abbondanti MUP polifasici di tipo miogeno (breve durata e bassa ampiezza). Non esiste un trattamento specifico.

Altre forme

CAP Miopatia – Questa rara forma di CM è così definita per la presenza subsarcolemmale di aree periferi-

che a cappuccio (*cap*) che allo studio ultrastrutturale risultano costituite da frammenti di sarcomero derivanti dal disco Z e da adiacenti filamenti sottili o da bande I con assenza di bande A.

Può essere causata sia da mutazioni di *TPM3* (1q21.2), codificante per la β-tropomiosina, responsabili anche della miopatia nemalinica NEM4 (Lehtokari et al., 2007), sia da mutazioni di *TPM3* (1q21.2), codificante per la α-tropomiosina, responsabili anche miopatia nemalinica NEM1 (Ohlsson et al., 2009).

Per tale motivo, alcuni Autori suggeriscono di includere questa forma di miopatia nel gruppo di quelle nemaliniche, anche considerando la sovrapponibilità degli aspetti clinici: esordio infantile ed ipostenia con ipotonia muscolare a prevalente distribuzione nei settori prossimali degli arti, ai flessori del collo e ai muscoli facciali.

Miopatia a corpi zebrati – È una rarissima miopatia congenita benigna, scarsamente progressiva caratterizzata da ipotonia ed ipostenia congenite, causata da mutazioni di *ACTA1* (1q42.13), per cui viene ritenuta una variante strutturale di miopatia nemalinica (Sewry et al., 2009). La biopsia muscolare mostra variabilità dimensionale delle miofibre, occasionali vacuoli ed i corpi "zebrati" che all'esame ultrastrutturale appaiono come strie osmofile con una periodicità che ricorda quella delle strisce della zebra. Possono coesistere anche corpi nemalinici. La CKemia è aumentata 2-3 volte la norma; l'EMG evidenzia alterazioni miogene.

Miopatia con inclusioni a capacità riduttiva (RBM) – È una rara miopatia ereditaria dominante X-*linked*, descritta circa 40 anni fa ma la cui eziologia è nota solo dal 2008 (Schless et al., 2008, cfr. Schessl et al., 2011), caratterizzata da progressiva ipostenia e da caratteristiche inclusioni sarcoplasmatiche.

La RBM è causata da mutazioni di *FHL1* (Xq26.3), codificante per la proteina *"Four- And-A Half LIM Domains*". Questa proteina ricca di cisteina e con una struttura a doppio *finger-zinc*, si localizza nel sarcomero e nel sarcolemma, ma la sua funzione non è ben definita, anche se sembra partecipare alla crescita ed alla differenziazione muscolare, così come nell'assemblaggio del sarcomero ed alla regolazione della massa muscolare.

L'aspetto istologico distintivo della RBM è dato dalla capacità delle inclusioni citoplasmatiche di ridurre il nitro-blu-tetrazolio (NBT) in presenza di menadione, motivo che ha giustificato il nome dato alla malattia. L'immunoistochimica dei *reducing bodies* (blu al NBT, porpora alla colorazione tricromica modificata di Gomori e rosa all'ematossilina-eosina), presenti soprattutto nelle miofibre tipo I, evidenzia accumulo periferico di desmina, con normalità delle reazioni per αB-cristallina, α-actinina, titina e nebulina; ultrastrutturalmente le inclusioni risultano composte da granuli electron-densi e da materiale tubulofilamentoso.

Mutazioni di *FHL1* sono risultate anche responsabili di una forma di distrofia di Emery-Dreifuss EDDM6 (Cowling, 2011), della miopatia scapolo-peroneale a trasmissione dominante *X-linked* (XSPM), della miopatia con atrofia della muscolatura posturale *X-linked* (XMPMA) e in un soggetto affetto da sindrome della colonna (RSS), ma la RBM appare una forma assai più grave. Infatti, la XPSM esordisce tra i 20 e 40 anni con *foot drop*, seguito da scapola alata ed ipostenia prossimale agli arti; i maschi sono più gravemente colpiti e la maggioranza dei pazienti diviene confinata sulla carrozzina, mentre la XMPMA è una forma progressiva ad esordio nell'adolescenza, caratterizzata da atrofia dei muscoli posturali, limitazione della flessione cervicale, rigidità della colonna, contratture del tendine di Achille, aspetto pseudo-atletico o ipertrofia muscolare e cardiomiopatia.

Nelle famiglie con RBM i maschi sono più significativamente più colpiti delle femmine, che possono rimanere asintomatiche o presentare solo una lieve ipostenia prossimale. L'esordio può avvenire precocemente nell'infanzia con prognosi fatale in età adulta.

Gli aspetti clinici variano da una lieve ipostenia, specie a sede prossimale e periscapolare, ad una forma grave e progressiva con perdita della capacità deambulatoria prima dei dieci anni di vita, rigidità della colonna, contratture (specie del tendine di Achille), scoliosi, disfagia, ed insufficienza respiratoria, talora associata a cardiomiopatia dilatativa.

La prognosi è ad esito infausto nella prima adolescenza. La RM dimostra alterazioni miopatiche distribuite al soleo e muscoli postero-mediali della gamba con risparmio dei glutei. I livelli serici di CK sono di solito nella norma, mentre l'EMG evidenzia un quadro miopatico. Non è disponibile un trattamento specifico.

MIOPATIE CON *CORES*

Sono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di CM, caratterizzate dalla presenza di riduzione focale dell'attività ossidasica, la cui variabilità si riflette nella vasta gamma di termini descrittivi impiegati (*central cores, minicores, multicores, multiminicores*) ed è alla base della denominazione di entità istopatologicamente definite come *Central Core Disease* e *Multiminicore Disease* (cfr. Jungbluth et al., 2011).

Dopo la prima descrizione di una famiglia con ipostenia prevalentemente prossimale non progressiva ed alla biopsia aree centrali di aspetto amorfo alla colo-

razione tricromica di Gomori (Magee e Shy, 1956), il termine di "*central core disease*" (CCD) fu introdotto quando fu scoperta l'assenza di attività ossidasica nella zona centrale della miofibra per deplezione mitocondriale. Engel et al. nel 1971 descrissero una seconda forma (*multicore disease*) in 2 fratelli con aspetti istologici simili ma multipli, e successivamente furono riportati altri casi simili sotto diversi nomi (*minicore, multicore, multiminicore*, con o senza oftalmoplegia esterna,) che riflettevano la grande variabilità degli aspetti dei *cores* alla biopsia, fino alla denominazione oggi più usata di "*multiminicore disease*" (MmD).

La comprensione genetica di queste miopatie è aumentata dopo la scoperta di mutazioni di *RYR1* (19q13.1) per il recettore rianodinico del canale del Ca^{2+} sarcoplasmatico, essenziale per l'accoppiamento eccitazione/contrazione, e *SEPN1* (1p36.11), codificante per la seleproteina N primariamente coinvolta nei processi di ossidoriduzione cellulare e secondariamente nell'omeostasi del calcio. In particolare le mutazioni del gene *RYR1* sono comuni ed associate ad una ampio spettro di manifestazioni clinico-patologiche osservabili non solo in casi di CCD e di MnD ma anche in altri disturbi neuromuscolari.

Non sono disponibili dati epidemiologici attendibili: le miopatie con *cores* sono tuttavia più comuni di altre CM. All'interno delle miopatie con *cores*, le più frequenti sono quelle dovute a mutazioni di *RYR1*. Uno studio circoscritto al nord dell'Inghilterra ha stimato un'incidenza di CCD di 1:250.000, mentre un altro giapponese ha suggerito un'incidenza dei portatori di mutazioni in eterozigosi di *RYR* di 1:2000. La diagnosi genetica deve essere guidata da una valutazione multidisciplinare istopatologia, clinica ed RM.

Malattia con alterazione centrale della fibra (CCD, Central Core Disease) – È causata da mutazioni di *RYR1*. La normale funzione muscolare dipende dall'interazione tra il recettore diidropiridinico (DHPR) del canale voltaggio-dipendente del calcio ($Ca_v1.1$) ed il recettore rianodinico: insieme accoppiano depolarizzazione di membrana e liberazione di calcio consentendo la successiva contrazione muscolare.

Mutazioni di *RYR1* sono anche responsabili della sindrome da ipertermia maligna (MHS, v. oltre), di fatto forma allelica alla CCD, delle MmD e di sottogruppi di miopatia centronucleare e di sproporzione congenita del tipo di fibre (CFTD).

Negli ultimi anni si stanno delineando le correlazioni genotipo-fenotipo associate con mutazioni *RYR1*. Mutazioni dominanti che interessano i domini N-terminale citoplasmico e quello centrale della proteina danno origine prevalentemente al fenotipo MHS, mentre il fenotipo CCD è strettamente associata a mutazioni dominanti del dominio C terminale con poche famiglie che deviano da questa regola. Mutazioni trasmesse con eredità recessiva associate a MmD sono più diffuse attraverso il gene, spesso comportanti una riduzione funzionale marcata della proteina.

La CCD è di solito ereditata con modalità autosomica dominante, ma recentemente sono state descritte alcune famiglie con ereditarietà autosomica recessiva.

Il fenotipo clinico classico della CCD ad ereditarietà autosomica dominante è di solito lieve e non progressivo, mentre quadri più gravi, inclusa la sindrome dell'acinesia fetale, si riscontrano in casi ad ereditarietà recessiva o causati da mutazioni dominanti *de novo*.

L'esordio tipico avviene nell'infanzia con ipotonia o nella prima adolescenza con ritardo dello sviluppo motorio: l'ipostenia è moderata, con prevalente distribuzione prossimale al cingolo pelvico ma con frequente interessamento della muscolatura assiale. Possono essere presenti dislocazione congenita dell'anca, scoliosi precoce, piede cavo, marcata lassità legamentosa e petto escavato.

Mialgie, rigidità muscolare ipostenia dopo sforzo, con o senza rabdomiolisi, possono spesso associarsi o costituire gli unici disturbi presenti all'esordio.

La variabilità clinica è marcata anche all'interno della stessa famiglia; recentemente è stata riportata una famiglia con inizio nell'età adulta e con distribuzione quasi esclusivamente assiale. L'atrofia muscolare non è un aspetto comune così come l'interessamento bulbare e respiratorio: questi ultimi sono peraltro osservabili nei casi gravi neonatale e occasionalmente negli adulti. Quasi tutti i soggetti affetti da CCD acquisiscono l'indipendenza nella deambulazione, eccetto per i più gravi casi neonatali e quelli con dislocazione dell'anca. La presenza di cardiomiopatia è assai rara.

La CKemia è di solito normale ma può aumentare fino a 6-14 volte la norma. L'EMG rivela alterazioni miogene con persistenza di potenziali di fibrillazione e positivi nei muscoli ipostenici dopo anni dall'esordio. L'ecografia spesso rivela un marcato aumento dell'ecogenicità del quadricipite anche in soggetti paucisintomatici con relativo risparmio del retto femorale rispetto al vasto intermedio.

Nella CCD dominante la RM muscolare evidenzia un caratteristico pattern di interessamento selettivo diverso da quello osservato nelle CCD non causate da mutazioni *RYR1* o in altre miopatie congenite.

L'aspetto istologico caratteristico è l'alterazione strutturale della zona centrale della miofibra, costituito dalla presenza di aree (*cores*) di aspetto amorfo prive di attività enzimatica ossidativa. Nella CCD i *cores* possono essere occasionalmente eccentrici o multipli e possono essere classificati in quattro sottogruppi: 1)

"*core* centrale" tipico (un solo *core* per miofibra), 2) "*core* eccentrico" (un solo *core* per miofibra ma a sede subsarcolemmale), 3) "*cores* periferici" (singoli o multipli nella periferia della fibra) e 4) "un solo *core* nelle miofibre piccole con *cores* multipli nelle fibre più grosse". Di regola, la differenza tra CCD e MmD è che nella prima i *cores* si estendono in tutta la lunghezza della fibra in sezione longitudinale.

Tutte le biopsie muscolari mostrano una predominanza delle miofibre di tipo 1 dove i *cores* sono tipicamente presenti in modo selettivo. Alla microscopia elettronica i *cores* possono apparire strutturati (il sarcomero è conservato) o non strutturati (rottura delle miofibrille e perdita dell'organizzazione sarcomerica).

La CCD è allelica alla sindrome di ipertermia maligna (MHS, v. oltre), condizione caratterizzata da abnorme risposta farmacogenetica a rilassanti muscolari ed anestetici volatili. La relazione fra CCD e MHS è in realtà complessa. Molti soggetti con CCD ed accertate mutazioni di *RYR1* sono suscettibili alla MHS con positività del test della contrazione in vitro ma la MHS è stata esclusa in altri.

Considerando che molte delle mutazioni di *RYR1* recentemente identificate non sono state funzionalmente caratterizzate o valutate per il rischio di MHS è consigliabile considerare tutti i soggetti con CCD a rischio. Non esiste trattamento specifico.

Malattia con alterazione multi-minifocale della fibra (MmD, Multi-Minicore Disease) – È una miopatia ad ereditarietà recessiva dovuta a mutazioni di due differenti geni: 1) *RYR1*, implicato tra l'altro nella genesi della CCD e della MHS e 2) *SEPN1* (1p36.11) implicato anche nella genesi della RSMD (distrofia muscolare congenita con precoce rigidità vertebrale.

È istopatologicamente caratterizzata dalla presenza di multiple aree con deplezione mitocondriale e disorganizzazione sarcomerica (*minicores*) lungo l'asse longitudinale di entrambi i tipi di miofibra.

Il gene *SEPN1* codifica per la selenoproteina N, una glicoproteina contenente selenio situata nel reticolo endoplasmico, appartenente ad una famiglia di proteine che mediano l'effetto del selenio e sono coinvolta in vari sistemi di difesa antiossidante ed in diverse vie metaboliche. La sua elevata espressione osservata dalla metà della gestazione al periodo immediatamente prenatale suggerisce un importate ruolo nell'embriogenesi ed uno specifico ruolo nella miogenesi è supportato dalla sua abbondante espressione nelle cellule precursori muscolari; altri dati depongono per un ruolo nell'omeostasi del calcio.

È importante notare che mutazioni di *RYR1* e *SEPN1* non sono state documentate in tutti i casi di MmD, ed una proporzione rilevante di casi non è stata geneticamente definita suggerendo quindi una più ampia eterogeneità.

Dal punto di vista clinico si distingue una *forma classica* con marcata ipostenia assiale, grave scoliosi, precoce compromissione respiratoria ed eventuale oftalmoplegia esterna, una *forma moderata* con coinvolgimento della mano ed una grave *forma neonatale*, con possibilità di considerevole sovrapposizione tra di loro.

La forma classica dovuta a mutazioni di *SEPN1* ha di solito un esordio precoce caratterizzato da rigidità della colonna, scoliosi, compromissione respiratoria, difficoltà ad alimentarsi. La *facies* può avere aspetti miopatici in associazione alla presenza di palato ogivale o palatoschisi. L'interessamento preminente della muscolatura assiale, specie dei flessori del collo e del tronco con difficoltà al controllo del capo, è seguito da quello dei settori prossimali e poi distali, con ipostenia ed ipotrofia evolventi parallelamente.

La scoliosi, progressiva e spesso associata a deviazione laterale del tronco, e l'impegno respiratorio cominciano a manifestarsi all'inizio dalla seconda decade comportando una compromissione cardiaca spesso più grave di quella muscolo-scheletrica.

Le MmD dovute a mutazioni recessive del gene *RYR1* causano una quadro simile cui si aggiunge oftalmoplegia esterna più accentuata nell'abduzione e nello sguardo verso l'alto; l'oftalmoplegia è eccezionalmente presente negli stati tardivi delle forme da mutazione di *SEPN*. Nelle MmD da mutazioni di *RYR1,* oltre ad osservare un impegno respiratorio minore, l'ipostenia è prevalente al cingolo pelvico, similmente alle CCD; alcuni malati presentano anche ipostenia ed atrofia marcate distali, con prevalente interessamento della mano (forma moderata di MmD).

Come nelle CCD, inoltre, le mialgie indotte da esercizio sono comuni. Sono stati riportati pochi casi gravi con esordio antenatale, artrogriposi generalizzata, aspetti dismorfici.

Inoltre, la RM muscolare può essere utile nel differenziare le due condizioni genetiche. Infatti, nelle MmD da mutazioni di *RYR1* è stato documentato un selettivo interessamento muscolare con risparmio del muscolo gracile rispetto al muscolo sartorio e dei gastrocnemi rispetto al soleo, mentre altri gruppi muscolari sono variabilmente coinvolti, mentre nelle MmD da mutazioni di *SEPN1* i gastrocnemi sono tipicamente più colpiti del soleo. Nei casi più gravi con oftalmoplegia si osserva alla RM un più diffuso interessamento muscolare.

Una condizione di ipertermia maligna (MHS) non è stata riportata nei casi di MmD da mutazioni di *SEPN1* ma esiste un rischio potenziale di MHS nei casi da mu-

tazioni di *RYR1* per cui vanno prese precauzioni in caso di anestesia, specie se esiste probabilità di mutazione di *RYR1*.

Le MmD non sono contrassegnate da significativi aumenti del livello serico di CK. La diagnosi di MmD si basa sulla presenza di elementi clinici suggestivi, come ipostenia muscolare assiale e prossimale, rigidità della colonna e compromissione respiratoria e cardiaca, e viene confermata dalla presenza di *minicores* nei campioni bioptici. Non esiste trattamento specifico.

Miopatia con cores e bastoncelli – È una rara miopatia congenita geneticamente eterogenea caratterizzata dalla presenza di *cores* e bastoncelli in aree distinte di stesse o diverse fibre muscolari descritta in un piccolo numero di casi sporadici e famigliari, attribuita a mutazioni autosomiche dominanti di *RYR1*, autosomiche recessive di *NEB* ed autosomiche dominanti di *ACTA1*. In una famiglia, inoltre, è stato dimostrato un linkage con il cromosoma 15 ad ereditarietà autosomica dominante.

Il quadro clinico è in genere quello di una CM di grado lieve con modesto ritardo delle acquisizioni motorie e una qualche difficoltà nel salire le scale, correre e saltare. La CKemia è nella norma. Del tutto recentemente è stato descritto un caso da un mutazione *de novo* eterozigote di *RYR1*, con decorso progressivo precocemente letale (Hernandez-Lain A. et al., 2011).

Trattamento – Nessuna terapia specifica è disponibile per le miopatie con *cores* ed il trattamento possibile è quello di supporto basato sull'approccio multidisciplinare inclusivo di fisioterapia, terapia occupazionale e logopedia.

La presenza frequente di mialgie indotte dall'esercizio può influenzare la scelta di idonei esercizi riabilitativi e può richiedere la somministrazione di mentre quella di dislocazione congenita dell'anca, piede equino-varo e scoliosi spesso richiede l'utilizzo di ortosi e dell'intervento dell'ortopedico.

Qualora la funzione respiratoria sia compromessa, va monitorata per prevenire le infezioni e nei casi gravi, provvedere alla ventilazione assistita. Il trattamento con salbutamolo ha dato risultati incoraggianti ma merita una conferma.

MIOPATIE CON NUCLEI CENTRALI (CNM)

Le miopatie con nuclei centrali o miopatie centronucleari (CNM) sono morfologicamente caratterizzate dall'alta incidenza di nuclei, di solito in fila, nella parte centrale delle miofibre (Romero e Bitoun, 2011). Tre forme principali di CNM sono state identificate sulla base del tipo di ereditarietà e degli aspetti clinici: 1) forma a trasmissione recessiva X-*linked*, causata da mutazioni del gene *MTM* e chiamata anche "miopatia miotubulare", con grave fenotipo clinico ad inizio prenatale o neonatale, 2) forma classica autosomica dominante o sporadica, causata da mutazioni del gene *DNM2,* ad esordio tardivo con fenotipo lieve, moderato o grave e 3) forma autosomica recessiva, causata da mutazioni del gene *BIN1,* con esordio nell'infanzia o nell'adolescenza con fenotipo grave o moderato.

I tre geni mutati sono coinvolti nell'endocitosi e nella rimodellazione e nel traffico di membrana: una compromissione di questi processi potrebbe costituire il meccanismo patogenetico comune alle CMM con alterazione dell'organizzazione strutturale e del posizionamento dei nuclei.

Va tuttavia tenuto presente che molti casi sporadici o famigliari non sono stati geneticamente definiti, con possibile esistenza di ulteriori geni responsabili. In questa ottica, va segnalato la recente dimostrazione che anche mutazioni del gene *RYR1*, possono causare sia miopatie congenite con nuclei centrali, sia diverse altre come CCD e MHS (Wilmshurst et al., 2010).

Miopatia miotubulare X-linked (XLMTM) – È una rara CM con un'incidenza stimata di 1:50.000 nati vivi, così denominata da Spiro e coll. (1966) per la somiglianza morfologica delle miofibre alterate a quelle dello stadio di sviluppo miotubulare.

Il termine è stato inizialmente applicato a tutte le CM con nuclei centrali, ma attualmente è stato ristretto alla sola forma X-*linked*.

La XLMTM è dovuta a mutazioni del gene *MTM1* (Xq28) che codifica per la miotubularina, fosfatasi a doppia specificità che gioca un ruolo nella crescita e differenziazione delle cellule muscolari. In particolare, la differenziazione terminale delle miofibre dipende dalla defosforilazione di specifiche proteine gene-regolanti attuata dall'attività fosfatasica della miotubularina, la cui perdita di funzione causata da mutazioni *MTM1* comporta portano un'alterata maturazione muscolare.

La malattia colpisce prevalentemente i maschi. La maggior parte dei neonati affetti presenta alla nascita grave ipotonia, ipotrofia ed ipostenia generalizzata quasi sempre in associazione ad un'insufficienza respiratoria e ad una disfagia che richiedono un supporto ventilatorio immediato e un'alimentazione con sondino nasogastrico per prevenire una morte precoce da aspirazione. Segni antenatali tipici sono la riduzione dei movimenti fetali, il polidramnios e le coste sottili.

Un interessamento della muscolatura oculare con ptosi ed oftalmoplegia si osserva spesso dopo il periodo neonatale. I neonati affetti, solitamente macrosomici e con masse muscolari asimmetriche, possono essere portatori di diverse malformazioni, fra cui stenosi pilorica, ernia inguinale e ritenzione testicolare.

La prognosi è grave: la maggioranza dei soggetti muore nel primo mese di vita, ma una piccola proporzione sopravvive fino all'adolescenza e persino all'età adulta. Alcuni ragazzi affetti acquisiscono la capacità di camminare e di una vita autonoma ma molti di coloro che sopravvivano al periodo neonatale rimangono gravemente compromessi e richiedono intensa fisioterapia, ventilazione assistita permanente ed alimentazione con sondino nasogastrico.

In sintesi, i criteri diagnostici per la XLMTM sono: 1) sesso maschile, 2) esordio prenatale, 3) ipotonia grave e generalizzata, 4) disturbo respiratorio e 5) altri segni come disfagia, oftalmoplegia e osteopenia precoce con ossa sottili. Le femmine portatrici sono di solito asintomatiche ma possono anche presentare ipostenia di gravità variabile. Il livello serico di CK è normale o lievemente aumentato. La caratteristica morfologica alla biopsia muscolare è la presenza di nuclei situati nella parte centrale della maggioranza delle miofibre. I nuclei sono tipicamente circondati da un alone periferico con ridotta attività enzimatica ossidativa mentre il centro appare nero alla reazione per la NADH-tetrazolio reduttasi. È presente infine un'ipoplasia delle miofibre tipo I.

Miopatia centronucleare autosomica dominante (ADCNM) – È causata da mutazioni del gene *DNM2* (19p13) che codifica per dinamina-2, proteina appartenente alla famiglia delle GTPasi coinvolta nell'endocitosi e nel traffico di membrana, assemblaggio dell'actina, e coesione centrosomica.

Mutazioni di DNM2 sono anche responsabili di una forma dominante intermedia di malattia di Charcot-Marie-Tooth, spiegando così la parziale sovrapposizione di alcuni aspetti clinici (come l'ipostenia distale).

Sono stati descritti diversi fenotipi clinici di ADCNM che variano da una forma lieve dell'adulto a forme gravi infantili. Il fenotipo classico corrisponde alla forma lieve ad esordio nella tarda adolescenza o in età adulta ma è stata anche descritta una forma intermedia con inizio precoce nell'età adulta.

In generale, soggetti adolescenti o giovani adulti con un fenotipo moderato nascono da una normale gravidanza e parto, ma le tappe motorie sono tipicamente ritardate, specie il camminare, salire le scale ed il correre. La presenza di moderata ipostenia, associata a ptosi ed oftalmoplegia è costante.

In età pediatrica, il quadro clinico è simile ma con casi sporadici gravi ad esordio precoce, anche con deficit della muscolatura facciale. Contratture del tendine di Achille, scoliosi, lieve piede cavo e marcata atrofia dei polpacci e dell'eminenza tenar spesso completano il fenotipo clinico.

L'analisi delle biopsie muscolari mostra una triade caratteristica di aspetti morfologici, esclusiva delle forme da mutazioni di *DNM2*: 1) distribuzione a raggiera dei filamenti sarcoplasmici intermiofibrillari, facilmente documentabile alla microscopia elettronica; 2) significativa centralizzazione ed internalizzazione del nucleo e 3) predominanza ed ipotrofie delle miofibre tipo 1. Nei giovani questa triade può essere assente o meno evidente.

La RM muscolare dimostra un caratteristico decorso temporale con precoce e predominante interessamento distale seguito da quello della loggia posteriore della coscia e del gluteo minimo. Il riconoscimento di questo quadro, diverso da quello osservabile in altre CM, è utile per indirizzare correttamente l'analisi genetica.

Miopatia centronucleare autosomica recessiva (ARCNM) – È causata da mutazioni del gene *BIN1* (2q14.3) che codifica per la anfifisina 2, proteina coinvolta nella rimodellazione di membrana che interagisce con la dinamina 2 ed ha un ruolo nell'organizzazione dei tubuli T.

Le mutazioni dsi *BIN1* causerebbero la ARCMN interferendo con la rimodellazione dei tubuli T e/o con le membrane endocitiche. Sembrerebbe anche che l'interazione funzionale fra anfifisina 2 e dinamina 2 sia necessaria per il normale funzionamento del muscolo e per il posizionamento dei nuclei delle miofibre.

Malgrado la scarsa numerosità dei casi descritti, è evidente la grande variabilità clinica dal fenotipo moderato a quello grave. Gravidanza e parto sono normali, ma presto sono evidenti ritardi motori con difficoltà a correre, camminare, salire le scale; di solito sono presenti atrofia muscolare, diffusa ipostenia, diplegia facciale, ptosi e vari gradi di oftalmoplegia. La biopsia muscolare mostra numerose miofibre tipo 1 arrotondate e piccole con nuclei centrali nella maggior parte di esse.

Trattamento – L'unica terapia possibile nelle CNM è solo quella di supporto, incentrata, quando necessario, sulla ventilazione meccanica e sull'alimentazione con sondino naso-gastrico.

MIOPATIE CON VARIAZIONE DELLA DIMENSIONE DELLE FIBRE

Miopatia congenita con disproporzione del tipo di fibra (CFTD) – È una rara forma di miopatica congenita principalmente caratterizzata da miofibre tipo 1 (*slow twitch*) uniformemente e significativamente più piccole rispetto a quelle tipo 2 (*fast twitch*) (Clarke, 2011).

Il termine di "*Congenital Fiber-Type Disproportion*" fu inizialmente usato per definire un gruppo di 14 sog-

getti che avevano tutti una sproporzione della dimensione delle miofibre ≥ 12% senza altre alterazioni istologiche. Gradi modesti di sproporzione di dimensione delle fibre possono essere presenti in diversi disturbi neuromuscolari o sistemici che devono essere considerati e scartati prima di diagnosticare per esclusione una CFTD.

Anche se in passato il concetto di CFTD come entità diagnostica è stato criticato, oggi vi è un generale consenso sull'utilità di questa entità diagnostica, basato sui due ragioni principali (Clarke, 2011).

La prima, di ordine pratico, è che soggetti con aspetti clinici tipici di CM e con evidente riduzione dimensionale delle miofibre tipo 1 senza altra alterazione istologica non possono avere altro inquadramento nosografico, la seconda deriva dai recenti successi nel definire la base genetica in molti casi, che consentono di fornire al malato ed alla sua famiglia informazioni corrette sul tipo di ereditarietà e sulla prognosi.

Forse è meglio considerare la CFTD come una sindrome piuttosto che un'entità nosografica meno ben definita di altre forme di CM, ma comunque utile per l'inquadramento diagnostico. Il primo punto da sottolineare per fare diagnosi di CFTD è che gli aspetti clinici devono essere compatibili con una CM.

In generale, la maggior parte dei soggetti affetti sono stabili o presentano un decorso lievemente progressivo, e presentano un'ipostenia prevalentemente assiale o respiratoria e facciale con disfagia ed oftalmoplegia. Una CKemia > 5 volte la norma, un'ipostenia rapidamente progressiva, la presenza di una cardiomiopatia, di un'iperreflessia profonda, aspetti sindromici o segni di alterazione del SNC devono allertare sulla possibilità concreta di una diagnosi alternativa, così come la presenza bioptica di bastoncelli, *cores*, abbondanti nuclei centrali o di altri aspetti istopatologici.

Le CDFD possono riconoscere un'ereditarietà autosomica dominante, autosomica recessiva e X-*linked*. Le cause meglio definite di CFTD sono, in ordine di frequenza, mutazioni del gene *TPM3*, *RYR1* e *ACTA1*.

Le forme da mutazioni del gene *TPM2* (Brandis et al, 2008) e quelle X-*linked* (Clarke et al., 2005) sono rare, mentre mutazioni del gene *MYH7* sono state riportate in un'unica famiglia a trasmissione dominante.

Le mutazioni note spiegano il 50-70% dei casi di CFTD, per cui è verosimile che siano implicati altri geni non ancora identificati. L'esatta incidenza della CFTD dipende anche dai criteri impiegati per la diagnosi, ma è meno frequente di altre MC quali le miopatie nemaliniche e le miopatie con cores.

CTDF da mutazioni del gene TPM3 – Le mutazioni del gene *TPM3*, codificante per la α-tropomiosina, non solo sono la causa più frequente di CFTD, ma la CFTD appare anche la diagnosi istologica più frequentemente associata a mutazioni di *TPM3* a scapito della miopatia nemalinica. I soggetti in genere presentano ipostenia lieve o moderata, conservando la capacità deambulatoria fino all'adolescenza, con una certa variabilità anche intrafamigliare. L'ipostenia è generalizzata ma prevale nella muscolatura assiale e nei dorsiflessori della caviglia. Può coesistere una precoce insufficienza respiratoria e più tardivamente un'ipoventilazione notturna, anche se la deambulazione è conservata. Nei casi più gravi si sviluppa scoliosi nell'adolescenza o nella prima età adulta.

CTDF da mutazioni del gene RYR1 – Mutazioni del gene *RYR1*, codificante per il recettore rianodinico tipo 1, oltre ad essere associate a diverse miopatie (ipertermia maligna, *central core disease*, *multiminicore disease*, miopatie centronucleari) sono state recentemente segnalate anche come responsabili del 10%-20% di casi famigliari di CFTD (Clarke et al., 2010). La gravità della malattia varia dalla morte per insufficienza respiratoria nel periodo neonatale alla comparsa di difficoltà nel salire le scale tra la seconda e la terza decade. Il quadro clinico comprende ipotonia ed ipostenia della muscolatura assiale e quando l'ipostenia è marcata e generalizzata, *facies* miopatica, insufficienza respiratoria e difficoltà ad alimentarsi. Frequente la presenza di oftalmoparesi. Rispetto ad altre forme di CFTD, quella da mutazioni di *RYR1* ha una più alta incidenza di scoliosi. La RM o l'ecografia muscolare dimostrano un tipico risparmio del retto femorale rispetto agli altri muscoli del quadricipite.

CTDF da mutazioni del gene ACTA1 – La malattia più frequentemente associata a mutazione del gene *ACTA1* (1q42.13) codificante per l'α-actina è la miopatia nemalinica NEM3. In confronto, la CFTD da mutazioni di *ACTA1* è una patologia rara: solo 8 delle oltre 200 mutazioni descritte di *ACTA1* sono risultate responsabili di CFTD in percentuale < 5% dei casi. Peraltro le mutazioni di *ACTA1* (insieme a quelle di *RYR1*) sono responsabili dei casi più gravi di CFTD. L'ipostenia è generalizzata, spesso marcata, con risparmio della muscolatura oculomotoria e cardiaca; spesso sono necessarie ventilazione continua ed alimentazione per gastrostomia; la morte interviene precocemente per complicanze respiratorie.

La NEM3 e la CFTD da mutazioni di *ACTA1* sono clinicamente sovrapponibili e differenziabili solo sulla base del reperto bioptico: corpi nemalinici e sproporzione dimensionale delle fibre sono due *pattern* mutualmente esclusivi e la disorganizzazione sarcomerica tipica della miopatia nemalinica è assente nella CFTD.

CTDF da mutazioni del gene MYH7 – Del tutto recentemente mutazioni di *MYH7* (14q11.2), codificante per la catena pesante della miosina, sono state descritte in una famiglia con dominante CFTD (Ortolano et al., 2011). L'esordio era infantile, la progressione lenta dei sintomi con deambulazione conservata sino alla vecchiaia,

l'ipostenia da lieve a moderata ai settori prossimale degli arti ed ai dorsiflessori della caviglia, con risparmio della muscolatura facciale, cervicale ed extraoculare. La RM mostrava una maggior compromissione del quadricipite (con eccezione del retto femorale) e relativo risparmio dei muscoli gracile e semitendinoso. Alla biopsia di un solo soggetto si evidenziava anche la presenza di corpi ialini tipici della miopatia a corpi ialini, suggerendo che queste due forme siano parte di un solo spettro patologico.

Trattamento – Come per le altre forme di CM non è disponibile un trattamento che migliori la forza e modifichi il decorso naturale della malattia. Soggetti con ipoventilazione notturna spesso rispondono bene alla ventilazione non invasiva, mentre quelli con disfagia richiedono alimentazione dopo gastrotomia percutanea.

Talora, specie in casi da mutazioni di *RYR1*, la scoliosi richiede correzione chirurgica al pari della contratture del tendine di Achille.

La fisioterapia è utile per mantenere la mobilità articolare e vi sono evidenze che molti soggetti con CM possano trarre beneficio da esercizi regolari aerobici come nuoto, idroterapia e bicicletta. Vit. D e apporto di calcio sono utili per prevenire osteoporosi.

MIOPATIE CONGENITE CON VACUOLI

Miopatia sarcotubulare (STM) – Il termine è stato utilizzato per la prima volta da Jerusalem et al. (1973) per descrivere in due fratelli Hutteriti della provincia canadese di Manitoba un disturbo congenito, a verosimile ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzato da lieve-moderata ipostenia simmetrica prossimale con atrofia e lievi difficoltà dopo esercizio intenso, osservato successivamente in due fratelli tedeschi, non di popolazione Hutterrita.

La STM si manifesta con mialgie dopo sforzo, ipostenia prossimale, scapola alata, ipertrofia dei polpacci, fenomeno del *foot drop* e lieve ipostenia facciale.

La CKemia può essere normale o aumentato fino a 20 volte la norma. La biopsia muscolare rivela la presenza di piccoli vacuoli in molte miofibre, per lo più di tipo 2, circondati da membrana, vuoti o con poco materiale amorfo all'interno.

Nel 2005, Schoser et al. studiando gli stessi soggetti dimostrarono che le mutazioni responsabili erano le stesse responsabili della della distrofia dei cingoli tipo LGMD2, cioè mutazioni di *TRIM32* (9q33.1, che codifica per una E3-ubiquitina ligasi.

Di fatto, STM viene oggi considerata una forma allelica alla LGMD2H oppure, in alternativa, SMT e LGMD2H sono considerate due differenti manifestazioni della stessa malattia.

MIOPATIE CONGENITE DI INCERTA CLASSIFICAZIONE

Viene riportata la descrizione delle sole forme che la maggioranza degli autori ritiene siano CM ma che non appaiono correttamente inseribili nelle categorie precedenti.

Miopatia con inclusioni a impronta digitale – La *Fingerprint Body Myopathy* è una rara miopatia congenita, descritta per la prima volta da Engel nel 1972, caratterizzata da inclusioni subsarcolemmali con aspetto lamellare alla microscopia elettronica.

Il quadro clinico è costituito da una diffusa, non progressiva ipostenia con ipotonia ed atrofia ad esordio nell'infanzia e ritardo nella deambulazione, senza interessamento del settore cranico ma con possibile riduzione del quoziente intellettivo. A differenza di altre CM, non è stata descritta una grave forma neonatale.

CKemia, EMG e velocità di conduzione sono normali. La biopsia muscolare evidenzia una prevalenza delle miofibre tipo I, con inclusione periferica subsarcolemmale di numerosi corpi ovoidali, lunghi pochi micron, costituiti da lamelle osmiofile convolute che ricordano l'aspetto di un impronta digitale. Inclusioni simili sono state descritte anche in altre malattie (distrofia miotonica, distrofia oculofaringea, miopatie infiammatorie).

Esistono casi sporadici accanto a casi a trasmissione autosomica recessiva. La base genetica non è nota.

Sindromi artrogriposiche – Comprendono l'artrogriposi multipla complessa (AMC), sindrome caratterizzata da congenita fissazione di diverse articolazioni e l'artrogriposi distale (DA), caratterizzata da congenite contratture ai settori distali degli arti.

AMC e DA possono essere secondarie a numerose patologie, inclusi disturbi del nevrasse come lissencefalia, meningocele, agenesia sacrale, disturbi delle cellule delle corna anteriori (atrofia muscolare spinale, ipomielinizzazione del SNP), disturbi della trasmissione neuromuscolare (miastenia congenita), disturbi della cute o del tessuto connettivo (ittiosi congenita, displasie scheletriche), alterazioni dell'ambiente fetale (oligoidramnios), anomalie uterine. Inoltre possono complicare malattie muscolari primitive (distrofia miotonica).

AMC e DA non sono convenzionalmente considerate parte delle CM. Tuttavia, AMC e DA sono malattie muscolari presenti alla nascita e oggi sappiamo che possono essere causate da mutazioni che sono anche responsabili di CM come miopatie nemaliniche e miopatia a corpi ialini. Tra l'altro l'AMC è stata descritta in associazione con la forma grave congenita di miopatia nemalinica ed è anche una rara, manifestazione del *Central Core Disease*.

Esistono diverse forme di DA, tutte ad ereditarietà autosomica dominante: la più grave è la *sindrome di Freeman–Sheldon* (DA tipo 2a, DA2A), causata principalmente da mutazioni di *MYH3,* codificante per la catena embrionale pesante 3 della miosina.

Mutazioni dello stesso gene sono anche responsabili di un terzo delle forme della DA più comune, la sindrome di *Sheldon–Hall* (DA tipo 2b, DA2B), causata anche da mutazioni dei geni *TMP2* (cromosoma 9p13) codificante per la β-tropomiosina, *TNNI2* (11p15.5), codificante per la troponina I e *TNNT3* (11p15.5), codificante per la troponina T3. L'artrogriposi distale tipo 1 (DA1) è causata da mutazioni di *TPM2.*

Il quadro clinico della DA1 è caratterizzato soprattutto da campilodactilia e piede equino con variabile coinvolgimento di spalle ed anche. La DA2B comporta anche aspetti dismorfici come facies triangolare, fissure palpebrali deviate verso il basso, bocca e mandibola piccole.

In casi di AMC, ad ereditarietà recessiva sono stata trovate mutazioni di *SINE1* (6q25.2), codificante per la nesprina-1.

Un preciso quadro istopatologico di queste forme non è stato definito.

Miopatia con aggregati tubulari – Gli aggregati tubulari (TA) sono stati inizialmente descritti nella paralisi periodica ipopotassiemica e nella miotonia congenita, ma successivamente ritrovati in biopsie di malati affetti da patologie assai diverse tra loro: sindrome miastenica, miopatie infiammatorie, miopatie indotte da farmaci ed alcool, ipertermia maligna, malattia di Whipples, iperaldosteronismo, porfira cutanea tarda, sindromi mialgiche infette da sforzo, miopatie famigliari ed anche in soggetti asintomatici.

I TA sono un'insolita struttura membranosa che appare come insieme di piccoli tubuli alla microscopia elettronica e allo studio istochimico con l'aspetto di inclusioni granulari subsarcolemmali con reazioni caratteristiche: i TA sono basofili alla H&E, si colorano in rosso alla tricromica di Gomori e in nero alla reazione NADH-tetrazolio reduttasi ma non a quella per la SDH. L'ipotesi attuale è che i TA derivino dal reticolo sarcoplasmico (Schiaffino et al., 2011).

La miopatia con aggregati tubulari è una rara forma miopatia ad ereditarietà autosomica, sia dominate (più frequente) che recessiva; sono riportati anche casi sporadici. Si descrivono tre fenotipi clinici principali: 1) ipostenia ai cingoli, lentamente progressiva, con esordio nell'adolescenza o nella prima età adulta, 2) mialgie generalizzate, talora con crampi, che peggiorano con l'attività fisica, 3) associazione di aspetti miastenici e di un *pattern* miopatico, con lenta progressione, ad esordio dall'infanzia: la faticabilità migliora con la somministrazione di anticolinesterasici.

CANALOPATIE MUSCOLARI

I canali ionici (o ionofori) sono grandi proteine transmembrana che mediano il flusso intra-extracellulare degli elettroliti essenziali per il normale funzionamento di tutte le cellule eucariote, regolando il trasporto epiteliale, l'equilibrio acido/base, il volume cellulare e l'eccitabilità delle cellule nervose e muscolari, permettendo il mantenimento del potenziale di riposo transmembrana, la generazione di potenziali sinaptici e d'azione (PA) e la successiva ripolarizzazione della membrana.

Caratteristica comune a tutti i canali ionici è la loro costituzione da parte di differenti subunità codificate da altrettanti geni, la cui composizione - e dotazione o meno di siti recettoriali - modifica sensibilmente le cinetiche di apertura-chiusura in rapporto a variazioni di voltaggio (V) o all'attivazione di recettori (R) da parte di ligandi specifici o di stimoli fisici meccanici o termici.

Altre proteine con funzione di canale sono deputate al passaggio dell'acqua (acquaporine), al cotrasporto/scambio ionico o a funzioni di pompa ionica o di estrusione ATP-dipendenti.

Finora sono state descritte nell'uomo più di 50 canalopatie geneticamente determinate o secondarie a patologia acquisita (ad es. autoimmune), dodici delle quali, riguardanti il muscolo scheletrico, sono causate da mutazioni di geni che codificano per canali ionici V-dipendenti (escludendo le rare mutazioni del complesso nAChR postgiunzionale responsabili di alcune miastenie congenite).

Le canalopatie muscolari si manifestano con disturbi riferibili ad una transitoria ipereccitabilità delle miofibre (miotonia), ad una loro ipoeccitabilità (paralisi) o ad entrambe le cause.

Mutazioni che alterano la conduttanza dei canali V-dipendenti del Cl^- o del Na^+ portano ad un'ipereccitabilità di membrana nella miotonia congenita e nelle miotonie aggravate da K^+. Analogamente, una rallentata inattivazione della conduttanza del Na^+ comporta un abnorme prolungamento della depolarizzazione di membrana fino all'ineccitabilità, come avviene nella paramiotonia per esposizione al freddo e nella paralisi periodica iperpotassiemica.

Le canalopatie muscolari colpiscono varie specie di mammiferi oltre a quella umana, e comprendono le miotonie non distrofiche e le paralisi periodiche (PP), configurando uno spettro di disturbi che spazia dall'abnorme aumento dell'eccitabilità muscolare (miotonie) alla sua abolizione completa (paralisi periodiche), come illustrato nella Fig. 5.

Le canalopatie muscolari possono dipendere non solo da mutazioni di geni che codificano per specifici

canali ionici (del Na^+, Ca^{2+}, Cl^- o del K^+), ma anche da disturbi allelici di geni che codificano per lo stesso canale, ed esprimersi con una miotonia oppure con una paralisi periodica. Mutazioni del canale del Cl^- possono causare miotonia congenita o ipostenia transitoria insorgente dopo riposo (ad es. nella miotonia congenita autosomica recessiva di Becker), così come le canalopatie del Na^+ esprimersi con miotonie o paralisi periodiche iperpotassiemiche per mutazioni alleliche dello stesso gene.

Fra le indagini elettrofisiologiche, i test dell'esercizio breve e prolungato sono molto utili per distinguere i diversi tipi di canalopatia muscolare.

Test dell'esercizio breve – Consiste nell'effettuazione per 10 secondi di una contrazione isometrica di un certo muscolo (ad es. abduttore del V dito) seguita dalla valutazione d'ampiezza immediatamente e successivamente ogni 10 secondi per 50 secondi. Fournier e collaboratori (2004) hanno modificato il test dell'esercizio breve facendolo ripetere altre 2 volte con intervalli di riposo di 60 secondi a temperatura ambiente e successivamente a muscolo raffreddato con ghiaccio: nel normale, il CMAP aumenta lievemente (+5% in media) subito dopo l'esercizio e ritorna al valore di base entro 10 secondi, mentre dopo raffreddamento dell'arto, la sua ampiezza diminuisce sensibilmente (-25% in media) e la sua durata aumenta (+140% in media).

Test dell'esercizio prolungato – Valuta le variazioni d'ampiezza del CMAP registrato ogni minuto durante una contrazione isometrica di 5 minuti (intervallata da 3-4 secondi di riposo ogni 30-45 secondi) e negli altri 5 successivi, e quella di CMAP successivamente registrati ogni 5 minuti per ulteriori 40-45 minuti. Nei soggetti normali, dopo la contrazione l'ampiezza del CMAP diminuisce lievemente (- 6% in media), per ritornare alla norma entro 30-60 secondi e mantenersi tale in seguito.

Fournier et al. (2004) hanno dimostrato che le modificazioni in ampiezza del CMAP dopo esercizio breve ripetuto e dopo esercizio prolungato consentono di individuare 5 *pattern* che distinguono tra loro le canalopatie muscolari:

- *pattern* I-III: basati sull'esercizio breve ripetuto, discriminano le miotonie non distrofiche da quelle distrofiche;
- *pattern* IV-V, ottenuti combinando i test dell'esercizio breve ripetuto e dell'esercizio prolungato, sono utili nella diagnosi delle paralisi periodiche.

La combinazione dell'esercizio breve ripetuto con il raffreddamento del muscolo è risultata di grande utilità nella diagnosi delle miotonie non distrofiche (Fournier et al., 2006).

Per opportunità espositiva e possibilità di raffronto vengono incluse in questo capitolo anche le forme acquisite di PP e di miotonia, oltre a patologie non imputabili ad alterazione dei canali ionici, quali la condrodistrofia miotonica *(sindrome di Schwartz-Jampel)* e la sindrome di ipostenia muscolare episodica prolungata X-*linked*. Il confronto fra le caratteristiche genetico-molecolari e cliniche delle varie canalopatie muscolari è rassunto nella Tab. 20 a fine argomento.

MIOTONIE NON DISTROFICHE

Le miotonie non distrofiche (NDM) sono un gruppo di rare canalopatie muscolari caratterizzate da miotonia clinica, miotonia elettrica o entrambe. Si distinguono dalla distrofia miotonica tipo 1 (DM1), dalla miopatia miotonica prossimale/distrofia miotonica tipo 2 (PROMM/DM2) e dalla distrofia miotonica prossimale (variante della DM2) per le loro caratteristiche cliniche e per la mancanza di abnormi espansioni di ripetizioni nucleotidiche nei geni di DM1/DM2, di caratatta, di pa-

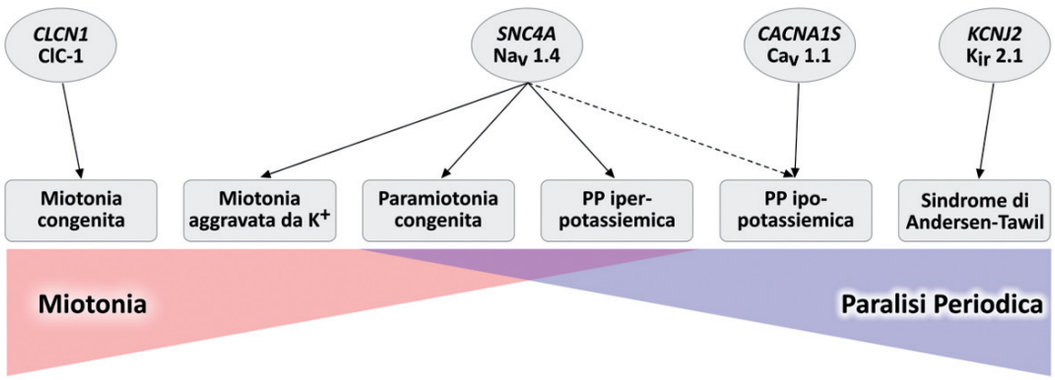


Fig. 5. Spettro delle miotonie non distrofiche e delle paralisi periodiche ereditarie con prevalente miotonia (sinistra) o paralisi (destra), sovrastato dai rispettivi geni mutati e canali responsabili (modificato da Cannon, 2006 e Raja Rayan e Hanna, 2010).

tologica endocrina e di significative alterazioni istopatologiche muscolari bioptiche.

Le NDM includono la miotonia congenita, la paramiotonia congenita e le miotonie aggravate da potassio (o miotonie del canale del sodio), la cui prevalenza globale (circa 1:100.000) in Scandinavia aumenta di 7-10 volte per una maggior frequenza di miotonia congenita.

I fenotipi delle NDM sono molteplici, talora con sovrapposizioni e conseguenti difficoltà diagnostiche. Il sintomo principale è costituito dalle manifestazioni miotoniche.

Altri sintomi abbastanza comuni sono il dolore, l'ipostenia e la fatica ed in alcune forme l'ipertrofia muscolare, mentre la comparsa di ipotrofia è piuttosto infrequente.

La gravità clinica varia da forme ad esordio neonatale a rischio di vita a forme lievi e tardive. Limitatamente alla distrofia miotonica tipo 2 (DM2), il relativo fenotipo può risultare difficilmente distinguibile da quello della miotonia congenita (Fialho et al., 2007).

Il fenomeno miotonico si manifesta principalmente sotto forma di un'abnorme lentezza della decontrazione muscolare, percepita come sensazione di irrigidimento dei segmenti mobilizzati e perseverazione della contrazione tale da impacciare anche in maniera considerevole i movimenti spontanei e volontari, mentre a riposo il tono muscolare ed i riflessi profondi sono normali.

Si tratta quindi di una particolare forma d'ipertonia reversibile non riflessa causata dall'attivazione di un numero variabile di singole miofibre di differenti unità motorie, semeioticamente evocabile nelle prove di decontrazione, di contrazione-decontrazione ripetitiva e mediante percussione diretta dei muscoli.

L'EMG permette di dimostrare o confermare l'occorrenza del fenomeno miotonico, caratterizzato da un tracciato interferenziale in cui ai differenti potenziali di unità motoria (MUP) si sommano scariche ripetitive abnormi di più brevi potenziali di fibrillazione e positivi di denervazione che persistono per varie decine di secondi dopo la fine di una contrazione muscolare, volontaria o indotta da stimolazione meccanica del muscolo, decrescendo progressivamente di frequenza e ampiezza .

Specifici protocolli elettrofisiologici possono rivelare pattern gene-specifici utili per orientare una diagnosi direttamente basata sul DNA (Fournier et al., 2004).

Le NDM sono divise in due gruppi:

1. *canalopatie cloriche* da mutazioni d CLCN1 (7q34), codificante per il canale del Cl-: miotonia congenita dominante e recessiva;
2. *canalopatie sodiche* da mutazioni di SCN4A (17q23.3), codificante per il canale del Na+: paramiotonia congenita (PMC) e le forme di miotonia aggravata dal potassio (PAM), denominate anche miotonie del canale sodico. Gli aspetti clinici e elettrofisiologici delle NDM sono riassunti nella Tab. 16.

Miotonie del canale del cloro

Miotonia congenita (MC)

È la canalopatia muscolare più comune. Si manifesta in due forme: miotonia autosomica dominante di Thomsen (1876) e miotonia autosomica recessiva di Becker (1977), entrambe caratterizzate da rigidità muscolare che migliora con l'esercizio (fenomeno denominato *'warm-up'*) e causate da mutazioni del gene *CLCN1* (cromosoma 7q34) che codifica per CIC-1, canale ionico V-dipendente del cloro.

CIC-1 è un omodimero composto da due subunità identiche dotate ciascuna di un proprio poro, espresso all'80% nel sarcolemma dei tubuli a T, la cui conduttanza *inward rectifying*, già attiva a riposo, aumenta rapidamente durante la depolarizzazione post-PA, limitando così l'efflusso eccessivo di K^+ nel sottile lume dei tubuli a T.

Le mutazioni di *CLC1* riducono la conduttanza al Cl^- e causano, oltre ad un'instabilità di V_m (potenziale di membrana a riposo), un prolungamento della depolarizzazione post-PA (ampiezza ~ 10 volte la norma) riferibile ad abnorme accumulo intratubulare di K^+, eventi che predispongono all'insorgenza (spontanea ed evocata) di potenziali di fibrillazione.

Esistono più di 120 mutazioni di *CLCN1* che possono interessare tutto il gene e sono spesso specifiche per singoli *pedigree*. Nonostante alcune regioni del gene (in particolare l'esone 8) siano state più frequentemente rapportate alla forma dominante, non vi sono ancora prove di una sicura correlazione genotipo-fenotipo. La stessa mutazione di *CLCN1* può associarsi a quadri ad ereditarietà dominante o recessiva in differenti famiglie. Rimane ancora inspiegata la singola mutazione identificata in molti casi recessivi in base all'albero genealogico, nonostante il sequenziamento di tutti i codoni.

Recentemente Suominen et al. (2008) hanno riportato che soggetti con distrofia miotonica tipo 2 causata da un'espansione per la *zinc finger protein-9* possono avere una elevata frequenza di mutazioni di *CLCN1* responsabili di forme recessive e presentare un fenotipo più grave; tuttavia, l'esigua casistica raccolta non consente di stabilire se queste mutazioni costituiscono un "modificatore genetico" del fenotipo della distrofia miotonica tipo 2.

Le forme recessive dipendono da mutazioni puntiformi che comportano una perdita di funzione di entrambi i monomeri che formano CIC-1, mentre le forme dominanti sono principalmente causate da mu-

tazioni *frame shift* o *missense* che comportano aploinsufficienza ed hanno un effetto dominante negativo, poiché sia il dimero composto da due monomeri mutati, sia quello composto da una subunità mutata ed una normale, formano canali non funzionanti.

Miotonia congenita autosomica dominante (MCD, M. di Thomsen) – Descritta da Thomsen (1876) su sé stesso ed altri membri della sua famiglia, è un'affezione infantogiovanile molto rara con prevalenza di 1:400.000, caratterizzata da frequenti e prolungate contrazioni muscolari toniche, rigidità muscolare indotta da stress emotivi o dall'esposizione al freddo, e da ipertrofia muscolare.

L'aspetto più appariscente della malattia è un'ipertonia muscolare non dolorosa a carattere transitorio, simile ad un un irrigidimento o spasmo duraturo, che accentua e prolunga considerevolmente la contrazione volontaria o riflessa, specie agli arti superiori ed ai muscoli facciali, rallentando ed ostacolando l'esecuzione dei movimenti, in assenza di ipostenia e di altri disturbi (respiratori, cardiaci, endocrini, cerebrali).

La miotonia si manifesta precocemente nell'infanzia o nell'adolescenza (fino a 12 anni), ma può rivelarsi già alla nascita con difficoltà alla suzione e caratteristico "pianto strozzato". Il disturbo è accentuato dal riposo, da stress, da emozioni improvvise e dal freddo, è migliorato dall'esercizio (*warm-up*) e può essere indotto sia dalla rapidità ed intensità della contrazione muscolare (ad es., in uno scatto di partenza), sia dal passaggio da un tipo di attività motoria ad un'altra (ad es. il salire una scala dopo aver camminato in piano). Il fenomeno *warm-up* è transitorio e diminuisce dopo pochi minuti di inattività.

A differenza della maggior parte delle miotonie da patologia del canale del Na^+, l'assunzione di K^+ non causa peggioramento. La sintomatologia tende ad essere meno grave nelle femmine (rapporto M/F= 3:1), ma la gravidanza può rendere evidenti o accentuare i sintomi.

L'ipertrofia muscolare è più frequente negli uomini (1/3 dei casi) rispetto alle donne (1/10 dei casi), ed interessa la muscolatura degli arti superiori, inferiori e della faccia); nei maschi l'aspetto generale è spesso quello dei cultori di *bodybuilding* (Fig. 6).

La forza muscolare è normale o anche maggiore del normale, ed i soggetti possono ottenere buon successo in sport che richiedono più forza che velocità, a differenza di quanto s'osserva nella paramiotonia congenita. Solo occasionalmente alcuni gruppi muscolari come lo sternocleidomastoideo ed i muscoli dell'avambraccio possono mostrare segni di atrofia.

La miotonia è clinicamente osservabile in molti gruppi muscolari, e viene facilmente evocata dal test della presa (ad es. stringere la mano a pugno e poi riaprirla), o a livello palpebrale attraverso la chiusura forzata degli occhi, ove la miotonia dei muscoli orbicolari delle palpebre può determinare un blefarospasmo prolungato. Un equivalente di questo fenomeno è rappresentato dal segno "*lid lag*", consistente in un abnorme ritardo delle palpebre superiori a seguire il movimento coniugato volontario degli occhi verso il basso dopo averli mantenuti deviati verso l'alto per almeno un minuto[1]. Il rapido passaggio dalla posizione supina mantenuta per alcuni minuti a quella seduta può evidenziare un'evidente e fastidiosa miotonia della muscolatura paravertebrale.

Il fenomeno miotonico si può evocare meccanicamente attraverso la percussione diretta dell'opponente del pollice, che causa una prolungata adduzione del primo dito, o trasversale della lingua, la cui contrazione anulare prolungata costituisce il cosiddetto "*napkin ring sign*" (dell'"anello per tovagliolo"). Il tono muscolare di base, i riflessi profondi e le sensibilità sono normali. Le manifestazioni miotoniche persistono per tutta la vita e non sono solitamente accompagnate da mialgie; la motilità articolare in ogni caso deve essere monitorata soprattutto nell'adolescenza, poiché gli squilibri articolari da ipertonia possono portare a contratture in flessione ai gomiti e alle caviglie che richiedono interventi correttivi ortopedici.

La diagnosi si basa anzitutto sull'accuratezza dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. La CKemia è di solito normale o appena aumentata. La biopsia muscolare dimostra un quadro caratterizzato da miofibre ipertrofiche accanto ad altre necrotiche, un'assenza di miofibre tipo IIb, ed all'esame ultrastrutturale, frequenti aggregati tubulari.

L'EMG dimostra potenziali di unità motoria (MUP) normali, a differenza di quanto si osserva nella forma recessiva e nella distrofia miotonica. Le scariche miotoniche spontaneamente presenti, specie nei muscoli distali, si presentano sotto forma di un insieme di MUP e potenziali di fibrillazione che formano un tracciato interferenziale di ampiezza anche maggiore di quello da contrazione volontaria, si prolungano sensibilmente sotto effetto del raffreddamento e spesso persistono per un certo tempo dopo la sua fine. La stimolazione nervosa ripetitiva mostra una risposta decrementale, specie a frequenze elevate (30 Hz), mentre la stimolazione tetanica non produce evidente facilitazione.

Il test dell'esercizio prolungato raramente modifica l'ampiezza del CMAP, mostrando solo una saltuaria riduzione d'ampiezza subito dopo la contrazione, in assenza di modificazioni tardive.

Il test dell'esercizio breve non riduce l'ampiezza del CMAP; tuttavia, se il test è eseguito in associazione con il raffreddamento si osserva una precoce riduzione d'ampiezza seguita da rapido recupero. La ripetizione dell'esercizio breve attenua il decremento del CMAP per effetto *warm-up*.

[1] Il segno lid lag non è patognomonico di miotonia, poiché si osserva anche nell'ipertiroidismo (segno di von Gräfe).

Tabella 16. Aspetti clinici e quadri elettrofisiologici delle miotonie non distrofiche.

Miotonie	**Congenita dominante**	**Congenita recessiva**	**Paramiotonia congenita**	**Aggravate da K^+**
Ereditarietà	dominante	recessiva	dominante	dominante
Gene → canale	*CLCN1* → CIC-1	*CLCN1* → CIC-1	*SCN4A* → $Na_v1.4$	*SCN4A* → $Na_v1.4$
Esordio	0-12 anni	4-12 anni	<10 anni	<10 anni
Distribuzione	AA SS > AAII	AAII > AASS	Volto-AASS > AAII	Volto- AASS > AAII
Risposta al freddo	nessuna o minima	nessuna o minima	spesso drammatica	nessuna o minima
Fenomeno "*warm- up*"	presente	presente	assente	possibile
Miotonia paradossa	assente	assente	presente	possibile
Miotonia ritardata post- esercizio	assente	assente	assente	possibile, tipica della miotonia fluttuante
Ipostenia episodica	non comune	comune all'inizio del movimento, transitoria, migliora rapidamente	comune, esacerbata dal freddo o esercizio, dura spesso diverse ore	assente
Miotonia palpebrale	infrequente	infrequente	comune	comune
Altri aspetti		ipertrofia muscolare	paramiotonia	miotonia dolorosa
Fattori scatenanti	nessuno	nessuno	freddo ed esercizio	assunzione di K^+, esercizio
Test del breve esercizio senza esposizione al freddo	decremento CMAP scarso o nullo	decremento CMAP precoce, rapido recupero e riduzione con ripetizione	decremento CMAP graduale, riduzione persistente accentuata dalla ripetizione	CMAP invariato
Test del breve esercizio con esposizione al freddo	possibile decremento precoce con rapido recupero e riduzione con la ripetizione	sensibilità al freddo	graduale e persistente riduzione del CMAP aumentata dal freddo	non variazioni significative del CMAP dalla linea di base
EMG	scariche miotoniche	scariche miotoniche	scariche miotoniche	scariche miotoniche
Pattern di Fournier	II/III	II	I	III
Biopsia muscolare	normale/assenza miofibre tipo iib	normale/assenza miofibre tipo iib	normale/possibili alterazioni miopatiche, grandi vacuoli e aggregati tubulari	normale/possibili alterazioni miopatiche, grandi vacuoli e aggregati tubulari

CMAP: potenziale d'azione muscolare composto. (modificata da Matthews et al., 2010 e Raja Rayan e Hanna, 2010).

Tale *pattern* (tipo II di Fournier et al., 2004), in realtà si osserva più frequentemente nella forma recessiva (presentando quella dominante il pattern tipo III senza modificazioni dell'ampiezza nella maggior parte dei casi), ma si può riscontrare in qualsiasi canalopatia muscolare del cloro, compresi i due tipi di distrofia miotonica.

L'utilizzo contemporaneo di due condizioni scatenanti, esercizio breve ripetuto e raffreddamento (Fournier et al., 2006), permette di distinguere tra le due forme di MC: in quella dominante (MCD) il raffreddamento induce o accentua un decremento del CMAP, mentre in quella recessiva (MCR) esercita scarso effetto.

Il test dell'esercizio breve deve quindi essere effettuato sia a temperatura ambiente che a muscolo raffreddato. Nella casistica di Fournier et al. (2006), a temperatura ambiente il gruppo con pattern II era in massima parte composto da soggetti con mutazioni recessive del canale del Na^+ (91%), mentre il pattern III si riscontrava nell'86% di MC da mutazioni dominanti per il canale del Cl^-. Con il raffreddamento, il pattern II era dimostrabile nel 100% delle forme recessive e solo nel 71% delle forme dominanti, deponendo in queste ultime per la presenza di una canalopatia del cloro.

La prognosi non comporta alcuna riduzione dell'attesa di vita né una progressione significativa dei sintomi o limitazioni sociali, cognitive o occupazionali, anche se in alcuni casi il blefarospasmo può risultare invalidante. Un eventuale peggioramento in corso di gravidanza regredisce dopo il parto.

Miotonia congenita autosomica recessiva (Miotonia di Becker) – Descritta da Becker nel 1971 (Becker et al., 1977), è l'unica canalopatia muscolare ad ereditarietà autosomica recessiva, con prevalenza di 1:25.000. Rispetto alla forma dominante di Thomsen è più insidiosa, esordisce più tardivamente (4–12 anni) ed è generalmente più grave, con maggior compromissione degli arti inferiori, ipertrofia muscolare più marcata, iporeflessia profonda ed ipostenia transitoria all'inizio del movimento che, a differenza della forma dominante, si manifesta soprattutto nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta.

Fig. 6. Miotonia di Thomsen. Si noti l'ipertrofia delle masse muscolari, evidente soprattutto al cingolo scapolare ed agli arti inferiori.

Analogamente alla forma dominante, anche la forma recessiva di Becker presenta il fenomeno *warm-up* ed è più grave nel sesso maschile.

Il quadro clinico tende a progredire lentamente fino all'età di 30-40 anni e può risultare invalidante per la grave rigidità miotonica degli arti inferiori, inclusa la muscolatura glutea, associata a marcata ipertrofia muscolare che conferisce un tipico "aspetto erculeo". Talvolta coesiste una lieve ipostenia distale.

La diagnosi è in primo luogo clinica, ma le indagini strumentali possono essere utili per confermarla. L'EMG dimostra la presenza di un quadro miotonico a cui possono associarsi modeste alterazioni miogene. La stimolazione nervosa ripetitiva spesso dimostra riduzioni d'ampiezza del CMAP a bassa frequenza (2 Hz).

Il test dell'esercizio prolungato fornisce risultati simili alla forma dominante di MC. Il test dell'esercizio breve dimostra una precoce riduzione di ampiezza del CMAP non accentuata significativamente dal raffreddamento. L'abbinamento dei test provocativi del breve esercizio ripetuto e del raffreddamento non ne modifica, come già detto, l'ampiezza a differenza di quanto accade nella forma dominante di Thomsen.

Rispetto a quest'ultima, la CKemia tende ad essere più elevata, la potassiemia è variabile e la biopsia muscolare dimostra una maggior tendenza alla mionecrosi con presenza di turbe distrofiche, senza peraltro risultare patognomonica.

La prognosi è relativamente buona e l'attesa di vita è normale, nonostante la maggior gravità dei sintomi rispetto alla forma dominante ed un aumentato rischio di ipertermia maligna.

Miotonia levior – È una forma di miotonia autosomica dominante di lieve entità, ad esordio tardivo e senza ipertrofia muscolare, causata da mutazioni di *CLCN1*. La sua autonomia, peraltro, è discussa, essendo ritenuta da alcuni Autori una variante della miotonia di Thomsen.

Miotonie del canale del sodio

Comprendono la paramiotonia congenita (PMC) e le miotonie non distrofiche aggravate da potassio (PAM), forme alleliche autosomiche dominanti causate da mutazioni nello stesso gene *SCN4A* (17q23.3) che codifica per $Na_v1.4$, canale del Na^+ V-dipendente muscoloscheletrico formato dall'interazione di quattro domini omologhi e con singolo poro ionico.

Tutte le mutazioni responsabili di PMC e PAM si traducono in un "guadagno di funzione" di $Na_v1.4$, prolungandone l'inattivazione rapida e lo stato aperto. La depolarizzazione delle miofibre causata dal maggior influsso di Na^+ dapprima si manifesta con scariche miotoniche, quindi anche con ineccitabilità ed insorgenza di paralisi.

Iperattività ed ipoattività possono pertanto sovrapporsi in modo tale che i muscoli possono essere nel contempo irrigiditi ed ipostenici. Pressoché tutte le mutazioni descritte per la PMC sono *missense* e riguardano principalmente gli esoni 22 e 24.

Paramiotonia congenitA (PMC) – Descritta da Eulenburg nel 1886 in sei generazioni di una famiglia tedesca, è un'affezione molto rara, con prevalenza di 1:200.000-250.000 ed esordio nella prima decade di vita, caratterizzata da episodi di crampi muscolari e paralisi scatenate dall'esercizio e dal freddo, specie nelle aree più esposte (faccia, lingua, collo e mani).

"Paramiotonia" indica il "paradosso" del progressivo peggioramento del fenomeno miotonico durante l'esercizio, in contrasto con il *warm-up* della miotonia congenita e di altre forme miotoniche.

La sintomatologia paramiotonica è particolarmente evidente al capo, ove si manifesta con un'alterata espressione mimica, restringimento della rima palpebrale, difficoltà a riaprire le palpebre dopo chiusura forzata o al contrario chiuderle dopo aver mantenuto lo sguardo verso l'alto, presenza di "fossetta" al mento, "sorriso congelato" (*frozen smile*), lingua ed articolazione della parola impacciate dopo un gelato o per esposizione al freddo, e nei bambini chiusura prolungata degli occhi dopo episodi di pianto o lavacri con acqua fredda.

Agli arti superiori la paramiotonia causa impaccio e lentezza nella manipolazione degli oggetti e nell'apertura-chiusura del pugno; agli inferiori, difficoltà ad effettuare e sostenere movimenti rapidi o ripetitivi come il saltellamento.

Nell'età adulta la rigidità muscolare indotta da esercizio o dopo esposizione al freddo tende più facilmente a trasformarsi in una paralisi flaccida. Altre condizioni che possono scatenare paralisi sono il riposo seguito dall'esercizio, l'ingestione di potassio ed il prolungato digiuno, ma il deficit motorio può svilupparsi solo molti minuti dopo (fino a 20').

Talvolta possono coesistere mialgie di lieve entità, che solitamente non assumono un aspetto preminente come nella DM2/PROMM. La rigidità paramiotonica e la successiva paralisi possono essere provocate dall'immersione della mano in acqua ghiacciata per 15 minuti, seguita da esercizio. Riflessi profondi, coordinazione dei movimenti e sensibilità sono normali.

La diagnosi di PMC è essenzialmente clinica. La VC motoria e sensitiva risultano normali. La stimolazione ripetitiva a 5 Hz può causare una riduzione di ampiezza del CMAP. Nel test dell'esercizio prolungato s'osserva un'immediata diminuzione d'ampiezza del CMAP che persiste anche per ore dalla fine del test.

Nell'esercizio breve, il CMAP subisce una graduale diminuzione dell'ampiezza che s'accentua con la ripetizione del test ed il raffreddamento (pattern I di Fournier et al., 2004), talvolta solo con entrambi (Fournier et al., 2006).

La miotonia elettrica è diffusa, prevalente nei muscoli distali e T°-dipendente. Appena l'arto è raffreddato, le scariche miotoniche eventualmente già presenti a temperatura ambiente si intensificano, ed al di sotto di 20°C scompaiono lasciando posto ad una contrattura elettricamente silente, supportando l'ipotesi che il freddo rallenti essenzialmente il processo di inattivazione lenta del canale del Na^+ (Webb e Cannon, 2008).

Miotonie aggravate da potassio (PAM) – Note anche come *miotonie del canale del sodio*, costituiscono un gruppo di disturbi miotonici puri causati da mutazioni *missense* di *SCN4A* (17q23.3) che codifica per il canale del sodio $Na_v1.4$ e pertanto sono disturbi allelici alla PP iperpotassiemica e alla PMC (v. Tab. 20), con prevalenza di ~1:400.000. Sebbene le PAM appaiano clinicamente distinte dalla PMC, esiste sovrapposizione genetica per cui, ad esempio, la stessa mutazione può causare o PMC o PAM in differenti famiglie.

Le PAM si manifestano con tre fenotipi molto simili fra loro: la *miotonia fluttuante,* la *miotonia permanente* e la *miotonia responsiva all'acetazolamide*, che differiscono dalle altre miotonie non distrofiche per tre aspetti: 1) la miotonia è aggravata da ingestione di potassio; 2) l'esposizione al freddo non peggiora la miotonia, contrariamente a quanto accade nella PMC; 3) non è presente un marcato deficit di forza, a differenza dalla PP iperpotassiemica. Inoltre le PAM tendono a non presentare paramiotonia.

In queste forme, l'unico dato rilevante è il riscontro EMG di scariche miotoniche, mentre i test dell'esercizio breve e prolungato anche dopo raffreddamento risultano normali, ciò che s'accorda con l'assenza di ipostenia.

Miotonia fluttuante – È caratterizzata da miotonia fluttuante di varia gravità associata a 1) miotonia ritardata di diversi minuti dalla fine di un esercizio, peggiorata dall'ingestione di potassio ma non dall'esposizione al freddo, 2) paramiotonia palpebrale, 3) fenomeno *warm-up* agli arti e 4) assenza di episodi ipostenici anche dopo carico di potassio, esercizio e raffreddamento.

La gravità fluttuante della miotonia è diversa da quella osservata nella MC, PMC e nella PP iperpotassiemica associata a miotonia: la miotonia varia dall'assenza di rigidità alla grave miotonia dei muscoli dell'oculomozione, masticazione e deglutizione e degli arti. Oltre a variare in gravità, gli episodi miotonici variano in durata da 30 a 120 minuti e possono essere intervallati da lunghi periodi di normalità. I riflessi profondi, le sensibilità, la forza ed il trofismo muscolare sono nella norma. La CKemia di solito è lievemente aumentata.

Miotonia permanente – È una forma di NDM ad ereditarietà autosomica dominante spesso grave, causata da mutazione missense specifica del gene *SCN4A* (G1306E, in posizione 1306 del c-DNA la glicina è sostituita da acido glutammico). Tutti i casi descritti sono sporadici. I sintomi spesso iniziano prima dei dieci anni di età e consistono in una rigidità muscolare costante, aggravata dal potassio e dall'esercizio, prevalente alla faccia, collo, spalla ed arti, ove può coesistere ipertrofia muscolare, ed alla muscolatura respiratoria, comportando dispnea, acidosi ed ipossia.

Non sono segnalati episodi di ipostenia, mentre i dati riguardanti l'effetto sulla miotonia dell'esposizione al freddo sono discordanti. La CKemia può risultare normale o aumentata; i reperti EMG/ENG sono normali.

Miotonia responsiva all'acetazolamide – I soggetti con questo disturbo, descritto da Trudell et al. nel 1987, lamentano rigidità muscolare dolorosa che inizia prima dei 10 anni, peggiora fino all'età adulta e risponde favorevolmente all'acetazolamide.

La miotonia è più grave nei muscoli extraoculari e masticatori ed alle mani, è aggravata dall'ingestione di potassio, dal digiuno e, in misura minore, dall'esercizio ed è attenuata da pasti ricchi di carboidrati. Non sono descritti deficit di forza.

All'esame obiettivo si riscontra miotonia di azione e da percussione e miotonia paradossa palpebrale. La CKemia può essere normale o lievemente aumentata;

la biopsia muscolare dimostra occasionalmente ipertrofia generalizzata delle miofibre.

Trattamento nelle miotonie non distrofiche

La sintomatologia miotonica lieve non richiede un trattamento farmacologico ma solo prevenzione, evitando situazioni scatenanti come l'esposizione al freddo e l'attività fisica sostenuta. Qualora i sintomi diventino invalidanti, si utilizzano farmaci bloccanti il canale del Na^+ per ridurre lo stato di ipereccitabilità muscolare, essenzialmente antiaritmici di classe Ia come la chinidina (0,2-1,2 g p.o./die), la procainamide (0,125-1g p.o./die) o la disopiramide, o di classe Ib, come la fenitoina (0,3-0,6 g/die, livello terapeutico 10-20 µg/mL) e la mexiletina (fino a 200 mg p.o. x 3/die), oggi ritenuta farmaco di prima scelta.

La mexiletina ha un effetto più marcato sulle canalopatie del Na^+ ed è molto efficace nel prevenire e ridurre la rigidità da raffreddamento e l'ipostenia nella PMC, ma il suo uso richiede un'attenta valutazione ECG prima e durante il trattamento per monitorare l'intervallo QT e l'eventuale occorrenza di bradiaritmie.

Nonostante la mexiletina sia sufficientemente ben tollerata, la sua assunzione può essere interrotta per la comparsa di disturbi gastrici, parestesie, tremore, crisi epilettiche ed ipotensione arteriosa.

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica come l'acetazolamide (125-750 mg p.o./die) o la diclorfenamide (25-150 mg p.o./die) trovano indicazione solo nelle PAM (canalopatie del Na^+), specie nella forma specificamente responsiva, mentre possono aggravare la MCD/MCD (canalopatie del Cl^-) ed indurre ipostenia nella PMC.

PARALISI PERIODICHE (PP)

Costituiscono un gruppo eterogeneo di affezioni causate da un'abnorme eccitabilità della membrana sarcolemmale che clinicamente si manifestano con episodi ricorrenti[1] di paralisi flaccida localizzata o generalizzata transitoria ad esordio improvviso e durata variabile, seguiti inizialmente da un recupero completo della forza che nel tempo tende a ridursi per l'insorgenza di un danno miopatico degenerativo con sostituzione del tessuto muscolare da parte di tessuto grasso. In alcune forme, inoltre, gli episodi di paralisi si associano ad un disturbo miotonico più o meno grave.

Le PP hanno genesi *primaria* (ereditaria autosomica dominante, familiare o sporadica) o più frequentemente *secondaria* o acquisita, ma storicamente si distinguono, in base alla potassiemia riscontrata durante l'attacco, in forme iperpotassiemiche, ipopotassiemiche o normopotassiemiche, la cui incidenza globale è pari a 1:100.000, con prevalenza di 1:200.000–1:100.000.

Mutazioni genetiche stanno alla base della paralisi periodica iperpotassiemica *(SCN4A),* delle paralisi periodiche ipopotassiemiche tipo 1 *(CACNA1S)* e tipo 2 *(SCN4A)* e della sindrome di Andersen-Tawil *(KCNJ2)*, i cui principali aspetti clinico-diagnostici sono riportati nella Tab. 17.

Paralisi periodica iperpotassiemica (iperPP; paralisi sensibile al potassio)

Inizialmente descritta come *adinamia episodica ereditaria* (Gamstorp, 1956), è un'affezione autosomica dominante ad elevata penetranza ed esordio infantile nella prima decade caratterizzata da attacchi di paralisi che possono manifestarsi senza miotonia, o associati a miotonia clinica, miotonia elettrica oppure a *paramiotonia congenita* (PMC).

La PP iperpotassiemica è un disturbo allelico alla PMC, alle PAM e al tipo 2 della PP ipopotassiemica. È causata da mutazioni *missense* (T704M e M1592V) del gene *SCN4A* del canale del sodio $Na_v1.4$, con guadagno di funzione. Tuttavia, malgrado il sequenziamento di tutti gli esoni codificanti di *SCN4A*, un quarto circa dei casi rimane di natura indefinita, suggerendo un'eterogeneità genetica della malattia.

Le mutazioni responsabili della PP iperpotassiemica causano un'abnorme inattivazione del canale del Na^+ e di conseguenza un persistente aumento della I_{Na+} con depolarizzazione del sarcolemma; il grado di depolarizzazione e di inattivazione dei canali $Na_v1.4$ determina l'ipereccitabilità (miotonia) o l'ineccitabilità (ipostenia) della fibra muscolare.

Il disturbo esordisce solitamente nella prima decade con attacchi di ipostenia flaccida, in genere prossimale e simmetrica con raro interessamento della muscolatura facciale e respiratoria, più brevi (da pochi minuti a 2-3 ore), meno gravi ma più frequenti rispetto alla PP ipopotassiemica.

Gli attacchi sono generalmente diurni, precipitati dal riposo dopo esercizio prolungato ma anche da stress, freddo, digiuno (tipico l'attacco prima della colazione mattutina), ingestione di elevate quantità di potassio e somministrazione di glicocorticoidi; la gravidanza può aggravare il disturbo.

L'ipostenia è migliorata dall'apporto di carboidrati e da una moderata attività fisica. Nella pubertà gli attacchi aumentano in frequenza e gravità, ma dopo i 40 anni tendono a diventare meno gravi e frequenti; nei soggetti più anziani si può instaurare un'ipostenia permanente, simile a quella osservabile nella PP ipopotassiemica, senza evidente rapporto con l'entità, frequenza e durata della sintomatologia paralitica.

Nei periodi intervallari può essere presente una sintomatologia miotonica, nel 70% dei casi di tipo elettrico, che preferenzialmente coinvolge i muscoli delle

[1] "Ricorrente" è aggettivo più appropriato rispetto a "periodico", poiché gli episodi di paralisi si succedono ad intervalli irregolari non perodici.

mani e del volto, ove può essere evidenziata sulle palpebre mediante raffreddamento con impacchi ghiacciati (anche se la miotonia da freddo è meno comune rispetto alla paramiotonia), o con il segno *lid-lag*, cioè persistente retrazione delle palpebre superiori nello spostamento dello sguardo verso il basso dopo alcuni secondi di sguardo verso l'alto.

La miotonia può essere talvolta il disturbo principale, configurando un quadro simil-paramiotonico. Le aritmie cardiache da iperpotassiemia, sebbene occasionali, possono essere fatali; la loro presenza impone la diagnosi differenziale con la sindrome di Andersen (v. oltre).

Durante gli attacchi di PP iperpotassiemica, i livelli serici di K^+ aumentano in misura solitamente modesta e transitoria, ma più spesso rimangono normali, suggerendo l'esistenza di una forma intermedia (PP normopotassiemica, v. oltre) o di una forma di PP sensibile al potassio, termine ritenuto preferibile essendo l'ipostenia tipicamente provocata dalla somministrazione di K^+.

L'iperpotassiemia è causata dalla prolungata depolarizzazione della miofibra e dal conseguente efflusso di K^+, la cui concentrazione extracellulare aumenta anche per via della transitoria iperosmolalità plasmatica prodotta dallo spostamento di Na^+ + acqua di idratazione dagli spazi extracellulari all'interno delle miofibre. Alla fine dell'attacco, l'eliminazione renale di K^+ e la sua ricaptazione nelle miofibre portano al ripristino di una normopotassiemia o addirittura ad un'ipopotassiemia che può diventare fonte di errori diagnostici.

La diagnosi si basa sulla storia clinica, sugli esami di laboratorio, e sulle indagini neurofisiologiche e genetiche. La CKemia è in genere lievemente aumentata (fino a 300 U/L). Come già detto, la potassiemia è normale nei periodi intercritici, ma può aumentare (di solito sino a 5-6 mEq/L) nel corso delle paralisi, durante le quali si può documentare iposodiemia, aumentata escrezione renale di K^+ ed aumento dell'ampiezza dell'onda T. Il riscontro di un'iperpotassiemia intervallare stabile (> 7 mEq/L) orienta invece verso una genesi secondaria del disturbo.

Durante gli attacchi, la VC motoria rimane normale mentre il CMAP può ridursi d'ampiezza. I test dell'esercizio breve e prolungato possono rivelare alterazioni utili a scopo diagnostico. In particolare, nella PP iperpotassiemica l'esercizio breve dimostra un netto aumento d'ampiezza del CMAP che persiste più a lungo rispetto ai soggetti normali e viene ulteriormente amplificato dalla ripetizione del test (pattern IV di Fournier et al., 2004), mentre nel test dell'esercizio prolungato il CMAP aumenta inizialmente d'ampiezza per ridursi progressivamente nei successivi 40-50 minuti. La presenza del pattern IV è utile per indirizzare l'analisi molecolare genetica.

L'EMG dimostra un'alterata attività d'inserzione, l'occorrenza di scariche miotoniche anche in mancanza di miotonia clinicamente evidente ed un tracciato di reclutamento delle unità motorie impoverito, con diminuzione di ampiezza e di durata dei MUP. La biopsia muscolare rivela un quadro aspecifico di miopatia vacuolare, con presenza di aggregati tubulari nelle miofibre, più evidente nei soggetti con paresi permanente.

La diagnosi definitiva si basa sullo studio del DNA mirato sulle più comuni sedi di mutazione (T704M and M1592V). In particolare, nel sospetto di una PP iperpotassiemica (storia di paralisi periodica e miotonia clinica o elettrica) inizialmente si analizzano gli esoni 13 e 24b, in caso di negatività degli esoni 22 e 24 ed infine tutti gli esoni codificanti del gene *SCN4A*.

A scopo diagnostico può essere effettuato un test di scatenamento mediante carico orale di KCl (1 mEq/kg in soluzione fisiologica, subito dopo un esercizio sotto digiuno). L'esecuzione dei test elettrofisiologici e la successiva analisi molecolare hanno ridotto in maniera drastica il ricorso al test, non scevro di rischi.

Il trattamento delle PP è anzitutto comportamentale: modificando stile di vita ed abitudini alimentari, i soggetti con PP imparano ad evitare i fattori scatenanti, che nella forma iperpotassiemica sono rappresentati da alimenti ricchi di K^+, digiuno prolungato e farmaci potassio-risparmiatori come lo spironolattone. Gli episodi lievi e di breve durata non richiedono di solito un trattamento specifico.

L'inalazione di agonisti beta-adrenergici all'esordio dell'attacco (1–2 inalazioni di 0.1 mg di salbutamolo o albuterolo) può ridurre la gravità e durata dell'episodio, anche se richiedono il controllo di eventuali aritmie cardiache. Il trattamento solitamente efficace per terminare un attacco grave è costituito dalla somministrazione di glucosio (2 g/kg/p.o.) eventualmente associato ad insulina (15-20 U s.c.); la somministrazione di glucosio i.v., limitata ai casi gravi con disfagia, nausea e vomito, richiede monitoraggio ECG. Nei casi con grave paresi, può essere utile la somministrazione di calcio gluconato (5-2 g i.v.).

La prevenzione degli attacchi si basa su una moderata attività fisica, una dieta ricca di carboidrati, sulla restrizione di sodio e su farmaci che aumentano l'escrezione renale di potassio come l'acetazolamide (125-1000 mg p.o./die), la clorotiazide (250-1000 mg p.o./die) e la diclorofenamide (50-220 mg p.o./die).

Paralisi periodica ipopotassiemica

La PP ipopotassiemica è la più comune delle PP primarie, con prevalenza di 0.4-1:100.000 e ridotta penetranza nel sesso femminile (rapporto maschio-femmina ~3:1). Nel 90% dei casi si manifesta sotto due forme

Tabella 17. Aspetti clinico-diagnostici delle principali paralisi periodiche primarie.

Paralisi periodiche	**IperPP**	**IpoPP1**	**IpoPP2**	**ATS (s. di Andersen-Tawil)**
Gene → canale	*SCN4A* → Na_v 1.4 ~50%	*CACNA1S* → Ca_v1.1 60%	*SCN4A* → Na_v 1.4 20%	*KCNJ2* → Kir 1.2 ~65%
Età d'esordio	prima decade	prima/seconda decade	esordio più tardivo	prima/seconda decade
Durata attacchi	1-4 ore	ore/giorni	ore	ore/giorni
Ipostenia	lieve - grave	grave	grave	moderata
Ipostenia prossimale stabile	possibile	costante	improbabile	-/+
Miotonia	rara	no	no (palpebrale)	no
Fattori scatenanti	riposo dopo esercizio carico di K^+	riposo dopo esercizio carico di carboidrati	riposo dopo esercizio	riposo dopo esercizio
Potassiemia	↑ o normale	↓	↓	↑ ↓ o normale
Aritmie cardiache	no	no	no	si
Anomalie sviluppo scheletrico	no	no	no	si
Risposta al potassio	scatena ipostenia	migliora ipostenia	migliora ipostenia	dipende dal livello di K^+ miglioramento ECG, forza -/+
Test esercizio breve	CMAP ↑	CMAP invariato	CMAP ↑ o invariato	pattern congruo con il tipo di attacco
Test esercizio lungo	CMAP iniziale ↑, poi ↓	CMAP iniziale ↑	CMAP iniziale ↑, poi possibile ↓	
EMG	possibili scariche miotoniche	assenza di scariche miotoniche	di solito assenza di scariche miotoniche	
Pattern di Fournier	IV	V	IV o V	IV o V
Biopsia muscolare	normale/miopatia vacuolare	normale/vacuoli o alterazioni miopatiche	normale/aggregati tubulari o vacuoli	normale/aggregati tubulari

CMAP= potenziale d'azione muscolare composto; PP= Paralisi Periodica; iperPP= PP iperpotassiemica; ipoPP1= PP ipotassiemica tipo 1; ipoPP2= PP ipotassiemica tipo 2. (modificata da Venance et al., 2006 e Raja Rayan e Hanna, 2010).

principali: nel 60-70% di tipo 1 (ipoPP1) e nel 10-20% di tipo2 (ipoPP2), il 10-20% dei restanti essendo ancora privo di sicura identificazione genetica, a parte il risontro di rari casi associati a mutazioni del gene *KCN3* del canale del potassio.

IpoPP1. Dipende da mutazioni *missense* di *CACNA1S* (1q32.1) che alterano la α-subunità di Ca_v1.1, canale V-dipendente del calcio di tipo L (*long-lasting*) espresso nel muscolo.

Ca_v1.1 è formato da 5 subunità: α1, α2, β, δ e γ. La subunità α1è composta da quattro domini, ciascuno contenente sei segmenti trasmembrana (S1–S6) ed un sito recettoriale per le diidropiridine (DHPR). Le altre subunità del canale del calcio regolano la funzione della subunità α1. Il segmento S4 della subunità α1 rende il canale un sensore di voltaggio, ed è la sede più frequente delle mutazioni osservate. Curiosamente, come accade anche per la forma di PP ipopotassiemica tipo 2, le mutazioni si verificano nei suoi residui di arginina altamente conservati (carichi elettropositivamente).

IpoPP2. Dipende da mutazioni del gene *SCN4A* che codifica per il canale muscolare Na_v 1.4 del sodio e ne causa riduzione dell'inattivazione (Bulman et al., 1999).

Sintomatologia – L'esordio è in genere più tardivo rispetto alla forma iperpotassiemica, e solitamente avviene tra i 5 e i 20 anni, più raramente dopo. Gli attacchi possono essere spontanei, ma tipicamente sono scatenati da condizioni che comportano flusso di potassio dal plasma alle miocellule: il riposo dopo un intenso esercizio, i pasti copiosi ricchi di carboidrati, soprattutto se consumati nella seconda parte della giornata, gli stress emotivi, l'assunzione di alcool, l'esposizione al freddo, i traumi, le infezioni e la gravidanza.

Gli attacchi possono essere causati anche da malattie intercorrenti virali, insonnia, mestruazioni e farmaci (beta-agonisti, corticosteroidi, insulina); la loro frequenza, molto variabile (è possibile un solo episodio in tutta la vita), si riduce con l'età, e la loro durata è maggiore rispetto alla forma iperpotassiemica e varia da ore a giorni, ma spesso è difficilmente valutabile per la gradualità con cui la paralisi s'instaura e regredisce.

Le paralisi sono in molti casi precedute da segni prodromici quali parestesie, fatica e turbe cognitivo-comportamentali, si manifestano preferenzialmente al risveglio o nelle prime ore del mattino (probabilmente perché il sonno comporta un aumentato trasporto di K^+

nelle miofibre) e tendono a scomparire dopo i 40 anni, lasciando un deficit prossimale riferibile ad un danno miopatico istologicamente documentabile.

Il sintomo iniziale è generalmente costituito da un senso di pesantezza e di dolorabilità agli arti inferiori che gradualmente evolve in un deficit di forza prossimale che s'estende in senso distale. Negli attacchi più gravi il soggetto diventa incapace di alzarsi dal letto o addirittura sollevare la testa dal cuscino. Possono coesistere disfagia, nausea e vomito di entità anche rilevante. La muscolatura facciale e quella respiratoria sono solitamente risparmiate. Episodi di ipostenia focalizzata possono essere scatenati da un esercizio limitato ad un solo arto, ma sono più comuni nella forma iperpotassiemica. Nel momento di massima compromissione è presente ineccitabilità muscolare a stimoli elettrici e meccanici associata ad areflessia profonda; possono concomitare bradicardia ed alterazioni ECG.

Durante l'attacco, l'ipostenia inizia a manifestarsi a livelli di potassiemia pari a 3 mEq/l, talora a livelli appena inferiori alla norma, ma che poi possono scendere fino a 1,5 mEq/L.

Diagnosi – Si basa sulla positività dell'anamnesi, sugli esami di laboratorio e sulle indagini neurofisiologiche e genetiche, ma clinicamente la distinzione tra le due forme di PP ipopotassiemiche è difficile. Le principali differenze fenotipiche sono rappresentate da:

- età di esordio più precoce nell'ipoPP1;
- presenza di mialgie nell'ipoPP1;
- maggior incidenza di ipostenia prossimale permanente nell'ipoPP1;
- presenza bioptica di aggregati tubulari nell'ipoPP1 e vacuoli nell'ipoPP2;
- aggravamento della ipoPP2 da acetazolamide.

Nel caso di un'anamnesi familiare negativa o di un esordio dopo i 20 anni, va valutato l'assetto tiroideo (T4, T3 e TSH), essendo la PP tireotossica spesso indistinguibile dalla PP ipopotassiemica, e va esclusa un'eventuale ipopotassiemia secondaria.

Determinante è il riscontro di un'ipopotassiemia durante l'attacco che contrasta con una normopotassiemia nei periodi intervallari, spesso associata a livelli serici di CK e mioglobina aumentati anche in alcuni portatori sani. Il riscontro di un'ipopotassiemia nei periodi intercritici orienta verso una forma secondaria.

Il monitoraggio ECG durante la crisi è essenziale per rivelare segni di ipopotassiemia (bradicardia sinusale, aumento degli intervalli P-R e Q-T, appiattimento delle onde T, aumento di voltaggio delle onde U).

L'EMG intercritico è di solito normale. Nella fase precoce dell'attacco si può osservare un lieve aumento dell'attività d'inserzione e la presenza di attività spontanea patologica, entrambi espressione di ipereccitabilità muscolare; successivamente si nota una riduzione di ampiezza e durata dei MUP, riduzione del loro numero ed impoverimento del reclutamento a massimo sforzo. Al culmine dell'attacco sia l'attività di inserzione che il reclutamento si riducono ulteriormente fino a scomparire completamente. Nei soggetti con persistente ipostenia, l'EMG rivela MUP polifasici di breve durata, bassa ampiezza e reclutamento precoce assieme a rari potenziali di fibrillazione. L'EMG, al pari della clinica, non rileva scariche miotoniche, mentre la SFEMG effettuata durante l'attacco dimostra riduzione della densità di miofibre e lieve aumento del *jitter* con saltuario blocco dei potenziali di singola miofibra.

Le VC sensitiva e motoria sono normali nel periodo intercritico, ma durante gli episodi l'ampiezza del CMAP si riduce per ineccitabilità della membrana. Nel test dell'esercizio breve non si registrano di solito variazioni del CMAP anche con esposizione al freddo; nel corso e subito dopo l'esercizio prolungato il CMAP dimostra un lieve iniziale aumento di ampiezza, seguito da una riduzione ritardata dopo 10-20 minuti. Secondo Fournier e al. (2004) nei soggetti con mutazione del canale del calcio si risconta il pattern V, caratterizzato da un una ritardata diminuzione di ampiezza del CMAP dopo esercizio prolungato in assenza di un'immediata variazione alla fine dei due tipi di esercizi.

L'indagine genetica viene eseguita per le comuni sedi di mutazioni nei geni *CACNA1S* ed *SCN4A*, sequenziando inizialmente gli esoni 11 e 30 di *CACNA1S* ed in caso di negatività, anche i segmenti S4 di entrambi i geni prima di considerare tutti i rimanenti esoni codificanti.

I test elettrodiagnostici e l'analisi del DNA hanno soppiantato il test di provocazione (carico orale di glucosio 2 g/kg p.o. ed insulina 20 U.I. s.c.) con valutazione seriale dei livelli potassiemici e della risposta terapeutica alla somministrazione orale di KCl, ripetuta eventualmente dopo esercizio e carico salino, prova formalmente controindicata in presenza di ipopotassiemia o di insufficienza renale o surrenale.

La diagnosi differenziale è comunque necessaria nei confronti della PP iperpotassiemica, caratterizzata da esordio più tardivo, durata maggiore dell'attacco, assenza di miotonia e risposta peggiorativa all'assunzione di K^+. Un confronto tra le varie PP primarie e le sindromi miotoniche è riportato nella Tab. 20 riassuntiva a fine sezione.

Terapia – Il trattamento dell'attacco si basa sulla somministrazione orale di KCl (20-30 mEq/l p.o. ogni 15-30 minuti fino a normalizzazione della potassiemia) per alleviarlo o abbreviarlo. La somministrazione di KCl i.v. (0,05-0,1 mEq/kg di peso corporeo o 20-40 mEq/L

di KCl in mannitolo al 5%) va limitata ai casi con disfagia, nausea e vomito, sotto monitoraggio continuo dell'ECG e della potassiemia.

La prevenzione comprende un'alimentazione con pasti piccoli e frequenti per evitare un carico di carboidrati, l'astensione da ogni attività fisica intensa e sostenuta e l'assunzione di inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide, 250 mg p.o. x 3/die; diclorofenamide, 100-150 mg p.o./die) o di diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, 25-100 mg p.o./die; triamterene, 25-100 mg p.o./die).

Sindrome di Andersen–Tawil (ATS)

È una rarissima malattia ad ereditarietà autosomica dominante, con prevalenza pari ad un decimo della PP ipopotassiemica, caratterizzata dalla triade PP, aritmie cardiache e dismorfismi facciali e scheletrici (Andersen et al., 1971).

Come affezione a espressione multisistemica, l'ATS è piuttosto unica nella famiglia delle canalopatie, poiché la mancanza di strette correlazioni genotipo-fenotipo anche in famiglie con la stessa mutazione porta un'espressione fenotipica molto variabile, con presenza della triade sintomatologica completa solo nel 60% dei casi. (Tristani-Firouzi e Etheridge, 2010).

Circa due terzi dei soggetti con ATS hanno mutazioni *missense* o piccole mutazioni nell'esone 2 del gene *KCNJ2* che codifica per $K_{ir}2.1$, canale del K^+ *inward rectifying*[1], prevalentemente espresso nel cuore, muscolatura scheletrica e cervello. Nei restanti fenotipi ATS non è stata identificata alcuna mutazione, il che suggerisce un'eterogeneità genetica.

$K_{ir}2.1$ è un tetramero formato in vivo da 4 subunità dotate di segmenti trasmembrana α-elica M1 e M2 che si assemblano per formare un poro extracellulare. Nel cuore e nel muscolo scheletrico normali, K_{ir} 2.1 agisce in concerto con altri canali del K^+ (iperpolarizzanti tipo A, *delayed rectifier* e "*leak*") per stabilizzare il potenziale di membrana a riposo e regolare la durata del potenziale d'azione, specialmente nei miociti. L'associazione di subunità normali e mutate non attivabili dal fosfatidil-inositolo bifosfato di membrana (PIP_2) comporta una perdita di funzione tale da causare depolarizzazione protratta, insufficiente propagazione del potenziale d'azione e conseguenti episodi di paralisi. Analogamente, la suscettibilità alle aritmie cardiache è verosimilmente riferibile ad una protratta *after-depolarization* che prolunga la fase terminale della ripolarizzazione cardiaca. Il meccanismo patogenetico delle malformazioni scheletriche non è noto.

Gli attacchi di paralisi iniziano a manifestarsi spontaneamente o dopo riposo post- esercizio solitamente nella prima o seconda decade, variano in durata (oregiorni), frequenza (da un solo episodio nella vita ad uno al giorno) e gravità senza chiare correlazioni con la potassiemia (aumentata, normale o più spesso ridotta) e nel tempo possono comportare un'ipostenia prossimale stabile. Mancano completamente le manifestazioni miotoniche.

Le manifestazioni cardiache includono aritmie asintomatiche o accompagnate da palpitazioni e sincopi con alto rischio di arresto cardiaco. L'ECG può mostrare bigeminismo, allungamento dell'intervallo Q-T (50-80% dei casi), tachiaritmia bidirezionale e ventricolare e torsione di punta. La tachicardia bidirezionale è presente solamente nell'ATS, nell'intossicazione da digitale e nelle mutazioni di RyR, recettore sarcoplasmatico rianodinico per il Ca^{2+} (v. oltre).

I dismorfismi, spesso poco marcati, includono bassa statura, clinodattilia o sindattilia, scoliosi, ipertelorismo, basso impianto delle orecchie, palatoschisi e micrognazia con ipoplasia mandibolare e malare. Possono coesistere turbe cognitive con deficit delle funzioni esecutive e del ragionamento astratto.

La CKemia è normale o lievemente elevata. Le velocità di conduzione (VCM, VCS) sono normali. Il quadro EMG risulta generalmente nella norma e non rivela presenza di scariche miotoniche, sia durante gli attacchi che nelle fasi intervallari.

La diagnosi si basa sulla presenza anamnestica di episodi sincopali o paretici e malformazioni anche in membri della stessa famiglia, sui reperti ECG e sugli studi neurofisiologici e genetici, e richiede la presenza di almeno due dei tre elementi della triade: 1) paralisi periodiche, 2) aritmie cardiache, 3) dismorfismi facciali e scheletrici, ma dev'essere sempre considerata in tutti i soggetti giovani con episodi di ipostenia, sincope o reperti ECG deponenti per una sindrome del QT lungo.

Il test dell'esercizio prolungato risulta positivo (riduzione d'ampiezza del CMAP > 40%), ma non consente di distinguere l'ATS da una PP ipopotassiemica. Lo stesso vale per il reperto aspecifico di una maggior frequenza di aggregati tubulari nell'ATS rispetto alle altre PP.

L'analisi genetica si basa sul sequenziamento dell'esone 2 di *KCNJ2*, ed in caso di negatività sul protocollo descritto per le PP ipotassiemiche.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi ed a prevenire l'insorgenza di disritmie ventricolari maligne (Rajakulendran et al., 2010).

Per prevenire gli attacchi ipostenici si usano inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide e diclorofenamide), evitando l'assunzione di diuretici K-depletori o di farmaci che possono allungare l'intervallo Q-T. Il trattamento delle turbe cardiache si avvale dei beta-

[1] La conduttanza gK^+ di $K_{IR}2.1$ è asimmetrica: verso l'interno aumenta per $-V_m << 0$, verso l'esterno si riduce o blocca per $+V_m \geq 0$.

bloccanti, ed in caso di insuccesso (~10%) dell'applicazione di pacemaker con defibrillatore.

Paralisi periodica normopotassiemica

Descritta nel 1961 da Poskanzer e Kerr, per molti anni questa forma è stata ritenuta un'entità autonoma anche se descritta in un limitato numero di famiglie, finché in alcune di esse sono state identificate mutazioni tipiche della forma iperpotassiemica e in famiglie con mutazioni T704M è stato riscontrata iperpotassiemia nel 59% dei casi. Anche l'analisi dell'originale famiglia descritta nel 1961 ha rivelato la presenza della mutazione M1592V del gene *SCN4A*, comunemente presente nella PP iperpotassiemica (Chinnery et al., 2002).

Il riscontro di frequenti mutazioni nella PP iperpotassiemica (T704M o M1592V) e la sensibilità al carico di potassio hanno suggerito che la PP normopotassiemica sia solo una variante della PP iperpotassiemica 4, anche se sono state descritte quattro famiglie normopotassiemiche con un'unica mutazione nel dominio 2 del canale $Na_v1.4$, in cui alcuni fenotipi erano simili a quello della PP ipopotassiemica, mentre altri, sensibili ad un supplemento di potassio, assomigliavano a quello della PP iperpotassiemica (Vicart et al., 2004). La reale autonomia di questi rari quadri clinici rimane al momento indefinita.

Paralisi periodica tireotossica (TPP)

Riportata da Gowers nel 1902, è piuttosto frequente in Asia dove colpisce più del 10% dei maschi tireotossici, con incidenza globale del 2% circa limitatamente alle popolazioni asiatiche con ipertiroidismo, ma ultimamente sta aumentando anche nei paesi occidentali a causa della migrazione.

La TPP si manifesta sporadicamente anche se è assai probabile l'esistenza di una suscettibilità genetica ad ereditarietà autosomica dominante capace di indurre - in presenza di ipertiroidismo - un'anormale ipereccitabilità di membrana. Questa suscettibilità potrebbe dipendere dalla maggior frequenza di polimorfismi nel gene *CACNA1S* sul cromosoma 1q32 rispetto ai soggetti normali ed agli ipertiroidei senza TPP, o alternativamente, a mutazioni del gene *KCNJ18* (17p11) codificante per Kir2.6, canale del K^+ *inward rectifying* espresso nel muscolo, transcrizionalmente regolato dall'ormone tiroideo. Fra le mutazioni di *KCNJ18* identificate nel 33% di soggetti con TPP, alcune risultano in grado di alterare l'eccitabilità di membrana e causare paralisi (Ryan et al., 2010).

Gli episodi di paralisi sono simili per frequenza e durata a quelli della PP ipopotassiemica familiare, ma esordiscono più tardivamente, dopo la terza decade, e possono essere scatenati da somministrazione di glucosio + insulina e dal riposo dopo esercizio intenso. Analogamente a quanto accade nelle PP familiari, anche nella TPP si manifesta un'ipopotassiemia riferibile ad un massivo spostamento di K^+ all'interno delle miocellule, favorito dall'aumentata espressione o iperattività della Na^+/K^+ ATPasi indotta dagli ormoni tiroidei o dall'iperinsulinismo.

I sintomi tireotossici sono spesso di lieve entità per cui il disturbo di base non viene inizialmente riconosciuto. A differenza delle altre forme di PP (ipo- e iperpotassiemiche), l'acetazolamide non riesce a bloccare o prevenire gli attacchi, mentre la pronta somministrazione di potassio ed il ricorso a betabloccanti (propranololo) ne riducono la gravità e frequenza. Fondamentale è la correzione del disturbo tiroideo, che può portare ad un recupero precoce e prevenire recidive.

Ipertermia maligna (MH)

L'ipertermia maligna (MH, *Malignant Hyperthermia*) è una rara e grave condizione acuta potenzialmente letale, nota da oltre un secolo ma descritta solo nel 1960 da Denborough e Lovell, che si manifesta in soggetti altrimenti sani ma portatori di una speciale suscettibilità ai miorilassanti ad azione depolarizzante (succinilcolina, suxametonio, decametonio) e/o agli anestetici volatili (alotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano). La predisposizione alla MH è geneticamente trasmessa in maniera autosomica dominante (MHS, *Malignant Hyperthermia Susceptibility*).

L'incidenza di MH in corso di anestesie generali varia da 1:5.000-10.000 in età infantile a 1:50.000 in età adulta; la prevalenza di MSH è invece assai maggiore, circa 1:2.000-3.000, considerando che circa la metà degli episodi di MH si verificano in soggetti asintomatici con storia di una precedente anestesia generale non accompagnata da effetti avversi.

La MH, descritta anche come disturbo farmacogenetico, rientra tra le *rianodinopatie* (cfr. Betzenhauser e Marks, 2010), canalopatie causate da alterazioni dei canali sarcoplasmatici del Ca^{2+} dotati di recettori RyR (*Ryanodine Receptor*), di cui esistono due isoforme, RyR1 muscolare scheletrica e RyR2 muscolare cardiaca, entrambe dotate di affinità nanomolare sia per il Ca^{2+}, sia per l'alcaloide tossico/insetticida rianodina, che a concentrazioni nanomolari blocca il canale in semi-apertura (azione favorita anche dalla caffeina) ed a concentrazioni micromolari in chiusura.

Fisiologicamente, i RyR sono sensibili alla concentrazione di Ca^{2+} intracellulare; chiusi ai valori nanomolari di riposo, liberano massivamente nel citoplasma il Ca^{2+} accumulato nelle cisterne del reticolo sarcoplasmico aprendosi sotto effetto dell'onda intracellulare di Ca^{2+} indotta

dal potenziale d'azione e dall'apertura dei canali $Ca_v1.1$ V-dipendenti di tipo L-DHPR espressi dalla membrana della miofibra, per poi deattivarsi una volta raggiunte concentrazioni citoplasmatiche di Ca^{2+} micromolari.

Questo meccanismo di "rilascio del calcio/calcio-dipendente" sta alla base dell'accoppiamento "eccitazione-contrazione" muscolare ed è attivo soprattutto nel miocardio, mentre nel muscolo scheletrico sembra in gran parte dipendere dalla forte interazione conformazionale V-dipendente fra il sensore di voltaggio di $Ca_v1.1$ e RyR1[1] secondo la sequenza:

potenziale d'azione → depolarizzazione della membrana dei tubuli a T → apertura dei $Ca_v1.1$→ ingresso di Ca^{2+}/interazione DHPR-RyR1 → apertura RyR1 → rilascio massivo di Ca^{2+} dalle cisterne del reticolo sarcoplasmico nel citosol → contrazione muscolare.

La funzione dei RyR è variamente alterata nelle numerose mutazioni finora identificate di RyR1 (MHS, *Central Core Disease*) e RyR2 (tachicardia polimorfica ventricolare catecolaminergica).

Sintomatologia – Il quadro clinico della MH è variabile e non sempre di facile diagnosi, poiché si può sviluppare nel giro di 15-30 minuti o 1-2 ore in rapporto alla dose assunta dei farmaci scatenanti, ponendo ad alto rischio la vita.

I segni più precoci sono costituiti da trisma del massetere, specie se l'agente responsabile è un miorilassante depolarizzante, e da un inatteso ed inspiegato aumento di CO_2 nel volume corrente espiratorio (*end-tidal* CO_2) associato a tachipnea e tachicardia. Fanno seguito una contrazione muscolare diffusa accompagnata da un progressivo innalzamento della T° centrale causato da uno stato ipermetabolico ossidativo periferico, che raggiunge valori elevatissimi (ipertermia, T°> 39.5-41 C°),

Di fatto, nella MH e nella analoga forma animale *sindrome da stress dei suini* (PSS) l'incessante liberazione intracellulare di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmico comporta un'interazione miosina-actina talmente intensa da non poter essere adeguatamente compensata dai sistemi di trasporto/captazione del calcio citosolico (Ca^{2+}-ATPasi sarcoplasmatica, scambiatore Ca^{2+}/Na^+ di membrana). Il progressivo esaurimento di ATP che globalmente ne deriva agisce come potente stimolo della glicolisi e della fosforilazione ossidativa necessarie per la neosintesi di ATP, causando comparsa di acidosi lattica, ipercapnia con ipossiemia, tachicardia, iperpotassiemia aritmogena ed ipertermia insensibile agli antipiretici a rapida ed imprevedibile insorgenza.

La rabdomiolisi massiva conseguente al grave stato ipermetabolico- ipertermico è annunciata da un rapido aumento della CKemia e mioglobinemia con comparsa di mioglobinuria e segni ingravescenti di insufficienza renale da tubulopatia ostruttiva.

Inquadramento genetico della MHS – Ad oggi sono state descritte 6 forme di MHS (1-6) causate da mutazioni genetiche, di cui le più frequenti in assoluto (70% dei casi) riguardano MHS1, associata a circa 200 mutazioni prevalentemente missense di *RYR1*, come sinteticamente riportato nella Tab. 18.

Degno di nota è il fatto che mutazioni genetiche degli stessi canali sono condivise da differenti canalopatie caratterizzate da aumentato rischio per MH, e da certe miopatie primarie:

- *Central Core Disease* (CCD), miopatia causata da mutazioni del recettore RyR1, sicuramente associata alla MH, motivo per cui MHS e CCD possono essere considerate fra loro alleliche;
- miotonia congenita, paramiotonia congenita, miotonie del sodio aggravate dal potassio;
- sindrome di *King-Denborough*, rara affezione a probabile trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dall'associazione di alterazioni scheletriche (bassa statura, petto carenato, cifoscoliosi vertebrale, dismorfismi facciali), criptorchidismo ed ipostenia prevalentemente prossimale;
- distrofia muscolare di Duchenne, di Becker e distrofia miotonica, ove è probabile che gli episodi ipertermici riconoscano meccanismi molecolari ancora differenti da quelli della MHS.

Diagnosi – È essenzialmente di competenza anestesiologica, poiché la MH si instaura tipicamente in corso di un'anestesia generale o subito dopo, e non presenta quindi alcuna possibilità di confusione con il quadro di ipertermia e rigidità che contraddistingue la *sindrome*

Tabella 18. Genetica delle forme di MHS.

MHS	%	Gene	Cromosoma	Canale	Condivisione
1	70	*RYR1*	19q13.2	RyR1	CCD
2		*SCN4A*	17q23.3	Na_v 1.4	PMC, PAM, ipoK^+ PP
3		*CACNA2D1*	7q21.11	Ca_v 1.1 DHPR (α2-δ)	
4		*MHS4*	3q13.1		
5	1	*CACNA1S*	1q32	Ca_v 1.1 DHPR (α1)	ipoK^+ PP
6		*MHS6*	5p, 1q	?	

CCD= *Central Core Disease*; PMC= Paramiotonia congenita; PAM= miotonia aggravata dal potassio; ipoK^+PP= Paralisi periodica ipopotassiemica.

[1] L'interazione è modulata da una varietàdi altre molecole, calmodulina inclusa, ed altri fattori (fosforilazione, nitrosilazione, etc.).

maligna da neurolettici (NMS), causata da antidopaminergici neurolettici o da brusca sospensione di una terapia antiparkinsoniana con levodopa o dopaminoagonisti: l'ipertermia, in particolare, nella MH è di genesi periferica e dipende da uno stato ipermetabolico muscolare, mentre nella NMS è di natura centrale per disregolazione dei centri termoregolatori ipotalamici.

La conferma di MSH si basa sulla dimostrazione di mutazioni di *RYR1* (MHS1) o *CACNA1S* (MHS5) ed in caso di negatività, sul test della contrazione *in vitro*, effettuabile solo presso Centri specializzati. Il test si basa sulla misurazione della tensione sviluppata da un campione muscolare bioptico esposto subito dopo il prelievo ai classici agenti scatenanti (alotano o altri anestetici fluorurati, caffeina o entrambi): nei campioni dei soggetti predisposti o già colpiti da MH la contrazione avviene a concentrazioni nettamente inferiori a quelle che inducono contrazione nel muscolo normale.

Negli individui a rischio è necessario evitare l'uso di farmaci potenzialmente induttori di MH, ed a scopo anestetico preferire i barbiturici, le benzodiazepine, il propofol ed i miorilassanti non depolarizzanti come il vecuronio e l'atracurio, che fra l'altro sembrano esercitare anche azione protettiva.

Terapia – L'insorgenza di segni precoci di MH in corso di anestesia impone - oltre alla sospensione degli agenti anestesiologici usati - l'immediata somministrazione di dantrolene[1], inibitore del rilascio di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmico (2-3 mg/kg i.v. ogni 5 minuti per un totale di 10 mg/kg) e di bicarbonato i.v. per correggere l'acidosi, associando l'iperventilazione con 100% di O_2 ed il raffreddamento corporeo (lavaggi gastro-intestinali e vescicali con soluzione salina ghiacciata, sonde intrarteriose raffreddate); contemporaneamente vanno monitorate e trattate le possibili aritmie cardiache secondarie, stimolata la diuresi tramite idratazione, furosemide, mannitolo, ed eventualmente instaurata una dialisi renale d'emergenza. L'attuazione precoce di tali provvedimenti ha ridotto la mortalità della MH dall'80% delle descrizioni iniziali al 10% attuale.

CANALOPATIE MUSCOLARI DI INCERTA CLASSIFICAZIONE

Sindrome di Schwartz–Jampel (SJS, Miotonia condrodistrofica)

È una rara sindrome sindrome autosomica recessiva ad esordio precoce caratterizzata dall'associazione di anomalie dello sviluppo scheletrico e miotonia generalizzata. I bambini affetti presentano dimorfismi facciali con micrognatia, restringimento della rima palpebrale, stiramento delle labbra, blefarospasmo, basso impianto dei padiglioni auricolari e con il passare del tempo, cifoscoliosi, diafisi incurvate, epifisi irregolari, torace carenato e bassa statura. I neonati possono avere una ridotta capacità di succhiare ed un pianto debole con alta tonalità. La muscolatura è spesso ipertrofica ed il movimento è lento a causa della rigidità miotonica; in alcuni casi coesiste ritardo mentale.

La SJS1 deriva da mutazioni del gene *HSPG2*, localizzato sul cromosoma 1p34–36.1, che codifica per il perlecano-2 (proteoglicano eparan solfato 2), maggior componente della membrana basale della cartilagine. Mutazioni "troncanti" comportano instabilità del RNA messaggero (mRNA) del gene *HSPG2*, mentre mutazioni *missense* comportano ritenzione intracellulare di perlecano. La modalità con cui le mutazioni riscontrate determinano miotonia non è chiaro; si ipotizza un'azione sul canale del Na^+. La sindrome è stata suddivisa in 3 sottotipi:

- *SJS1A*, con esordio fra 7 mesi-3 anni e lieve displasia ossea;
- *SJS1B*, con esordio alla nascita e displasia ossea più marcata;
- *SJS2*, grave forma neonatale con difficoltà respiratorie e deglutitorie, oggi identificata come sindrome *di Stuve-Wiedemann*, disturbo geneticamente distinto ad elevata mortalità.

In tutte le forme la CKemia può essere normale o lievemente aumentata, le velocità di conduzione motoria e sensitiva risultare normali, e l'EMG rivelare scariche complesse ripetitive di tipo miotonico o pseudomiotonico simili a quelle della neuromiotonia. La biopsia muscolare rivela variazioni della dimensione delle fibre, con aspetti atrofici o ipertrofici e segni di degenerazione e rigenerazione. La terapia si basa su procainamide o mexiletina, che possono ridurre la rigidità muscolare.

Sindrome di ipostenia muscolare episodica prolungata X-linked – È una rara sindrome caratterizzata da episodi di ipostenia muscolare perduranti da 1 giorno a 12 mesi, causati da mutazioni in un gene ancora non identificato mappato sul cromosoma Xp22.3 (Ryan et al., 1999).

Il fenotipo clinico presenta aspetti suggestivi di una sindrome miastenica congenita e di una paralisi periodica. L'esordio varia tra i 6 mesi e gli 8 anni di età, ed i periodi asintomatici possono durare sino a 9 anni, ed il numero degli attacchi ipostenici varia ampiamente (da uno al giorno a solo 10 nel corso dell'intera vita), riducendosi con l'età.

Gli episodi sono tipicamente precipitati da infezioni virali, interessano la muscolatura facciale ed oculomotoria

[1] L'unico farmaco bloccante disponibile, non scevro di rischi di epatotossicità a dosi elevate e ripetute.

oltre a quella del tronco e degli arti e si risolvono spontaneamente nello spazio di settimane o mesi. Possono coesistere disartria, disfagia, insufficienza respiratoria, mialgie, crampi muscolari, episodi di distonia, occasionalmente tremore, neuropatia assonale e calcificazioni dei gangli della base. La biopsia muscolare può evidenziare alterazioni del reticolo sarcoplasmico. Non si conosce alcuna terapia eziologica o sintomatica efficace.

CANALOPATIE ACQUISITE

La descrizione di questi quadri clinici è inserita in questo Capitolo per offrire possibilità di confronto immediato con le forme ereditarie, anche se essi andrebbero descritti nell'ambito delle miopatie acquisite.

Paralisi periodiche secondarie – Episodi ipostenici o anche paralitici possono manifestarsi in corso di ipo- o iperpotassiemie secondarie (Tab. 19).

La sintomatologia è caratterizzata da attacchi intermittenti di ipostenia analoghi a quelli di una paralisi periodica geneticamente determinata, ma che recedono dopo l'identificazione ed il trattamento delle cause dell'alterazione disionica.

Il disturbo elettrolitico responsabile è riferibile ad alterazioni della potassiemia assai più marcate rispetto alle PP primarie, considerando che la potassiemia tende a scendere al di sotto di 3 mEq/l, o più raramente, a superare 7 mEq/l. Tranne in alcune condizioni (avvelenamento da bario, eccesso di insulina), le PP secondarie sono caratterizzate da una riduzione o da un aumento globale di K^+, piuttosto che uno spostamento di K^+ tra gli spazi intra ed extracellulari come avviene nelle PP primarie (inclusa la TPP). La disionia plasmatica, inoltre, spesso persiste nei periodi intercritici, agevolando in tal modo la diagnosi.

Forme ipopotassiemiche – Si presentano con un'ipostenia quasi sempre simmetrica, prossimale o generalizzata, solitamente accompagnata da mialgie e crampi. I casi non adeguatamente trattati possono incorrere in gravi complicanze, quali la rabdomiolisi con mioglobinuria ed insufficienza renale secondaria, le aritmie cardiache, l'ileo paralitico e l'insufficienza respiratoria da deficit muscolare.

La diagnosi si basa sul riscontro di ipopotassiemia, presenza di potenziali EMG di fibrillazione e positivi di denervazione, reclutamento di MUP di ridotta durata ed ampiezza, ed all'ECG, di bradicardia, onde T appiattite, intervalli P-R e Q-T allungati ed onde U di ampiezza aumentata.

Forme iperpotassiemiche – Meno frequenti, sono generalmente causate da diuretici risparmiatori di K^+ (spironolattone) usati in presenza di una compromissione renale. L'ipostenia è generalizzata. Possono coesistere segni di ipereccitabilità neuromuscolare (segno di Chvostek, *lid lag* miotonico) in assenza di scariche miotoniche, a differenza delle PP familiari sensibili al K^+. L'insufficienza renale e l'acidosi possono accompagnare l'iperpotassiemia; la CKemia è solitamente normale. L'ECG può rivelare l'occorrenza di onde T ampie e puntute, l'EMG un precoce reclutamento di MUP di tipo miogeno, non accompagnati da segni di denervazione.

Terapia – Si basa sulla correzione della disionia plasmatica e possibilmente sull'eliminazione delle sue cause.

Disturbi miotonici acquisiti

Ipostenia, spasmi muscolari, difficoltà alla decontrazione muscolare peggiorata dal freddo ed attività EMG miotonica sono stati segnalati come effetti avversi di ipocolesterolemizzanti da tempo in disuso (10,25 diazocolesterolo, triparanolo, clofibrato), ß-bloccanti (propranololo) ed altri farmaci come esametonio, suxametonio, colchicina e clorochina, che possono anche peggiorare una miotonia preesistente.

L'occorrenza di pseudomiotonia, caratterizzata da un lento rilasciamento muscolare dopo contrazione in assenza di tipiche scariche miotoniche, è stata inoltre descritta in varie malattie neuromuscolari (sclerosi laterale amiotrofica, neuropatie periferiche traumatiche, polineuropatie, distrofie muscolari, glicogenosi di tipo III da deficit di maltasi acida, malattia di Brody), nella sindrome di Isaacs o neuromiotonia) e nel 25% dei soggetti ipotiroidei, ove si può dimostrare come particolare lentezza nella contrazione e decontrazione muscolare nell'elicitazione del riflesso achilleo (*segno di Woltman*).

MIOPATIE METABOLICHE

C. Bruno

Le miopatie metaboliche comprendono una varietà di forme ereditarie causate da disordini del metabolismo energetico del muscolo. In base alla specifica alterazione biochimica implicata si distinguono tradizionalmente in tre gruppi:

- miopatie da alterazione del metabolismo dei carboidrati;
- miopatie da alterazione del metabolismo dei lipidi;
- miopatie da alterazione del metabolismo dei nucleotidi.

Un quarto possibile gruppo riguarda le encefalomiopatie mitocondriali. Tuttavia, non essendo queste forme correlate ad un difetto biochimico specifico, esse saranno trattate a parte di seguito.

Le due principali fonti energetiche per la contrazione muscolare sono rappresentate dal glicogeno e dagli acidi grassi, le cui vie metaboliche convergono nel formare acetil-CoA per l'ossidazione finale intramitocondriale attraverso il ciclo di Krebs e la catena respiratoria.

Malgrado questa convergenza, il *pattern* di utilizzazione dell'energia muscolare è determinato principalmente dall'intensità e dalla durata dell'esercizio. Infatti, a riposo la quota maggiore di substrato in termini di produzione di ATP proviene dall'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga, da cui dipende anche la funzione cardiaca. Ne consegue che qualsiasi disturbo della β−ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga può causare una miopatia. Durante l'esercizio, l'ATP necessario per la contrazione muscolare deriva dal metabolismo dei carboidrati, degli acidi grassi e dei chetoni secondo quest'ordine:

- nella fase precoce dell'esercizio (fino a 45') l'energia è fornita principalmente dal glucosio libero presente nel sangue o derivante dalla glicogenolisi;
- dopo 90' di esercizio al 70% circa del massimo *uptake* di ossigeno, la riserva muscolare ed epatica di glicogeno è notevolmente ridotta ed inizia una graduale utilizzazione di acidi grassi;
- dopo alcune ore, più del 70% dell'energia muscolare deriva dall'ossidazione di acidi grassi.

Durante l'esercizio isometrico o durante un'attività fisica molto intensa, quando cioè la richiesta d'ossigeno supera la soglia aerobica, la fonte primaria è la glicolisi anaerobica. Sebbene la mobilizzazione ed il ritmo di produzione di energia dagli acidi grassi siano lenti, l'ossidazione completa di una molecola di acido grasso è altamente esoergonica.

Disordini della glicogenolisi e della glicolisi, perciò, causeranno sintomi muscolari durante le prime fasi dell'esercizio o durante brevi esercizi; al contrario, i difetti del metabolismo lipidico causano problemi muscolari durante l'esercizio prolungato quando il contributo dei grassi come fonte energetica diventa preminente.

I difetti ereditari del metabolismo del glicogeno e degli acidi grassi determinano due quadri clinici principali:

- disfunzione muscolare acuta, reversibile e ricorrente che si manifesta con intolleranza all'esercizio, mialgie e crampi, spesso culminante in una distruzione muscolare (rabdomiolisi) con mioglobinuria;
- ipostenia stabile, spesso progressiva, talora simulante un processo distrofico, infiammatorio o anche neuropatico.

Tali disturbi si verificano tipicamente nella tarda infanzia e nell'età adulta, mentre neonati e bambini

Tabella 19. Cause di paralisi periodiche secondarie.

Malattie	**con iperkaliemia**	**con ipokaliemia**
Endocrine	• M. di Addison • Ipoaldosteronismo e iporeninemia • Pseudoipoaldosteronismo tipo II	• Iperaldosteronismo (primario/secondario) • M. di Cushing • Iperreninismo • Deficienza di 17α-idrossilasi • Iperinsulinemia
Renali	• Insufficienza renale cronica	• Acidosi tubulare distale tIpo 1 e 2 • S. di Bartter • S. di Liddle (pseudoaldosteronismo) • S. di Gitelman
Gastro-intestinali		• Diarrea e vomito marcati • Ileostomia • Uterosigmoidostomia • Adenoma villoso
Farmaci/Tossine	• Carico di potassio • Uso di diuretici risparmiatori di K^+ • ACE inibitori a dosaggio elevato	• Abuso cronico di liquirizia • Abuso di lassativi • Diuretici K^+-depletori • Tossicità da anfotericina B • Avvelenamento da sali solubili di bario • Esposizione a toluene • Cocaina • Alcoolismo

Tabella 20. Aspetti comparativi fra le caratteristiche genetiche, molecolari e cliniche delle principali canalopatie muscolari.

Forme	**MCD**	**MCR**	**PMC**	**PAM**	**iperPP**	**ipoPP1**	**ipoPP2**	**ATS**	**TPP**	MH	SJS	PP X-linked
Ereditarietà	AD	AR	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AR	AD
Locus	7q34	7q34	17q23.3	17q23.3	17q23.3	1q32.1	17q23-q25	17q24.3	1q32.1 17p11.2	19q13.2 7q21.11 1q32.1	1p36.12	Xp22.3
Gene	*CLCN1*	*CLCN1*	*SCN4A*	*SCN4A*	*SCN4A*	*CACNA1S*	*SCN4A*	*KCNJ2*	*CACNA1S* *KCNJ18*	*RYR1* (70%) *CACNA2D1* *CACNA1S*	*HSPG2*	?
Canale/ proteina	ClC-1	ClC-1	$Na_v1.4$	$Na_v1.4$	$Na_v1.4$	$Ca_V1.1$	$Na_v1.4$	$K_{ir}1.2$	$Ca_V1.1$ $K_{ir}2.6$	RyR1 Ca_v 1.1 DHPR (α2-δ) / (α1)	perlecano-2	?
Disfunzione	↓ gCl^-	↓ gCl^-	↑ gNa^+	↑ gNa^+	↑ gNa^+	↑ gCa^{2+}	↑ gNa^+	↓ gCl^-	↑ gCa^{2+} ↓ gCl^-	↑↑↑ gCa^{2+}ret. sarc.	? ↑ gNa^+	?
Esordio aa.	0-12	4-12	< 10	< 10	< 10	10-20	20-35	2 - 18	20 - 40	infantile>adulto	0-3	0.5 - 8
Paralisi	assente	transitoria	2-24 ore	assente	1/2 - 4 ore	2 - 24 ore	ore	1 - 36 h	ore - giorni	15'-h		24 h, 1 anno
Ipostenia	–	+	+	–	+ → +++	+++ permanente	+++	++	+ → ++	n.v.	+++	+ → +++
Miotonia	++ *warm-up*	+++ *warm-up*	variabile ↑ esercizio	variabile	↑ esercizio	± rara (palpebre)	± rara (palpebre)	–	–	trisma, rigidità ipertermia >39.5°C tachipnea/iper-capnia/ acidosi,tachicardia	–	–
Ipertrofia	presente	presente	presente	presente	presente	–	–	–	–	rabdomiolisi	presente	–
Carico di K^+	–	–	paralisi	paralisi	paralisi	paralisi	paralisi	paralisi	paralisi	n.v.	n.v.	–
Fattori scatenanti	stress freddo	–	↓ K^+, digiuno freddo	↑ K^+	attività → riposo freddo, digiuno	attività → riposo carboidrati	attività → riposo	↑ K^+	attività → riposo carboidrati	anestetici volatili suxa- decametonio	–	m. virale
Freddo	+	=	↑ paralisi	–	± ↑ paralisi	± ↑ paralisi	± ↑ paralisi	–	± ↑ paralisi	n.v.		–
Esami	CK =/+	CK +	CK =/+	CK +	CK =/+	CK =/+	CK =/+	CK =/+	CK =/+	K/CK/mioglobina +++ mioglobinuria+++	CK =/+	CK =/+
Farmaci	AAD Ia-Ib	AAD Ia-Ib	mexiletina	AAD Ib HCl tiazide diamox	HCl tiazide diamox o diclorfenamide	K^+ p.o./ i.v. diamox o diclorfenamide	HCl tiazide mexiletina	?	β-bloccanti anti-tiroidei	dantrolene raffreddamento aumento diuresi	AAD vari Ia-Ib	?

AAD= farmaci antiaritmici di classe Ia-Ib; ATS= sindrome di Andersen-Tawil; MCD= miotonia congenita dominante (Thomsen); MCR miotonia congenita recessiva (Becker); MH= ipertemia maligna; PAM: miotonia aggravata da potassio; PMC= paramiotonia congenita; PP= paralisi periodica (iperPP= iperpotassiemica; ipoPP1= ipopotassiemica tipo 1; ipoPP2= ipopotassiemica tipo 2; TPP= tireotossica; X-*linked*= legata al cromosoma X; SJS= Schwartz–Jampel**;** *g*= conduttanza; n.v.: non valutabile: ret. sarc:= reticolo sarcoplasmatico.

presentano gravi disturbi multisistemici con episodi di ipoglicemia, encefalopatia e morte improvvisa.

MIOPATIE DA ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

C. Bruno

I difetti del metabolismo del glicogeno possono interessare il muscolo scheletrico isolatamente od in associazione con altri tessuti ed includono difetti enzimatici della glicogenolisi non lisosomiale, della glicogenolisi lisosomiale, della glicolisi e della glicogenosintesi. Tutti gli enzimi coinvolti sono presenti nel citosol, ad eccezione della α-glucosidasi localizzata nei lisosomi (Fig. 7).

Fino ad oggi sono state descritte 14 malattie da accumulo di glicogeno (di cui solo 3 negli ultimi 30 anni) definite "glicogenosi", anche se in realtà non tutte comportano un accumulo di glicogeno nei tessuti.

Le glicogenosi sono affezioni assai rare. Basti pensare che la più comune di esse, la malattia di McArdle, ha una prevalenza pari a circa 1:100.000, e sono geneticamente trasmesse con modalità autosomica recessiva, ad eccezione delle deficienze da fosfogliceratochinasi e fosforilasi b chinasi, caratterizzate da ereditarietà recessiva legata al cromosoma X.

Le glicogenosi colpiscono soprattutto fegato e muscolo scheletrico, singolarmente o congiuntamente. Le glicogenosi tipo I (deficienza di glucosio-6-fosfatasi) e tipo VI (deficienza di fosforilasi epatica) causano esclusivamente sofferenza epatica e non saranno quindi descritte. Le glicogenosi tipo V (deficienza di fosforilasi), tipo II (deficienza di α-glicosidasi lisosomiale), tipo VII (deficienza di fosfofruttochinasi), tipo X (deficienza di fosfogliceratomutasi) e tipo XI (deficienza di lattato deidrogenasi) determinano quasi esclusivamente una miopatia, mentre le forme restanti comportano una variabile compromissione epatica e muscolare.

Le varie glicogenosi si suddividono in forme con prevalenza di *sintomi deficitari dinamici*, indotti dall'esercizio e forme con prevalenza di *sintomi deficitari statici*, con ipostenia a riposo ed ipotrofia muscolare, stabili o progressive.

La loro descrizione si baserà, per quanto possibile, sulle tappe della vie glicogenolitica e glicolitica piuttosto che sulla numerazione storica delle glicogenosi. Le principali caratteristiche cliniche e morfologiche delle glicogenosi muscolari sono riportate nella Tab. 21.

Glicogenosi con sintomi indotti dall'esercizio

In queste forme si sviluppano sintomi precoci da intolleranza l'esercizio, costituiti da crampi e mialgie, che possono evolvere in rabdomiolisi, mioglobinuria ed insufficienza renale. L'intensità dell'esercizio necessaria per la loro comparsa varia in funzione dell'entità dell'attività enzimatica residua: nella malattia di McArdle o con deficienza di fosfofruttochinasi, ad esempio, la quasi totale assenza di attività enzimatica si traduce in un'intolleranza all'esercizio molto più grave rispetto a tutte le altre glicogenosi.

Deficienza di fosforilasi b chinasi (glicogenosi tipo VIII) – La fosforilasi b chinasi (PhK) catalizza la conversione di miofosforilasi dalla forma inattiva a quella attiva, facilitando così la glicogenolisi muscolare. La PhK è composta da quattro differenti subunità codificate da geni diversi, α e β (regolatrici), γ (catalitica) e δ (simile alla calmodulina). In passato si è creata una certa confusione sui fenotipi associati a deficienza di PhK: sono stati descritti quattro differenti fenotipi clinici sulla base dell'interessamento d'organo (fegato, muscolo, fegato e muscolo, cuore) e del tipo di ereditarietà. Recentemente è apparso chiaro che la miopatia nella glicogenosi tipo VIII è causata da mutazioni del gene *PHKA1*, codificante per la α-subunità della PhK, ereditata con tratto recessivo o legata al cromosoma X. Tale miopatia, descritta in circa 20 casi, è caratterizzata da intolleranza all'esercizio con mialgia, crampi e/o debolezza a carico dei muscoli utilizzati ed in meno del 50% dei casi, anche da episodi di mioglobinuria. L'esordio avviene generalmente durante l'età infantile o adolescenziale. Nella maggior parte dei soggetti la CKemia è aumentata in misura variabile; l'EMG può risultare normale o mostrare alterazioni miogene non specifiche. La biopsia muscolare può essere normale o evidenziare accumuli subsarcolemmali di glicogeno, mentre l'attività enzimatica della PhK su omogenato muscolare risulta assente o marcatamente ridotta.

Una particolarità di questa forma è la normalità del lattato e dell'ammoniemia in risposta al test dell'esercizio dell'avambraccio, probabilmente spiegabile con l'attivazione di miofosforilasi durante l'esercizio a sforzo massimale.

Deficienza di miofosforilasi (malattia di McArdle, glicogenosi tipo V) – Descritta per la prima volta da McArdle nel 1951, è il più comune disordine del metabolismo glucidico con prevalenza di 1:1.000.000 circa, causato da deficienza di miofosforilasi (Mommaerts et al., 1959) per mutazioni del gene codificante *PYGM* (11q13.1) (Lebo et al., 1984). Da allora sono state individuate più di 80 mutazioni responsabili, di cui la più comune, nella popolazione caucasica (peraltro più frequente nel nord dell'Europa, meno in Italia), è costituita da una mutazione nonsenso nell'esone 1 (R50X), la cui identificazione mediante un semplice prelievo di sangue rende possibile la diagnosi evitando l'esecuzione della biopsia muscolare. Pressoché tutte le mutazioni individuate comportano una grave alterazione enzi-

matica con blocco totale del catabolismo del glicogeno muscolare; in rari casi, tuttavia, si verificano mutazioni che consentono una certa attività miofosforilasica per cui i soggetti, pur manifestando crampi muscolari e mioglobinuria, hanno una capacità di attività fisica maggiore rispetto alla forma classica.

La sintomatologia esordisce solitamente nel periodo adolescenziale in seguito ad attività fisica aerobica intensa e breve (ad es. il sollevamento di un oggetto pesante) o aerobica meno intensa ma più prolungata (ad es. salire le scale). Nel 50% circa dei casi si verificano episodi di mioglobinuria, con rischio di insufficienza renale acuta, e dopo i 40 anni il 30% dei soggetti presenta un'ipostenia stabile, prevalente nei settori prossimali degli arti superiori.

L'attività fisica viene interrotta precocemente dalle mialgie e dai crampi ma può essere ripresa dopo un breve riposo successivo all'insorgenza dei sintomi. Tale fenomeno (o *"second-wind"*), riferito spontaneamente da circa tre quarti dei malati, è riferibile ad una migliorata disponibilità di glucosio extra-muscolare e di acidi grassi.

La CKemia è invariabilmente elevata; il test dell'esercizio all'avambraccio rivela un normale aumento dell'ammoniemia senza significativo aumento dell'acido lattico. L'EMG risulta solitamente nella norma.

La biopsia muscolare dimostra dimensioni variabili delle miofibre, presenza di miofibre necrotiche ed in rigenerazione variamente disperse ed abnorme accumulo di glicogeno nelle aree subsarcolemmali e intermiofibrillari; l'istoenzimatica ed il dosaggio biochimico confermano una marcata riduzione o assenza dell'attività miofosforilasica.

Diversi trattamenti tra cui il *transfer* gene, integrazioni con aminoacidi a catena ramificata, creatina, vit. B6 o dieta ad alto contenuto proteico sono risultati inefficaci. Fondamentale è informare il malato della sua condizione e della necessità di effettuare un lento riscaldamento muscolare per ottenere i vantaggi della risposta *second-wind*.

Deficienza di fosfofruttochinasi (malattia di Tarui, glicogenosi tipo VII) – La fosfofruttochinasi (PFK) è un enzima ritmo-limitante della glicolisi che catalizza la conversione ATPasi dipendente di fruttoso-6 fosfato a 1,6-disfosfato. La PFK ha una struttura tetramerica costituita da tre distinte subunità, muscolare (M), epatica (L) e piastrinica (P), variamente espresse in differenti tessuti. Il gene *PFK-M* codificante la subunità M, inizialmente attribuito al cromosoma 1q32, è stato successivamente riassegnato al cromosoma 12q13.

I sintomi riflettono l'inattivazione della PFK muscolare e la parziale inattivazione di quella eritrocitaria, ma le cause biochimiche e molecolari dell'eterogeneità clinica non sono state ancora chiarite. Intolleranza all'esercizio, mialgie, contratture, effetto benefico del riposo sono

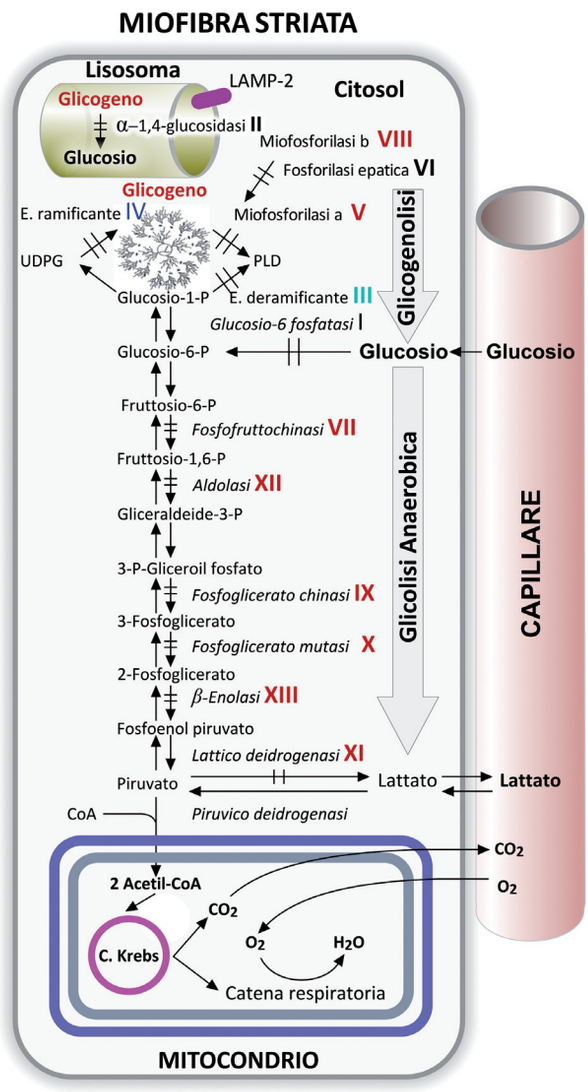


Fig. 7. Rappresentazione schematica del metabolismo del glicogeno e della glicolisi anaerobica. I numeri romani si riferiscono all'enzima deficitario nelle varie glicogenosi, in nero per quelle senza compromissione muscolare, in rosso con sintomatologia *dinamica* (sotto sforzo), in blu con sintomatologia *statica*. LAMP-2: *Lysosomal-associated membrane protein* 2 (CD107b); PLD: *Phosphorylase Limit Dextrin* (test per l'enzima deramificante); UDPG: UDP-Glucosio.

aspetti clinici assai simili a quelli della malattia di McArdle ma nella malattia di Tarui il fenomeno del *warm-up* (miglioramento dopo esercizio) e l'incidenza di mioglobinuria sono minori. Alcuni malati presentano inoltre ittero da anemia emolitica e artrite gottosa.

Sono state descritte presentazioni cliniche atipiche che includono una forma con debolezza muscolare costante ad esordio tardivo ed una forma miopatica grave e spesso letale talvolta associata ad encefalomiopatia ad esordio infantile.

La CKemia è solitamente aumentata; frequente il riscontro di anemia con reticolocitosi, iperuricemia, aumento della bilirubinemia. Il test dell'esercizio dell'avambraccio rivela un normale aumento della produzione di ammonio ma un modesto aumento di acido lattico. L'EMG evidenzia un quadro miogeno aspecifico, e la biopsia accumuli sub-sarcolemmali ed intermiofibrillari di glicogeno. Una specifica reazione per la fosfofruttochinasi permette la diagnosi istochimica che può essere confermata tramite dosaggio dell'enzima su omogenato muscolare.

Tabella 21. Caratteristiche cliniche e morfologiche delle glicogenosi muscolari (GDS).

Malattia	***Gene, Locus***	**Enzima deficitario**	**Aspetti clinici**	Altri sintomi	CK a riposo	**Biopsia**
GDS II *(m. di Pompe)*	*GAA*, 17q25.3	α-1,4-glucosidasi acida	*Infanzia:* ipotonia, ipostenia diffuse *Adolescenza/adulto:* ipostenia progressiva, insufficienza respiratoria	epatomegalia, cardiopatia, macroglossia	normale-lievemente aumentata	miopatia vacuolare, materiale PAS+ digeribile dalla diastasi
GDS III *(m. di Cori-Forbes)*	*AGL*, 1p21.2	deramificante: amilo-α-1,6 glucosidasi, 4-α glucanotransferasi	*Infanzia:* ipotonia, ipostenia *Adulto:* ipostenia prossimale o distale, spasticità, demenza, incontinenza	epatomegalia, cardiopatia, ipoglicemia	aumentata	materiale PAS+, digeribile dalla diastasi subsarcolemmale e fra le miofibrille
GDS IV *(m. di Andersen)*	*GBE1*, 3p12.2	ramificante: amilo-α-(1→4)-(1→6)-transglucosidasi	*Congenita:* ipotonia grave *Infanzia:* ipotonia grave, ipostenia progressiva *Adulto:* ipostenia prossimale/APBD	insufficienza epatica, cardiopatia	variabilmente aumentata	materiale PAS+, parzialmente digeribile dalla diastasi
GDS V *(m. di McArdle)*	*PYGM*, 11q13.1	Miofosforilasi	*Infanzia:* rara ipostenia *Adolescenza/età adulta:* intolleranza all'esercizio, mialgie, crampi, mioglobinuria		aumentata	depositi di glicogeno subsarcolemmali e intermiofibrillari
GDS VII *(m. di Tarui)*	*PFK-M*, 12q13.11	Fosfofruttochinasi	intolleranza all'esercizio, mialgie, crampi, mioglobinuria	anemia emolitica, ittero, artrite	aumentata	depositi di glicogeno subsarcolemmali
GDS VIII	*PHKA1*, Xq13.1	Fosforilasi chinasi	intolleranza all'esercizio, mialgie, crampi, mioglobinuria	epatopatia, cardiopatia	variabilmente aumentata	normale o depositi subsarcolemmali di glicogeno
GDS IX	*PGK*, Xq21.1	Fosfoglicerato chinasi	intolleranza all'esercizio, mialgie, crampi, mioglobinuria	anemia emolitica, epilessia, RM	variabilmente aumentata	depositi di glicogeno diffusi
GDS X	*PGAM2*, 7p13	Fosfoglicerato mutasi	mialgie, crampi, mioglobinuria		aumentata	normale o depositi di glicogeno diffusi
GDS XI	*LDHA*, 11p15.1	Lattico deidrogenasi	intolleranza all'esercizio, mialgie, crampi, mioglobinuria	acroeritema	variabilmente aumentata	alterazioni miogene aspecifiche
GDS XII	*ALDOA*, 16p11.2	Aldolasi	intolleranza all'esercizio, debolezza	anemia emolitica	normale	miofibre di calibro variabile
GDS XIII	*ENO3*, 17p13.2	β-Enolasi	intolleranza all'esercizio, debolezza		normale	miofibre di calibro variabile
GDS XIV	*PGM1*, 1p31.3	fosfoglucomutasi 1	crampi durante esercizio mioglobinuria		normale (aumentata dopo esercizio)	deposito di glicogeno subsarcolemmale

APBD: *adult polyglucosan body disease*

I soggetti con deficienza di PFK durante l'esercizio utilizzano come substrato energetico gli acidi grassi liberi: ne consegue una maggiore intolleranza all'esercizio sotto carico di glucosio (i.v, p.o.), che riduce il livello ematico di acidi grassi liberi. Questo comportamento rappresenta l'esatto opposto del fenomeno *second-wind.*

Deficienza di aldolasi A (glicogenosi tipo XII) – L'aldolasi A, una delle tre isoforme di aldolasi (gene *ALDOA,* 16p11.2), nella via glicolitica converte il futtosio-1,6 fosfato a diidroassiacetone fosfato e gliceraldeide-3 fosfato.

Dei quattro portatori finora descritti di deficit di aldolasi A, solo due presentavano sintomi muscolari con episodi ipostenia ed intolleranza all'esercizio scatenati da episodi febbrili unitamente a deficit motorio prossimale stabile: in essi la CK serica era aumentata e la biopsia muscolare dimostrava una marcata riduzione dell'attività aldolasica con accumulo elettromicroscopico di glicogeno.

Deficienza di fosfogliceratochinasi (glicogenosi tipo IX) – La fosfogliceratochinasi (PGK) catalizza il trasferimento di acilfosfato da 1,3-difosfoglicerato con la formazione di 3-fosfoglicerato e ATP nello stadio terminale della glicolisi; la PGK è codificata dal gene *PGK* (Xq13.1).

Il quadro clinico più comune esordisce nell'infanzia con grave anemia emolitica, crisi epilettiche e ritardo mentale.

Solo in una decina di portatori è stata descritta una miopatia caratterizzata da sintomi indistinguibili da quelli di altri difetti parziali glicolitici (intolleranza ad un breve ma intenso esercizio, mioglobinuria da sforzo, crampi); è stata anche segnalata una condizione di ipostenia progressiva prossimale. Non è disponibile alcun trattamento specifico.

Deficienza di fosfoglicerato mutasi (glicogenosi tipo X) – La fosfoglicerato mutasi (PGAM) catalizza l'interconversione di 2- e 3-fosfoglicerato; la PGAM è un enzima dimerico con due subunità, muscolare e cerebrale. La deficienza di fosfoglicerato mutasi è dovuta a mutazioni del gene *PGAM2* (7p13).

La sintomatologia (poco più di una decina i soggetti descritti, tra cui alcuni italiani) è solo muscolare, con esordio nella adolescenza o nella prima età adulta, consistente in intolleranza all'esercizio breve ed intenso, con comparsa di crampi ed episodi di mioglobinuria.

La CKemia è lievemente aumentata, il test dell'esercizio all'avambraccio e l'EMG nella norma. La biopsia dimostra una aumento di glicogeno ed il dosaggio biochimico una marcata riduzione dell'attività della PGAM (< 10% della norma). Il dantrolene riesce ad alleviare i crampi indotti dall'esercizio ma il suo impiego routinario non è raccomandato.

Deficienza di β-enolasi (glicogenosi tipo XIII) – L'enolasi catalizza l'interconversione di 2-fosfoglicerato e fosfoenol piruvato; il gene *ENO3* (17p13.2) codifica per la β-subunità dell'enzima.

La deficienza di β-enolasi muscolare è stata descritta in un solo soggetto che a partire dall'età adulta aveva iniziato a presentare mialgie indotte dall'esercizio senza evidenti crampi ed episodi di mioglobinuria: la CKemia era episodicamente aumentata senza alcun aumento di acido lattico nel test di ischemia all'avambraccio.

La biopsia muscolare rivelava accumulo di glicogeno e deficit immunochimico selettivo di β-enolasi.

Deficienza di lattico deidrogenasi muscolare (glicogenosi tipo XI) – La lattico deidrogenasi (LDH), enzima di interconversione fra piruvato ↔ lattato, è costituita da 5 isoenzimi ciascuno composto da diverse combinazioni di due subunità, M e H.

Solamente mutazioni del gene *LDHA* (11p15.1), codificante per la subunità muscolare M, sono associate ad una patologia muscolare.

La sintomatologia è analoga a quella da deficienza di PGAM (intolleranza all'esercizio, crampi ed episodi di mioglobinuria), ma comprende anche un rash cutaneo eritematoso che insorge tipicamente durante l'estate.

Ripetuti episodi di mioglobinuria possono condurre ad insufficienza renale cronica.

La gravidanza può complicarsi per rigidità uterina nello stadio iniziale del parto, richiedendo taglio cesareo.

La CKemia è aumentata. La LDH serica, nella norma a riposo, può marcatamente aumentare durante gli attacchi di rabdomiolisi. Al test dell'esercizio dell'avambraccio il lattato non aumenta, ma i livelli di piruvato aumentano nettamente per la mancanza di attività LDH, confermata dall'analisi biochimica sul tessuto bioptico. L'EMG non dimostra alterazioni significative.

Deficienza di fosfoglucomutasi (glicogenosi tipo XIV) – Causata da alterazione del gene *PGM1* (1p31.3), ne è stato descritto un solo caso che aveva presentato due episodi di rabdomiolisi dopo sforzo con contemporaneo aumento della CKemia e dell'ammoniemia, ed in cui la biopsia muscolare dimostrava un accumulo subsarcolemmale e sarcoplasmico di glicogeno (Stojkovic et al., 2009).

Glicogenosi associate ad ipostenia ed ipotrofia

Deficienza di α-glucosidasi o maltasi acida (m. di Pompe, glicogenosi tipo II) – L'α-glucosidasi acida è un enzima lisosomiale che catalizza l'idrolisi dei legami α-1,4 e α-1,6 nel glicogeno; la deficienza di α-glucosidasi risulta in un accumulo intralisosomiale di glicogeno, normalmente degradato a glucosio. L'α-

glucosidasi è codificata dal gene *GAA* (17q25.3), le cui mutazioni (*missense*, *nonsense* e *frame-shif*t) sono responsabili della malattia; le mutazioni conosciute sono più di 250, di queste la più comune è la c.32–13T >G, presente nel 75 % dei casi.

L'esatta funzione dell'α-glucosidasi non è nota e non è del tutto chiaro come la deficienza di α-glucosidasi determini una disfunzione muscolare.

La patogenesi può dipendere da: 1) accumulo di glicogeno intracellulare con danno di importanti organelli citoplasmatici; 2) accumulo di glicogeno intralisosomiale con liberazione di catepsine ed altre proteasi che degradano le miofibrille ed altre importanti proteine muscolari; 3) effetti su metabolismi intermedi.

La malattia di Pompe può presentarsi in tre forme principali: 1) forma infantile, grave e precoce, 2) forma giovanile o adolescenziale e 3) forma ad esordio nell'età adulta. L'incidenza della forma infantile varia da 1:31.000 a 1:138.000, quella delle forme ad esordio tardivo è circa di 1:53.000.

La forma infantile esordisce nei primi mesi di vita ed è caratterizzata da ipostenia e ipotonia diffuse, cardiomegalia ed epatomegalia da lieve a moderata e, spesso, macroglossia. L'ipostenia e la cardiomiopatia sono progressive; turbe disfagiche e ventilatorie sono comuni. La malattia è invariabilmente fatale entro il secondo anno di vita per insufficienza cardiorespiratoria.

La forma giovanile si manifesta solitamente nella prima decade con ritardo dello sviluppo motorio ed ipostenia lentamente progressiva prevalente nei distretti prossimale degli arti.

Spesso coesistono ipertrofia dei polpacci, andatura anserina, lordosi lombare e positività alla manovra di Gowers, che possono indurre alla diagnosi errata di una distrofia muscolare di Duchenne o dei cingoli.

A differenza dalla forma infantile, cardiomegalia, epatomegalia e macroglossia sono rare, ma i muscoli respiratori sono altrettato colpiti, portando all'exitus nella seconda o terza decade di vita.

La forma adulta solitamente si manifesta nella terza o quarta decade (ma può esordire anche a settant'anni) con un'ipostenia diffusa più marcata nei settori prossimali degli arti, come nella polimiosite o nelle distrofie dei cingoli. Talvolta la distribuzione del deficit è scapoloperoneale ed occasionalmente asimmetrica. Epatomegalia e cardiomegalia sono rare, a differenza del coinvolgimento della muscolatura respiratoria, considerando che il 16-33% dei soggetti presenta sintomi da insufficienza ventilatoria (dispnea, risvegli notturni, cefalee del mattino, eccessiva sonnolenza diurna).

La CKemia, modestamente aumentata nella forma infantile, può rimanere nella norma nelle forme ad esordio più tardivo. L'attività α-glucosidasica può essere analizzata nel muscolo, nei leucociti, nelle colture di fibroblasti e nelle urine. La riduzione dell'attività α-glucosidasica correla generalmente con la gravità della miopatia, essendo maggiore nella forma infantile, minore nelle altre forme, e la sua valutazione è oggi preferenzialmente effettuata fluorometricamente su spot ematici.

La biopsia muscolare dimostra la presenza di una miopatia vacuolare con accumulo di glicogeno intralisosomiale e citoplasmatico fino a 10 volte la norma, più marcato nella forma infantile.

In particolare, la natura lisosomiale dei vacuoli è dimostrata dalla presenza di materiale PAS+ digeribile dalla diastasi, dotato di attività fosfatasica acida.

TC e RM dimostrano negli stadi iniziali della malattia un precoce e grave interessamento dei muscoli grande adduttore e semimembranoso e negli stadi successivi, anche un'infiltrazione grassa del capo lungo del bicipite femorale, del semitendinoso e dei muscoli anteriori della coscia, con risparmio dei muscoli sartorio, retto femorale e gracile.

L'EMG evidenzia un quadro miogeno, con potenziali di unità motoria di ampiezza e durata ridotte associati ad abbondante attività spontanea, anche sotto forma di attività pseudomiotonica.

Negli ultimi anni il trattamento con terapia enzimatica sostitutiva (α-glucosidasi umana ricombinante, dose raccomandata 20 mg/kg ogni due settimane) ha drammaticamente migliorato la prognosi soprattutto nella forma infantile, agendo non solo sulla forza muscolare ma anche sulla funzione cardiaca; la terapia dev'essere iniziata quanto più precocemente possibile.

Deficienza di enzima deramificante (m. di Cori-Forbes, glicogenosi tipo III) – L'enzima deramificante catalizza separatamente due attività enzimatiche coinvolte nella produzione di glucosio a partire dal glicogeno, rispettivamente: 1) oligo-1,4 → 1,4-glucanotransferasica e 2) amilo-1,6-glucosidasica.

Il deficit di una delle due, causato da mutazioni del gene *AGL* (1p21.2), comporta miopatie a differente espressione fenotipica.

Si conoscono due forme principali e due meno comuni. Nella forma IIIa (85% dei casi), l'attività dell'enzima deramificante è deficiente sia nel muscolo che nel fegato, nella forma IIIb (15% dei casi) solo nel fegato.

In rari casi una sola delle due attività deramificanti è deficitaria: l'attività glicosidasica nella forma IIIb e quella transferasica nella forma IIIc. Di fatto una condizione di miopatia è presente solo nella forma IIIb. La base molecolare del diverso coinvolgimento tissutale e la patogenesi non sono chiare.

L'esordio del deficit muscolare può avvenire nell'infanzia o nell'adolescenza ma di solito non prima della terza o quarta decade.

Il 50% dei casi presenta grave atrofia ed ipostenia dei muscoli distali, particolarmente dei muscoli peronei e del polpaccio, che possono indurre a diagnosi errate di malattia motoneuronale o di neuropatia periferica.

In alcuni soggetti, fra l'altro, coesiste una polineuropatia mista e si può anche sviluppare una cardiomiopatia con insufficienza respiratoria ingravescente. Le mialgie, l'intolleranza all'esercizio ed i crampi sono rari.

La CKemia è aumentata da 2 a 20 volte. L'analisi biochimica su muscolo, fibroblasti e linfociti può dimostrare la deficienza dell'enzima deramificante. Il test dell'esercizio dell'avambraccio rivela aumento normale di ammonio ma non di lattato. L'EMG dimostra un quadro sovrapponibile a quello osservato nella deficienza di maltasi acida.

La biopsia muscolare evidenzia numerosi vacuoli localizzati sotto il sarcolemma e tra le miofibrille, contenenti materiale PAS+, digeribile dalla diastasi ma privo di attività fosfatasica acida, ultrastrutturalmente corrispondente a granuli di glicogeno liberi, anziché intralisosomiali come accade nella deficienza di maltasi acida. Il trattamento è puramente sintomatico e si basa sulla prevenzione dell'ipoglicemia.

Deficienza di enzima ramificante (m. di Andersen, glicogenosi tipo IV) – L'enzima ramificante umano è un enzima monomerico codificato dal gene *GBE1* (3p12.2).

Differenti mutazioni nel gene GBE sono state ritrovate in soggetti fenotipicamente eterogenei, esistendo diverse forme di deficienza dell'enzima ramificante.

La forma più comune è quella classica, nota come malattia di Andersen, che si presenta nell'infanzia con una progressiva disfunzione epatica che nella maggioranza dei casi porta all'exitus all'età di 4-5 anni ed è caratterizzata da epatomegalia, splenomegalia e deficit di sviluppo, spesso di entità tale da oscurare un concomitante quadro miopatico con atrofia, ipostenia, ipotonia, iporeflessia profonda e contratture.

La forma congenita è caratterizzata da grave ipotonia neonatale, interessamento neuronale, cardiomiopatia e decesso nei primi mesi di vita.

La forma ad esordio adolescenziale, documentata solo negli ebrei Ashkenazi, comporta prevalentemente una cardiomiopatia.

La forma adulta (*Adult polyglucosan body disease*) è caratterizzata invece da una progressiva sofferenza motoneuronale (superiore ed inferiore), disturbi sensitivi, atassia cerebellare, vescica neurogena e frequente demenza, e richiede diagnosi differenziale nei confronti di una patologia motoneuronale primitiva.

Nei soggetti con miopatia la CKemia è variamente aumentata, l'EMG dimostra caratteristiche miopatiche e la prova da sforzo risulta normale. La biopsia muscolare evidenzia accumuli di materiale PAS+ solo parzialmente digerito dalla diastasi.

L'indagine ultrastrutturale, accanto a normali granuli di glicogeno, rivela depositi di materiale filamentoso e finemente granulare simile all'amilopectina (*glucosan bodies*) nella cute, fegato, cuore e SNC.

Il trattamento è puramente sintomatico. Nei casi con interessamento epatico può essere utilizzato con successo il trapianto epatico.

Deficienza di aldolasi A (glicogenosi tipo XII) – L'aldolasi A, una delle tre isoforme di aldolasi, codificata da *ALDOA* (16p.11.2), converte fruttosio 1,6-difosfato a diidrossiacetone fosfato e gliceraldeide 3-fosfato nella via glicolitica.

La deficienza di aldolasi A è stata riportata in un solo caso (un bambino di 4 anni affetto sia da ipostenia prossimale con atrofia permanente, sia da episodi deficitari con intolleranza all'esercizio scatenati da febbre).

La CKemia risultava aumentata; l'esame bioptico ultrastrutturale rivelava accumulo di glicogeno, l'analisi biochimica una marcata riduzione dell'attività aldolasica.

MIOPATIE DA ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO

Gli acidi grassi liberi (FFA), in particolare quelli a catena lunga (LCFA), costituiscono la maggior sorgente di materiale energetico per il muscolo durante il riposo, per mantenere il tono muscolare e le attività metaboliche di base, durante periodi di esercizio prolungato moderatamente intenso ed anche in risposta a stress fisiologici o patologici (digiuno, freddo, infezioni).

I FFA sono catabolizzati nella matrice mitocondriale attraverso il ciclo della β−ossidazione con produzione di ATP (Fig. 8).

I FFA a corta e media catena entrano facilmente per diffusione nelle cellule e nei mitocondri nella cui matrice sono convertiti in esteri di acil-CoA per azione della acil-CoA-sintetasi.

Al contrario, gli LCFA, sorgenti più ricche di ATP, richiedono specifici meccanismi di trasporto attivo attraverso le membrane mitocondriali esterna ed interna.

Inizialmente gli LCFA si combinano con il coenzima A sulla membrana mitocondriale esterna in una reazione catalizzata dall'acil-CoA-sintetasi originando catene di acil-CoA che, raggiunta una certa lunghezza, richiedono un legame con carnitina – mediato dalla carnitina palmitoiltransferasi 1 (CPT1) presente sul versante citoplasmatico della membrana mitocondriale esterna – per riuscire ad attraversarla. Il complesso acil-carnitina a lunga catena è a sua volta trasportato attraverso la membrana mitocondriale interna dalla carnitina palmitoiltransferasi 2 (CPT2) presente sulla sua faccia interna. A questo punto, il complesso acil-carnitina a lunga catena, una volta all'interno della matrice mitocondriale si scinde in carnitina, che viene trasportata in direzione opposta dalla carnitina/

acilcarnitina translocasi (CACT) per ritornare disponibile come *shuttle* per successivi trasporti, e in acil-CoA, che subisce β-ossidazione e produce l'acetil-CoA necessario al ciclo di Krebs per generare ATP.

La β-ossidazione dei FAA nei mitocondri procede attraverso ripetuti cicli di quattro reazioni enzimatiche sequenziali. La prima consiste nella deidrogenazione dell'acil-CoA a 2-enoil-CoA ed è catalizzata da acil-CoA deidrogenasi a differente lunghezza di catena (molto lunga, lunga, media e corta). Nella seconda reazione la enoil-CoA idratasi catalizza la formazione di derivati del 3-idrossil-CoA; nella terza si formano esteri di 3-keto-acil-CoA che vengono nella quarta reazione convertiti a acetil-CoA e acil-CoA con due atomi di carbonio di meno rispetto allo *step* iniziale.

Ciascun ciclo della β–ossidazione produce una mole di nicotinamide adenina dinucleotide ridotta (NADH) e flavina adenina dinucleotide (FADH).

Mentre la NADH cede i suoi elettroni al complesso I della catena respiratoria, la FADH cede i propri al co-enzima Q attraverso una flavoproteina trasportatrice di elettroni (ETF) ed una specifica flavoproteina ferro-sulfurea ad attività deidrogenasica (ETFDH).

I difetti enzimatici di queste vie comportano un insieme di disturbi eterogenei: in alcuni casi è compromesso solo il muscolo, mentre in altri sono colpiti differenti sistemi o tessuti, specialmente cuore e fegato; in altri ancora, infine, il muscolo non è colpito o è compromesso molto lievemente.

I difetti che causano compromissione muscolare includono le deficienze di carnitina, CPT1, CPT2 e CACT e di proteina mitocondriale trifunzionale (MTP, enzima dotato di triplice attività enoil-CoA idratasica, 3-idrossiacil-CoA deidrogenasica e 3-ketoacil-CoA tiolasica) e si manifestano con ipostenia e mioglobinuria.

Le manifestazioni cliniche variano da quadri prevalentemente miopatici, acuti o cronici, a gravi alterazioni metaboliche sistemiche. L'interessamento muscolare può esprimersi con due principali quadri clinici:

- miopatia cronica con ipostenia e ipotonia muscolare progressiva (35% dei casi): ad esempio, deficienza primaria di carnitina (PCD) e deficienza di CACT;
- disfunzione muscolare acuta, ricorrente, reversibile con intolleranza all'esercizio e rabdomiolisi con mioglobinuria (65% dei casi), ad esempio: deficienze di CPT2, MFP, acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD). I due quadri possono coesistere, ad esempio, deficienze di MTP e VLCAD.

Anche se i disturbi della β-ossidazione dei FAA sono talvolta chiamate "miopatie da accumulo di lipidi", non sempre l'accumulo è dimostrabile, essendo più frequente nei disturbi da deficit di carnitina o dei suoi sistemi di trasporto e nei difetti iniziali della via della β-ossidazione.

A causa dell'importanza dell'ossidazione dei LCFA nel cuore, oltreché nel muscolo scheletrico, l'occorrenza di cardiomiopatia (tipicamente ipertrofica e talora dilatativa) è piuttosto frequente nei difetti di ossidazione dei LCFA mentre è rara nei in quelli riguardanti i FA a media e corta catena.

Al contrario, i difetti di ossidazione dei FA a media e corta catena comportano solitamente crisii ipoglicemiche non chetotiche e l'insorgenza di un'encefalo-epatopatia che conduce a coma e morte se non è prontamente trattata.

Con l'eccezione della deficienza di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD), che nelle popolazioni caucasiche nord-europee ha una frequenza relativamente alta (1:13.000–1:30.000), questi disturbi non sono comuni e la prevalenza è ignota per molti di loro. I geni sedi delle mutazioni responsabili sono codificati dal genoma nucleare ed i disturbi sono tutti autosomici recessivi.

La valutazione dei soggetti con sospetti disturbi dell'ossidazione dei FA si avvale di analisi biochimiche, biopsia muscolare e studio molecolare. I dati biochimici sono più affidabili qualora siano stati ottenuti durante episodi di crisi catabolica prima di una somministrazione di glucosio o di digiuno post esercizio.

A parte gli esami bioumorali di routine (CK, glucosio, ammonio, bicarbonati, chetoni, aminotransferasi, elettroliti, creatinina e mioglobina) le analisi di scelta sono costituite dal dosaggio plasmatico di carnitina, acilcarnitina e FA, e dal dosaggio sulle urine degli acidi organici e dell'acilcarnitina. La diagnosi è confermata dalla documentazione del deficit enzimatico tissutale specifico.

La biopsia muscolare, da effettuarsi sempre dopo le indagini biochimiche, spesso non è informativa. L'analisi molecolare è effettuabile nella quasi totalità dei disturbi ed è la metodica diagnostica confermativa più affidabile.

La descrizione dei diversi disturbi del metabolismo lipidico segue, per quanto possibile, la via del trasporto e dell'ossidazione dei FFA.

Deficienza sistemica primaria di carnitina (SPCD) – La SPCD è il più comune disturbo del metabolismo lipidico (prevalenza 1:1:20.000-1:70.000 sui nati vivi), è trasmessa con modalità autosomica recessiva e si presenta sotto due forme cliniche che in alcune famiglie possono coesistere. La L-carnitina (β-idrossi-γ-N-trimetilamino-butirrato) è necessaria per il trasporto attivo dei LCFA *(long chain fatty acids)* dal citoplasma alla matrice mitocondriale ed è fornita ai tessuti attraverso la dieta e a seguito di sintesi endogena.

La SPCD è causata da mutazioni *frameshift,* nonsense e *missense* del gene SLC22A5 (5q33.1), codificante per OCTN2, tra-sportatore di carnitina Na+-dipendente ad

alta affinità: quelle responsabili di prematuri stop-codon possono causare assenza di attività di OCTN2, mentre mutazioni missense si associano ad una sua residua attività. Deficit di OCTN2 comportano accumulo citoplasmatico di LCFA e conseguentemente di trigliceridi sotto forma di gocce lipidiche e riduzione di produzione di ATP.

Forma infantile. È la forma più grave, che si manifesta nei primi due anni di vita con episodi ricorrenti acuti di encefalopatia ipoglicemica non chetotica, difficoltà di alimentazione, irritabilità, letargia ed epatomegalia, causati da stress, digiuno e malattie infiammatorie comuni. Nel 50% dei soggetti coesistono ipotonia e ipostenia muscolari, cardiopatia ingravescente fino all'insufficienza cardiaca e occasionale anemia.

Forma giovanile-adulta. Esordisce nell'adolescenza e si manifesta con una miopatia da accumulo di lipidi che determina abnorme affaticamento, ridotta resistenza allo sforzo, ipostenia e atrofia prossimali progressive e anche rabdomiolisi, associata a una cardiomiopatia dilatativa lentamente progressiva con aritmie, insufficienza respiratoria e rischio di morte cardiaca improvvisa. Esistono peraltro segnalazioni di casi adulti asintomatici.

Diagnosi. Si basa su indagini bioumorali, elettrofisiologici, bioptici e genetico-molecolari.

La Ckemia è normale nel 50% dei casi della forma miopatica ma può aumentare fino a 15 volte la norma.

L'analisi su plasma e urine non evidenzia un profilo anormale di acilcarnitina o un'aciduria dicarbossilica come in altri di-sturbi dell'ossidazione degli acidi grassi.

A digiuno si possono sviluppare ipoglicemia senza iperchetonuria, acidosi, iperCKemia e aumento delle transaminasi. L'EMG dimostra un quadro miopatico.

La biopsia muscolare dimostra variabilità della dimensione delle miofibre con maggior compromissione del tipo 1, a preva-lente metabolismo ossidativo e ab-

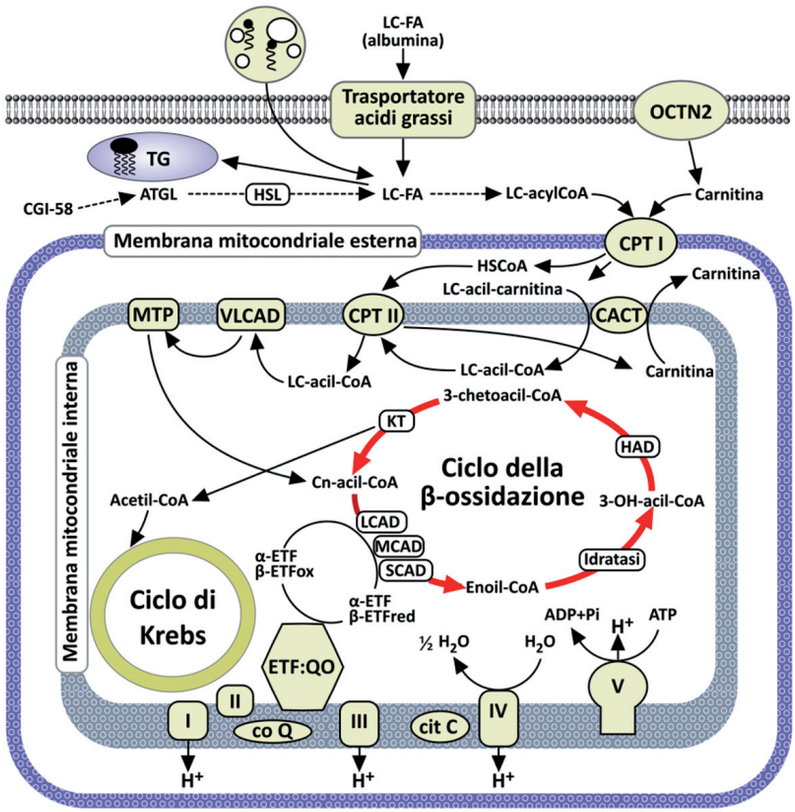


Fig. 8. Rappresentazione schematica della β-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi ACADSD, ACADM, ACADL, ACADVL: acil-CoA deidrogenasi a catena corta, media, lunga, molto lunga. ATGL: adiposo trigliceride lipasi; ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; CACT: carnitina/acilcarnitina translocasi; CGI-58: *comparative gene identification*-58; CoA: coenzima A; HSCoA: coenzima A solfuro (ridotto); CoQ: coenzima Q; CPT1: carnitina-palmitoil transferasi 1; CPT2: carnitina-palmitoil transferasi 2; ETF: flavoproteina per il trasporto di elettroni; ETFDH: *Electron Transfer Flavoprotein Dehydrogenase;* HAD: L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi; HSL: lipasi sensitiva ad ormoni; LC-FA: acidi grassi a catena lunga; MTP: proteina mitocondriale trifunzionale; OCTN2: trasportatore di carnitina Na^+-dipendente; VLDL: lipoproteina a densità molto bassa; I: II: III: IV: V: complessi della catena respiratoria (modificata da Bruno e DiMauro, 2008).

norme accumulo di lipidi nelle regioni subsarcolemmali e intermiofibrillari.

I livelli muscolari di carnitina sono drammaticamente diminuiti (<2-4% del normale), in contrasto a quanto si osserva nella deficienza di carnitina secondaria a varie altre patologie (ad es. difetti della catena respiratoria, aciduria organica, alcune en-docrinopatie, distrofie muscolari, insufficienza renale ed epatica, malnutrizione, da farmaci ad azione miotossica). Anche la creatininemia è diminuita, marcatamente nella PCD e solo modestamente nelle forme secondarie. La conferma diagnostica deriva dalla valutazione della captazione di carnitina su colture di fibroblasti o dall'analisi molecolare.

Terapia. Si basa sull'integrazione ad vitam di L-carnitina (100-400 mg/kg p.o. x3/die), molto efficace se iniziata tempesti-vamente. L'uso dei fibrati quali agonisti PPAR-α attivanti l'espressione di OCTN2 è ancora in fase di studio.

Deficienza di carnitina-palmitoil transferasi (CPT) – Il sistema CPT è composto da due distinte acil transferasi: CPT1 e CPT2, rispettivamente sulla membrana esterna ed interna del mitocondrio, in cui il deficit di CPT1 non si associa a interessamento cardiomuscolare ma si manifesta nei bambini con encefalopatia ed ipoglicemia ipochetotica.

Deficienza di CPT2. Causata da mutazioni del gene *CPT2* (1p32.3), compromette il trasporto di acilcarnitina attraverso la membrana interna mitocondriale; anche se sono state documentate circa 60 mutazioni, una mutazione "comune" (p.Ser113Leu) è stata riscontrata in circa il 90% dei casi con deficienza muscolare di CPT2.

Infatti, tre diversi fenotipi clinici sono associati con deficienza di CPT2: 1) una forma miopatica benigna ad esordio giovanile-adulto, sempre associate a mutazioni che comportano solo una perdita parziale di CPT2; 2) una forma infantile con interessamento epato-cardiaco, rischiosa per la vita e 3) una forma letale neonatale con anomalie di sviluppo.

La forma muscolare esordisce tipicamente nella seconda/terza decade con dolore muscolare e mioglobinuria da sforzo; il digiuno prolungato e le infezioni sono possibili fattori scatenanti. A differenza dei soggetti con difetti della glicolisi, i soggetti con CPT2 non mostrano né una ridotta tolleranza all'esercizio intenso ma breve, né il fenomeno *second wind*.

I segni di sofferenza epatica e cardiaca sono rari; non è mai stata segnalata ipoglicemia da digiuno. La forma muscolare, una delle cause maggiori di mioglobinuria ricorrente ereditaria, è benigna e ad evoluzione favorevole se è adeguatamente controllata l'insufficienza renale, possibile nei casi con mioglobinuria > 1000 ng/ml.

Durante gli episodi acuti di rabdomiolisi la mioglobinuria supera 200 ng/ml, e la CKemia, di base solitamente normale, aumenta da 20 a 400 volte, mentre nel digiuno prolungato o dopo lieve esercizio aumenta da 2 a 20 volte ma impiega 8-10 settimane per tornare alla norma. Glicemia, chetonemia, chetonuria, livelli muscolare e serico di carnitina sono solitamente normali. Il test dell'esercizio all'avambraccio è normale, a differenza dei disturbi da accumulo di glicogeno, anch'essi responsabili di mioglobinuria indotta da esercizio. L'EMG non è informativo e la biopsia muscolare, nella maggioranza dei casi, risulta normale.

La diagnosi definitiva su basa sulla dimostrazione del deficit enzimatico nel muscolo e, più semplicemente, nei leucociti. Una dieta ricca di carboidrati, a basso contenuto di grassi a catena lunga, con pasti regolari e frequenti può prevenire gli episodi di rabdomiolisi; da evitarsi sono i fattori scatenanti conosciuti (esercizio sostenuto prolungato, freddo, digiuno).

Deficienza di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga – La deficienza di acil-coA deidrogenasi a catena molto lunga (ACADVL), causata da mutazioni del gene *ACADVL* (17p13.1), è clinicamente eterogenea e compromette la capacità di metabolizzare gli FA a catena molto lunga.

Più comunemente si manifesta con una cardiomiopatia ad esordio nell'adolescenza, episodi ricorrenti di ipoglicemia ipochetonica ed aciduria dicarbossilica con elevata mortalità (50-70%). Esistono anche una forma più lieve, con ipoglicemia ipochetonica ed aciduria dicarbossilica ma con minimo interessamento cardiaco e bassa mortalità, ed una più rara forma miopatica caratterizzata da rabdomiolisi e mioglobinuria da esercizio, con mialgie più gravi ed episodi di ipoglicemia più frequenti rispetto alla forma simile da deficienza di CPT2.

Nella forma muscolare, durante gli attacchi la CKemia aumenta 20-200 volte la norma, senza comparsa di ipoglicemia ipochetonica ed aciduria dicarbossilica.

È documentabile un aumento plasmatico di acido tetradecanoico congruo con difetto di β-ossidazione degli acidi grassi a catena lunga. La ridotta attività di ACADVL è documentabile nei fibroblasti. La biopsia muscolare non è informativa, mentre l'EMG dimostra alterazioni miogene.

Il trattamento preventivo si basa su una dieta ricca di carboidrati a basso contenuto di LCFA condotta in modo da evitare periodi di digiuno.

Deficienza di proteina mitocondriale trifunzionale – La proteina mitocondriale trifunzionale (MTP), che è attiva sui derivati a catena lunga, si compone di quattro subunità α codificate dal gene *HADHA* (2p23.3), dotate di attività enoil-CoA idratasi (LCEH) e 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a (LCHAD), e da quattro subunità β codificate dal gene *HADHB* (2p23.3), dotate di un'unica attività 3-ketoacil-CoA tiolasi (LCKT).

La deficienza di MTP si manifesta con due fenotipi clinici, il primo dovuto a deficienza della sola LCHAD,

il secondo a deficienza di tutte le tre attività (LCEH, LCHAD, LCKT).

La deficienza di LCHAD (85% di tutti casi) è un disturbo relativamente comune (1: 50.000 nati vivi nel nord Europa); l'esordio avviene solitamente nell'infanzia o nella prima adolescenza con un'encefalopatia ipoglicemica (con o senza grave interessamento epatico) ed una cardiomiopatia che nei soggetti che sopravvivono tende a risolversi con adeguate misure dietetiche.

Più tardivamente possono manifestarsi episodi di rabdomiolisi parossistica e mioglobinuria, retinite pigmentosa progressiva e neuropatia periferica.

Il quadro clinico della deficienza di tutte e tre le attività enzimatiche è simile ma più grave; in tutti i casi si osserva l'escrezione urinaria di acidi C6-C14 3-idrossidicarbossilici. Il trattamento si basa su una dieta ricca di carboidrati ed a basso contenuto di LCFA, condotta in modo da evitare periodi di digiuno.

Deficienza di acil-CoA deidrogenasi a catena media (ACADM) – È causata da mutazioni del gene *ACADM* (1p31.1), ed è la più comune deficienza di acil-CoA negli USA, UK e nord Europa, ma a differenza dei difetti del metabolismo degli acidi grassi a catena lunga, è raramente associata ad interessamento muscolare e cardiaco.

Il quadro clinico è caratterizzato da sonnolenza, vomito, ipoglicemia, coma con infiltrazione grassa del fegato ed aciduria dicarbossilica. Una lieve miopatia può riscontrarsi nei soggetti che sopravvivono; molto raramente la malattia può esordire nell'età adulta con rabdomiolisi indotta da esercizio. Il trattamento si basa su una dieta ricca di carboidrati ed a basso contenuto di grassi con pasti ravvicinati per evitare il digiuno.

Deficienza di acil-Coenzima A deidrogenasi a catena corta (ACADSD) – È causata da mutazioni del gene del gene *ACADSD* (12q24.31). I soggetti con deficienza di ACADSD possono presentare nell'infanzia o più tardivamente un'intolleranza all'esercizio, mialgie o progressiva ipostenia prossimale; sono stati anche riportati ipostenia facciale, ptosi e oftalmoplegia esterna progressiva, insufficienza respiratoria e cardiomiopatia. L'aciduria dicarbossilica non è rilevante. Non esiste trattamento specifico.

Deficienza multipla di acil-CoA deidrogenasi – È causata da difetti presenti nelle due subunità della flavoproteina trasportatrice di elettroni (ETFA, ETFB) e nella sua deidrogenasi ETFDH, nota anche come ETF-ubiquinone ossidoreduttasi (ETF:QO). I rispettivi geni (*ETFA, ETFB, ETFDH*) si trovano sui cromosomi 15q24.2-q24.3; 19q13.41; 4q32.1. Nel processo della β-ossidazione degli acidi grassi nella matrice mitocondriale, gli elettroni ad alta energia prodotti da diverse acil-CoA deidrogenasi sono trasferiti alla catena respiratoria attraverso le due subunità di ETF connesse sulla membrana mitocondriale interna al complesso ETFDH-ubiquinone.

Poiché un difetto di ETF o ETFDH può teoricamente interessare tutte le acil-CoA deidrogenasi coinvolte della β-ossidazione degli acidi grassi, questa malattia è stata denominata MADD (*Multiple Acyl-coA Dehydrogenase Deficiency*). Anche se parte della trattatistica indica questa forma come responsiva alla vitamina B2 (*RR-MADD, Riboflavin-Responsive MADD*), non tutti i casi lo sono: recenti dati limitano questa caratteristica ai casi dovuti a mutazioni di *ETFDH*.

La MADD si manifesta con due principali fenotipi clinici, infantile e giovanile (o a esordio tardivo). La forma infantile è caratterizzata da ipoglicemia non chetotica, epatomegalia, acidosi metabolica, ipotonia, exitus precoce; possono essere presenti anomalie congenite tra cui dismorfismi facciali e cisti renali.

La forma giovanile è caratterizzata da una progressiva miopatia prossimale spesso associata a epatomegalia, encefalopatia, letargia episodica, vomito, ipoglicemia; in entrambe le forme è stata riportata cardiomiopatia. Le mutazioni di *ETFA* e *ETFB* tendono ad essere associate con la forma neonatale, quelle di *ETFDH* con la forma giovanile.

La MADD è anche chiamata *aciduria glutarica tipo II* per la presenza di un complesso pattern di escrezione di acidi organici comprendenti non solo acido glutarico, ma anche gli acidi lattico, etilmalonico, butirrico, isobutirrico, 2-metilbutirrico, isovalerico. L'aciduria organica nelle forme giovanili è spesso intermittente ed evidente solo nel corso di malattie o stress catabolici.

La CKemia è spesso modestamente aumentata, soprattutto in corso di scompenso metabolico. La biopsia muscolare documenta un anomalo accumulo di lipidi.

La somministrazione orale di riboflavina (100-400 mg/p.o./dìe) comporta nei casi responsivi un rapido miglioramento dell'ipostenia e dell'atrofia con scomparsa dei segni di accumulo lipidico alla biopsia.

Malattie da accumulo di lipidi neutri (NLSD) – Sono rare malattie causate da mutazioni del gene *PNPLA2* (11p15.5) codificante per una adiposo trigliceride lipasi (ATGL), o del gene *ABHD5* (3p21.33) codificante per una proteina con attività esterasi-lipasi-tioesterasica ed idrolasica.

Le NLSD sono caratterizzate da deposizione sistemica di trigliceridi in diversi organi/tessuti tra cui cute, muscolo, fegato, SNC, leucociti. Le manifestazioni cliniche sono quindi polimorfe ed includono miopatia, epatomegalia, turbe oftalmologiche (cataratta, nistagmo, strabismo), ipoacusia neurosensoriale, ritardo, bassa statura, microcefalia, interessamento intestinale.

Le NLSD comprendono due forme distinte: la malattia da accumulo di lipidi neutri con miopatia senza ittiosi (NLSDM) causata da mutazioni di *PNPLA2* e la malattia da accumulo di lipidi neutri con ittiosi (NLSDI)

dovuta a mutazioni di *ABHD5* (o *CGI-58*), nota anche come *sindrome di Chanarin–Dorfman*.

Nella prima la miopatia è prossimo-distale lentamente progressiva con cardiomiopatia nel 50% dei casi, nella seconda, caratterizzata da eritroderma ittiosiforme non bolloso, la miopatia è più lieve, manca la cardiomiopatia mentre sono solitamente presenti difetti neurosensoriali e ritardo mentale.

In entrambe le forme di NLSD si osserva un accumulo di lipidi nei leucociti. La biopsia muscolare dimostra un aumento del numero e delle dimensioni delle gocciole lipidiche anche nel periodo presintomatico; inoltre, a differenza della PCD e della MADD, le miofibre presentano notevole variabilità di dimensioni e contengono numerosi vacuoli orlati. Non è stato ancora segnalato alcun trattamento specifico efficace.

MIOPATIE DA ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLE PURINE

I disordini del metabolismo delle purine causano comunemente sindromi iperuricemiche (gotta e sindrome di Lesch-Nyhan) e quadri da immunodeficienza. L'unico disturbo del metabolismo dei nucleotidi che interessa il muscolo è rappresentato dal deficit di AMP-deaminasi muscolare (mioadenilato deaminasi).

Deficienza di mioadenilato deaminasi (MMDD) – È causata da mutazioni di *AMPD1* (1p13.2) che codifica per l'omonimo enzima che scinde l'AMP in inosina monofosfato e NH3+, specie durante l'esercizio aerobico per rimpiazzare l'ATP consumato.

Esordisce nell'adolescenza-media età con intolleranza all'esercizio, mialgie, fatica, mioglobinuria e Ckemia lievemente aumentata. L'EMG risulta nella norma.

La diagnosi è suggerita dall'assenza di produzione di ammonio con normale incremento del lattato alla prova da sforzo ed è confermata dall'assenza della colorazione istoenzimatica specifica su tessuto muscolare bioptico, dallo studio biochimico dell'attività enzimatica su omogenato muscolare e dallo studio molecolare del gene *AMPD1*.

MIOPATIE MITOCONDRIALI

Le miopatie mitocondriali (MM) costituiscono un ampio gruppo, clinicamente e geneticamente eterogeneo, di disturbi muscolari ereditari dovuti ad un'alterazione primaria della via finale comune di produzione di energia, rappresentata dalla fosforilazione ossidativa o catena respiratoria, a sede mitocondriale.

In particolare, mutazioni genetiche interessanti la catena respiratoria possono causare 1) un disturbo "puro", confinato ad un organo o ad un tessuto, 2) un disturbo combinato del sistema nervoso e del muscolo scheletrico (encefalomiopatie) e 3), un disturbo multisistemico che combina una patologia neuromuscolare con una patologia di un organo extranervoso.

I mitocondri sono organelli citoplasmatici, con doppia membrana, verosimilmente originati 1.5 bilioni di anni fa da un'associazione simbiotica tra una cellula eucariota glicolitica ed un batterio ossidativo.

Il nome mitocondrio deriva dal greco μιτός (filamento) e χοδρός (granulo) con riferimento all'aspetto che queste strutture presentano durante la spermatogenesi (Benda, 1898). I mitocondri sono ubiquitari nelle cellule eucariote e sono essenziali per la sopravvivenza: la loro funzione primaria è quella di supportare la respirazione aerobica e di fornire substrati energetici (ATP) per le vie metaboliche intracellulari e, in secondo luogo, giocano un ruolo importante nel *signalling* cellulare, in particolare per l'apoptosi.

Il DNA mitocondriale (mtDNA) è composto da un DNA circolare a doppia elica di 16.5 Kb. Non ci sono introni, in alcune regioni si sovrappongono geni mitocondriali contigui e c'è un solo *promoter*. Il codice genetico per la traduzione dei geni mitocondriali differisce dal codice universale che governa la traduzione dei geni codificati dal nucleo. Il mtDNA codifica per 2 RNA ribosomiali (rRNA), 22 RNA di trasferimento (tRNA) e 13 RNA messaggeri (mRNA). I 13 mRNA sono tradotti in 13 subunità polipeptidiche coinvolte nella catena respiratoria. È importante notare che le 13 proteine codificate dal genoma mitocondriale rappresentano meno del 5% delle proteine mitocondriali.

Pertanto, la maggior parte delle proteine mitocondriali è codificata dal DNA nucleare (nDNA), tradotta nel citoplasma e poi trasportata nei mitocondri. In altri termini, nonostante che i geni mitocondriali codifichino solo per il fabbisogno dei mitocondri stessi, per il funzionamento della catena respiratoria è necessario l'apporto del genoma nucleare che codifica gran parte delle proteine mitocondriali. La catena respiratoria è quindi sotto il controllo di due distinti sistemi genetici: il genoma nucleare ed il genoma mitocondriale.

La catena respiratoria è composta da 5 complessi multienzimatici multieteromerici (complessi I–V) quattro dei quali (I, III, IV e V), situati nella membrana interna del mitocondrio, contenenti polipeptidi codificati sia da nDNA che da mtDNA, mentre il complesso II è unicamente codificato da geni nucleari. Nel dettaglio:

1. il complesso I (NADH-ubiquinone ossidoreduttasi), composto da 7 subunità codificate dal mtDNA ed

almeno altre 39 subunità codificate dal nDNA, accetta elettroni da substrati legati al NADH e li dona all'ubiquinone (coenzima Q10), realizzando l'ossidazione del NADH a sua volta derivato dall'ossidazione di acidi grassi, piruvato e aminoacidi;
2. il complesso II (succinato-ubiquinone ossidoreduttasi), composto da 4 subunità, tutte codificate da geni nucleari, catalizza l'ossidazione di succinato a fumarato e apporta elettroni dai substrati legati a FADH2 al pool di ubiquinone della catena respiratoria;
3. il complesso III (ubiquinone-citocromo c ossidoreduttasi), composto da 11 subunità di cui solo una (citocromo b) è codificato dal genoma mitocondriale, catalizza il trasferimento di elettroni dall'ubiquinone al citocromo c;
4. il complesso IV (citocromo c ossidasi, COX), composto da 13 subunità, di cui 3 codificate dal mtDNA e 10 dal nDNA, catalizza la riduzione di ossigeno molecolare da citocromo c ridotto;
5. il complesso V (ATP sintetasi), composto da 16 subunità, di cui due codificate dal mtDNA.

In sintesi, i mitocondri sono responsabili della conversione di carboidrati, lipidi e proteine in energia per le cellule. Gli acidi grassi son convertiti in molecole di acetil-CoA, gli aminoacidi in piruvato, i carboidrati sono metabolizzati a piruvato nel citoplasma per essere poi trasportati ai mitocondri ed essere anch'essi convertito in acetil-CoA. L'acetil-CoA entra, infine, nel ciclo di Krebs da cui si generano elettroni che sono poi traghettati nella catena respiratoria e processati attraverso i complessi I-V per generare energia (ATP).

Il genoma mitocondriale è ereditato per via materna: solo la madre trasmette il mtDNA del suo oocita ai figli (maschi e femmine) e solo le figlie lo trasmettono alla successiva generazione; il mtDNA paterno non contribuisce all'ereditarietà mitocondriale malgrado alcuni mitocondri dello sperma penetrino l'uovo.

Anche i disturbi ad ereditarietà X-*linked* (ad es., le distrofinopatie, vedi) vengono ereditati dalla madre, ma in questo caso i maschi sono in genere più colpiti delle femmine mentre nei disturbi mitocondriali maschi e femmine sono colpiti in egual misura.

In ogni cellula del corpo umano sono presenti numerosi mitocondri; in ogni mitocondrio vi sono numerose copie di mtDNA (condizione denominata *poliploidia*). Al momento della divisione cellulare, i mitocondri ed il loro genoma sono distribuiti casualmente alle cellule figlie. Il termine *omoplasia normale* indica la condizione in cui il genotipo mitocondriale di un soggetto è composto da una singolo tipo normale di mtDNA.

All'omoplasia normale si contrappone l'*omoplasia mutante*, quando le cellule ricevono solo genoma mutante (condizione, peraltro, assai rara). Tuttavia, l'intrinseca propensione a mutare in maniera casuale può determinare una condizione transitoria nota come *eteroplasmia*, in cui i genomi selvaggio (*wild-type*) e mutante di mtDNA coesistono all'interno della cellula: a causa dello stato di eteroplasmia, i due genomi durante la mitosi sono stocasticamente distribuiti alla cellule figlie.

Questo fenomeno può spiegare il drastico cambio nel carico mutazionale osservato nelle differenti generazioni di famiglie con mtDNA eteroplasmico e l'aumento della variabilità delle presentazioni fenotipiche.

L'espressione fenotipica dipende dal rapporto, all'interno della cellula, tra mitocondri mutanti e normali.

La segregazione meiotica e mitotica del mtDNA e lla poliploidia determinano un "effetto soglia" che detta l'espressione fenotipica. Per una data mutazione eteroplasmica, solo quando le copie di gene mutato si accumulano sopra una certa soglia l'effetto deleterio della mutazione non sarà più compensato dal coesistente mtDNA normale e si esprimerà fenotipicamente come una disfunzione cellulare che conduce alla malattia. Infatti, i mitocondri mutati possono utilizzare mRNA e tRNA di contigui mitocondri normali in un processo chiamato complementazione: in tal modo può esservi anche in mitocondri con grandi delezioni un certo grado di normale traslazione di proteine codificate dal mtDNA

La notevole eterogeneità clinica e genetica dei disturbi mitocondriali deriva da diversi fattori: differente *pattern* di segregazione dei mitocondri mutanti, distribuzione tissutale, grado di eteroplasmia, natura della mutazione (cioè, l'intrinseca patogenicità), il gene specificamente colpito, il carico mutazionale ed il fabbisogno di ciascun organo o sistema di energia mitocondriale.

In generale, i sistemi visivo e uditivo, il SNC ed il SNP, il cuore, il muscolo scheletrico, il pancreas endocrino, il rene ed il fegato sono in ordine gli organi più sensibili ad un deficit della fosforilazione ossidativa.

Poiché la richiesta di energia da parte del SNC è continua, piccole variazioni di produzione energetica possono portare a gravi manifestazioni cliniche. Il muscolo, al contrario, a riposo ha una bassa richiesta che però aumenta drasticamente con l'esercizio, a spiegazione dell'intolleranza allo sforzo che molti soggetti presentano.

Poiché più del 95% delle proteine mitocondriali sono codificate da geni nucleari, va ricordato che disturbi mitocondriali possono essere ereditati anche con modalità autosomica dominante (ad es., alcune forme di PEO, *Progressive External Ophthalmoplegia*), autosomica recessiva (ad es., MNGIE, *Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy*), ed anche X-*linked* (ad es., alcune forme di sindrome di Leigh).

La presenza di mutazioni del mtDNA non sempre comporta la modalità ereditaria materna: la sindrome

di Kearns–Sayre (KSS), pur essendo associata a grandi delezioni del mtDNA, è una forma sporadica.

La sporadicità si spiega con il fatto che tali delezioni rappresentano nuove mutazioni all'interno delle cellule somatiche piuttosto che germinali; inoltre l'eventuale delezione di mtDNA all'interno dell'oocita è destinata ad autolimitarsi determinando la mancata funzionalità dell'oocita stesso e, nel caso questo venga fertilizzato, l'incapacità di raggiungere un normale sviluppo embrionario.

Inoltre, vi può essere una marcata eterogeneità genetica, anche in caso di sindromi clinicamente ben definite. Così, ad esempio, la PEO può essere associata a multiple delezioni del mtDNA, mutazioni puntiformi in vari geni per tRNA mitocondriale o non essere associata a mutazioni del DNA mitocondriale.

D'altra parte una specifica mutazione può comportare fenotipi clinici eterogenei: ad esempio mutazioni puntiformi di tRNALeu mitocondriale possono causare MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*), PEO, encefalomiopatia, o miopatia generalizzata con intolleranza all'esercizio.

Le manifestazioni cliniche dei disturbi mitocondriali sono estremamente eterogenee a causa della complessità biochimica e genetica dei mitocondri stessi. Si possono osservare infatti quadri da lesione di singoli tessuti o strutture, come il nervo ottico nella neuropatia ottica ereditaria di Leber, o la coclea nella sordità non sindromica ereditata per via materna, o da lesioni diffuse di uno o più tessuti, come accade nelle miopatie, encefalomiopatie, cardiopatie o complesse sindromi multisistemiche, che possono esordire dall'età neonatale a quella adulta.

I soggetti adulti di solito presentano segni di miopatia associata a variabile interessamento del SNC (atassia, perdita di udito, crisi epilettiche, retinite pigmentosa e, più raramente, disturbi del movimento; alcuni malati denunciano solo ipostenia e/o atrofia muscolare con intolleranza all'esercizio.

In età pediatrica, i disturbi clinici più frequenti sono il ritardo psicomotorio grave, l'ipotonia generalizzata, l'acidosi lattica e l'insufficienza cardiorespiratoria.

La diagnosi di malattia mitocondriale deve essere considerata in tutti i bambini con regressione dello sviluppo del SNC o con segni e sintomi neurologici acuti o subacuti (encefalopatia, eventi *stroke-like*, epilessia) in associazione a disturbi di altri sistemi come disturbi visivi, compromissione sensoriale uditiva, alterazioni cardiovascolari o gastrointestinali.

D'altro canto va tenuto presente che disturbi congeniti della glicosilazione e deficit della GAMT (GuanidinoAcetato-N-metil Transferasi) possono presentarsi con malattia multisistemica che comporta anche deterioramento dello sviluppo neurologico. Il sospetto di un disturbo mitocondriale in età infantile deve essere basato non solo sui segni presenti all'esordio ma anche sulla consapevolezza che disturbi mitocondriali (bassa statura, perdita uditiva sensoriale, oftalmoplegia esterna progressiva, neuropatia assonale, diabete mellito, cardiomiopatia ipertrofica, acidosi tubulare renale) possono essere indipendentemente presenti nella popolazione.

Il carattere multisistemico delle miopatie mitocondriali rende indispensabile, al fine di escludere il coinvolgimento di più apparati, gli esami ematici ed urinari, una valutazione strumentale cardiologica, otoiatrica ed oculistica, l'EEG, i potenziali evocati, le neuroimmagini.

Per quanto riguarda il danno propriamente muscolare è necessario dosare la CKemia (che può risultare normale o lievemente aumentata), i livelli di lattato e piruvato che sono frequentemente aumentati, in particolare nel bambino e dopo sforzo; in molte forme il lattato risulta aumentato anche nel liquido cefalo-rachidiano. Alcuni disturbi mitocondriali (ad es., quelli da deplezione del mtDNA) possono associarsi a difetti tubulari renali caratterizzati da glicosuria, proteinuria e aminoaciduria.

Bassi livelli di carico di lavoro causano eccessivo aumento della frequenza cardiaca e del consumo di ossigeno; il grado di intolleranza all'esercizio correla direttamente con l'entità della compromissione della fosforilazione ossidativa del muscolo.

In caso di impossibilità ad effettuare una valutazione con il cicloergometro è utile effettuare il "test dell'esercizio all'avambraccio", in cui il soggetto apre e chiude la mano ogni 2 secondi per 3 minuti. Prima, durante e immediatamente dopo l'esercizio si misura il livello di lattato e l'ossigeno venoso: nei soggetti con intolleranza all'esercizio spesso si rileva un'eccessiva e prolungata produzione di lattato ed un aumento paradosso della saturazione di ossigeno.

L'EMG può risultare normale o mostrare MUP di basso voltaggio e breve durata che sono reclutati precocemente e, raramente, presenza di attività spontanea patologica (potenziali positivi e potenziali di fibrillazione) insieme ad aumento dell'attività di inserzione.

La SFEMG può evidenziare aumentata densità delle fibre o aumento del *jitter*; l'ENG è di solito nella norma, ma può risultare alterata quando la miopatia si associa ad una neuropatia assonale (ad es., assonale, ad es. nella neuropatia assonale della NARP (Neuropatia, Atassia e Retinite Pigmentosa) o demielinizzante della MNGE.

La RM encefalica e l'EEG sono tipicamente alterati nei malati con encefalopatie mitocondriali. La RM del muscolo scheletrico può rivelare alterazioni morfologiche che ricordano le distrofie muscolari. La spettroscopia RM permette l'analisi di ATP, creatina fosfato, fosfato inorganico e pH nel muscolo e nell'encefalo.

Diversi aspetti morfologici e biochimici contrassegnano molte di queste sindromi. L'aspetto morfologico più noto è forse la trasformazione di fibre muscolari disperse in "*ragged red fibres*" (RRFs), caratterizzate da accumulo di mitocondri anormali al di sotto della membrana sarcolemmale. Le RRFs sono evidenziabili sia con la colorazione modificata di Gomori che con le colorazioni al NADH e SDH con cui assumono peraltro un colore blu. All'interno di queste fibre possono trovarsi gocce di grasso in quantità maggiore del normale. Le RRFs possono essere assenti in alcune MM, specie in quelle associate a mutazioni del mtDNA.

Altro aspetto morfologico comune (ma non osservabile in tutte le forme) è la presenza di miofibre che si colorano negativamente alla reazione istochimica alla citocromo c ossidasi (COX). La reazione istoenzimatica per la COX evidenzia l'accumulo subsarcolemmale di mitocondri ed una sua riduzione è osservabile sia nelle RRFs che in miofibre normali. La variabilità della reazione COX (codificata dal mtDNA) in combinazione con l'intensa colorazione alla succinico deidrogenasi (SDH, codificata dal nDNA) è caratteristica dei disturbi da mutazione del mtDNA. La variabilità della reazione COX riflette la condizione di eteroplasmia.

La reazione COX non è sempre alterata nelle MM: alcuni soggetti con MELAS e, mutazioni puntiformi sia nei geni per la deidrogenasi-ubiquinone ossidoreduttasi (ND), sia nel citocromo b o con multiple delezioni del mtDNA causate da mutazioni del gene polimerasi gamma (*POLG)*, possono avere un reperto istoenzimatico normale, incluso quello relativo alla COX.

Può essere utile testare l'attività enzimatica mitocondriale nei campioni muscolari bioptici quando la *routine* istochimica muscolare non è stata informativa e permane il sospetto di miopatia mitocondriale. Più comunemente la misurazione dell'attività enzimatica di ciascun complesso della catena respiratoria è effettuata su tessuto muscolare congelato, anche se alcuni centri preferiscono utilizzare campioni bioptici freschi.

Se una MM è sospettata sulla base della storia clinica e dei dati di laboratorio, la biopsia muscolare può confermare la diagnosi.

La ricerca di mutazioni di mtDNA e dei geni nucleari deve essere guidata da fenotipo clinico, dati di laboratorio, istochimici e biochimici. In soggetti con sindromi cliniche classiche (ad es., MERRF, MELAS) si può procedere direttamente allo *screening* per le mutazioni più comunemente associate a questi disturbi. In alcuni disturbi, specie quelli dovuti a grandi delezioni di mtDNA, l'analisi genetica è meno sensibile dello studio istologico.

La reale incidenza e prevalenza dei disturbi mitocondriali non è ancora stata definita. Appare chiaro che i disturbi mitocondriali hanno prevalenza maggiore di altre miopatie ereditarie meglio conosciute come la distrofia di Duchenne e la distrofia miotonica. Sulla base di criteri clinici, biochimici e genetici la minima prevalenza alla nascita dei disturbi mitocondriali è attualmente stimata intorno a 1:20.000.

Una possibile classificazione delle miopatie mitocondriali è quella biochimica che si basa sul riconoscimento della fase di produzione aerobica di energia ove si situa l'errore primario, che, a grandi linee, può collocarsi nella fase di trasporto del substrato o in quella del suo utilizzo nel ciclo di Kreb o nella catena respiratoria. Peraltro, le alterazioni evidenziate lungo le vie metaboliche mitocondriali spesso risultano prive di specificità; per esempio, il difetto di un complesso o di un coenzima può essere comune a più forme cliniche senza ricoprire un ruolo causale, costituendo solo un epifenomeno aspecifico (Larsson e Oldfors, 2001).

La classificazione più moderna delle miopatie mitocondriali si fonda sulla genetica molecolare che nell'ultimo decennio ha fornito un contributo essenziale allo studio di queste miopatie, che possono essere inizialmente divise in due grandi gruppi:

1. MM da mutazioni del mtDNA:
   - delezioni parziali o duplicazioni o LSR (Large-Scale Rearrangements);
   - mutazioni puntiformi.
2. MM da mutazioni dei geni nucleari, trasmesse con ereditarietà mendeliana e caratterizzate da difetti biochimici dei complessi della catena respiratoria senza alterazioni del mtDNA.

Mentre le mutazioni LSR compaiono di solito *de novo*, quelle puntiformi sono in genere ereditate per via materna. Le mutazioni LSR includono parecchi geni e sono invariabilmente eteroplasmiche; al contrario, le mutazioni puntiformi possono essere eteroplasmiche e più raramente omoplasmiche. Le mutazioni del mtDNA sono più comuni ed hanno maggior probabilità di manifestarsi clinicamente rispetto alle mutazioni dei geni nucleari a causa della mancanza di introni e dei ridotti meccanismi di riparazione del mtDNA.

DISTURBI DA DELEZIONI PARZIALI O DUPLICAZIONI (LSR) DEL MTDNA

Sono le mutazioni più frequenti, di tipo eteroplasmico, e possono presentarsi come *singole delezioni o duplicazioni parziali.* Nella singola delezione parziale, la molecola del DNA, mancando di una porzione, può essere individuata come un singolo filamento indipendente, mentre nella duplicazione parziale la molecola con la delezione si unisce ad una molecola *wild-type*

con un rapporto di 1:1. Le grandi delezioni di solito interessano numerosi geni tRNA, compromettendo l'adeguatezza della traslazione delle proteine codificate dal mtDNA. Questi disturbi mitocondriali devono essere distinti dai disturbi da delezioni multiple (vedi Disturbi da mutazioni del nDNA). Le singole delezioni sono di solito sporadiche.

I principali fenotipi clinici associati a *large-scale rearrangements* del mtDNA sono tre:

1. *oftamoplegia esterna progressiva* (PEO) sporadica;
2. *sindrome di Kearns–Sayre* (KSS), multisistemica;
3. *sindrome di Pearson*, multisistemica con fenotipo clinico non neurologico, caratterizzato da anemia sideroblastica refrattaria, pancitopenia, insufficienza pancreatica esocrina, tubulopatie renali e morte nell'infanzia; chi sopravvive, peraltro, può sviluppare KKS.

Oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) – I soggetti con PEO presentano ptosi palpebrale e oftalmoparesi con o senza ipostenia agli arti, in assenza di retinopatia pigmentaria, blocchi di conduzione cardiaca, o manifestazioni sistemiche come le endocrinopatie (Fig. 9).

L'esordio è abitualmente in età giovanile, la ptosi risulta frequentemente asimmetrica, la diplopia è presente nel 40% circa dei casi. Come in altre miopatie mitocondriali, i soggetti affetti da PEO possono sviluppare ipoventilazione in concomitanza di infezioni o in risposta a farmaci sedativi o anestetici.

Se il quadro clinico è sostanzialmente semplice e scarsamente variabile, la PEO si presenta come un entità assai eterogenea dal punti di vista genetico essendo dovuta sia a mutazioni del mtDNA sia a mutazioni del nDNA.

Per quanto riguarda le mutazioni del mtDNA, in circa il 40-70% dei casi la PEO è dovuta a *large-scale rearrangements* del mtDNA sotto forma di singole delezioni parziali simili a quelle presenti nella KSS; si tratta di casi generalmente sporadici, in cui la PEO non è trasmessa alle generazioni successive e che probabilmente rappresentano l'espressione clinica parziale della KSS. Le mutazioni del mtDNA possono essere costituite anche da mutazioni puntiformi di diversi geni per tRNA mitocondriali (Leu, Ile, Asn, Trp) osservate in numerose famiglie con ereditarietà materna. Le PEO da mutazioni del nDNA sono descritte successivamente.

I livelli di CK e lattato serici e la concentrazione di lattato nel liquor possono essere normali o aumentati; la proteinorrachia può essere aumentata. L'EMG è di solito normale, ma i muscoli molto compromessi possono presentare alterazioni miogene. Il reperto bioptico muscolare è sovrapponibile a quello osservato nella KSS, con presenza di *ragged red fibers*. È stato riportato un miglioramento della funzionalità respiratoria in seguito a trattamento con vitamina E.

Sindrome di Kearns-Sayre (KSS) – Descritta nel 1958 come entità autonoma solitamente sporadica, è caratterizzata da:

1. oftalmoplegia esterna progressiva;
2. retinopatia pigmentosa;
3. esordio prima dei 20 anni di età;
4. uno dei seguenti disturbi addizionali: sintomi cerebellari, blocco di conduzione cardiaca, proteinorrachia > 1000 mg/L.

Altri segni includono bassa statura, ipostenia prossimale, sordità neurosensoriale, diabete mellito, ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, sviluppo puberale.

Analogamente a quanto accade nella PEO, il diabete mellito e la sordità possono precedere, anche di anni, la comparsa dei sintomi neuromuscolari. L'aumentata sensibilità a sedativi ed anestetici comporta infine il rischio di grave ipoventilazione.

La KSS è il fenotipo clinico più comune associato a singole delezioni *large-scale*, le cui dimensioni variano da 1.3 a 8.8 Kb; quella più frequentemente osservata (43% dei casi) ha una dimensione di 49 Kb.

Il livello serico di CK è tipicamente normale, mentre quelli di piruvato e lattato possono essere aumentati. La proteinorrachia è aumentata. L'ECG evidenzia difetti di conduzione, mentre l'ENG può documentare una riduzione d'ampiezza dei potenziali, espressione di un danno assonale periferico e l'EMG un reperto miogeno. La RM mostra alterazioni delle strutture profonde e della sostanza bianca encefalica.

La biopsia muscolare mostra invariabilmente la presenza di fibre rosse raggiate (RRFs): a differenza dalla MERRF e dalla MELAS, la variabilità delle RRFs alla reazione COX è modesta e la maggior parte delle RRFs non presenta reattività al COX.

Alcuni soggetti con KSS hanno mostrato miglioramento al cicloergometro quando trattati con creatina (0.08-0.35 g/kg/die). Può essere necessario l'utilizzo di *pacemaker*; va tenuto sempre presente il rischio di impiego di farmaci che deprimono il SNC.

DISTURBI DA MUTAZIONI PUNTIFORMI DEL MTDNA

Le mutazioni puntiformi del mtDNA, a differenza dei *large-scale rearrangements*, vengono ereditate solitamente per via materna. A causa dell'elevata frequenza mutazionale e della presenza di numerosi polimorfismi, non è facile la distinzione in mutazioni patogene e non patogene.

Le mutazioni che coinvolgono i geni tRNA per la sintesi delle proteine causano una ridotta disponibilità di

tRNA con possibile compromissione della sintesi globale di proteine mitocondriali; per contro, le mutazioni dei geni codificanti le proteine colpiscono specificatamente la funzione dei complessi della catena respiratoria.

Le mutazioni puntiformi del mtDNA possono essere omoplasmiche o eteroplasmicche. L'espressione clinica delle mutazioni omoplasmiche è spesso stereotipa e per lo più confinata ad un unico tessuto, come il nervo ottico nella neuropatia ottica di Leber (LHON), mentre le mutazioni eteroplasmiche si manifestano molto frequentemente con fenotipi clinici complessi, inclusi disturbi mutisistemici, e la loro gravità è di solito correlata con il carico mutazionale.

Encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo ictus (MELAS) – La MELAS è una encefalopatia mitocondriale caratterizzata da ipostenia, livelli di lattato aumentati nel siero e nel liquor ed episodi simil-ictali. Si deve a Pavlakis et al. (1984) la conclusione che la MELAS rappresenta un'entità autonoma distinta dalla KKS e dalla MERRF. La MELAS è una delle più frequenti malattie mitocondriali: in uno studio finlandese del 1998 la mutazione 3243A>G (quella più frequente) era presente in 16 su 100.000 adulti.

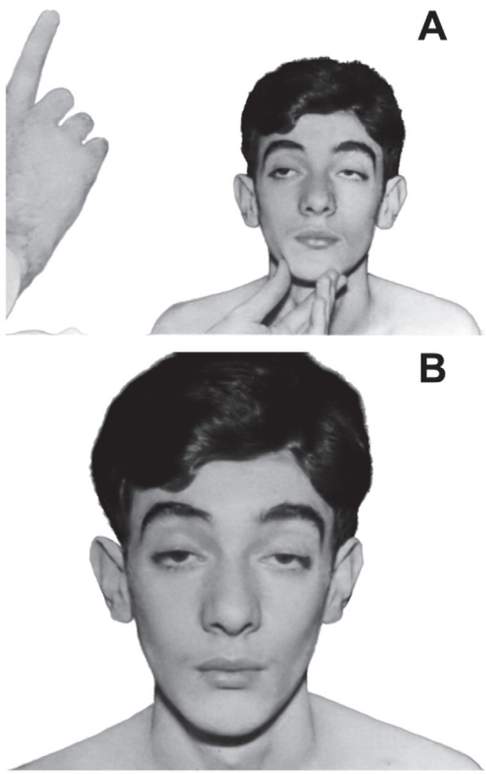


Fig. 9. Oftalmoplegia esterna progressiva. Ptosi con contrazione compensatoria della muscolatura frontale (A) ed oftalmoparesi estrinseca (B); concomita un atteggiamento lievemente protruso delle labbra.

L'esordio avviene nel 10% dei casi nel primo anno di vita; nel 60-80% dei casi la sintomatologia si sviluppa intorno ai 15 anni; raramente l'esordio può essere tardivo sino all'ottava decade. Nella gran maggioranza i malati presentano ipostenia prossimale associata a faticabilità e mialgie indotte dall'esercizio, e presentano episodi ricorrenti simil-ictali caratterizzati da cefalea, clinicamente simile ad emicrania, nausea, vomito, emiparesi, emianopsia laterale omonima, o anche cecità corticale.

Gli episodi sono associati a lesioni focali, spesso a sede parieto-occipitale, possono essere provocati da esercizio o da infezione intercorrente ed esitare in demenza progressiva. Il termine *stroke-like* è in qualche modo fuorviante perché i deficit focali sono raramente ad esordio acuto e le neuroimmagini rivelano un segnale che evolve e si risolve in regioni attribuibili a differenti territori vascolari, probabilmente riferibile ad encefalopatia focale.

L'osservazione di mioclono, crisi epilettiche ed atassia in alcuni soggetti ha reso possibile l'individuazione di forme particolari che si sovrappongono alla mioclono-epilessia con fibre rosse raggiate.

Analogamente, anche se con minor frequenza, altre forme sembrano clinicamente embricarsi con la KSS per la presenza di ptosi, oftalmoparesi e retinite pigmentosa.

I soggetti con MELAS sono spesso di bassa natura; diabete, pseudo-ostruzione intestinale, sordità neurosensoriale e cardiomiopatia possono complicare singoli casi.

La MELAS è ereditata per via materna, in maniera non mendeliana. Più del 70% dei casi è riferibile ad una mutazione eteroplasmica del mtDNA, consistente in sostituzione di adenina con guanidina al nucleotide in posizione 3243 (3243A>G) del gene *MT-TL1* codificante per $tRNA_{Leu}$.

La MELAS è, peraltro, geneticamente eterogenea: sono state individuate mutazioni in altre posizioni dello stesso gene, ma anche nei geni codificanti per $tRNA_{Val}$ (*MT-TV*), $tRNA_{Lys}$ (*MT-TK*), $tRNA_{Phe}$ (*MT-TF*), $tRNA_{Ser}$ *(MT-TS1*), subunità deidrogenasi-ubiquinone ossidoreduttasi del complesso I e il citocromo B del complesso III. Per contro, la mutazione 3243A>G è stata individuata in diversi malati e famiglie con la forma ereditata per via materna di PEO e con miopatia isolata, cardiomiopatia o in famiglie con diabete mellito e sordità ereditati per via materna. Dal punto di vista biochimico, il complesso I è l'attività della catena respiratoria più frequentemente alterata, mentre il complesso IV è spesso normale.

La CKemia può essere normale o alterata, mentre nella maggioranza dei malati il livello di lattato è aumentato nel siero e nel liquor. L'EEG può rivelare

un'attività epilettica intercritica e l'EMG evidenziare alterazioni di tipo miogeno. La TC ed RM encefaliche dimostrano atrofia corticale ed alterazioni focali simmetriche nei gangli della base e nel talamo. La spettroscopia RM evidenzia anomalie metaboliche cerebrali. La biopsia muscolare è sovrapponibile alle altre forme di miopatia mitocondriale, con possibile presenza di fibre rosse raggiate con una variabilità della reazione COX maggiore di quella osservabile nella MERRF.

Non esiste un trattamento specifico, a parte la terapia antiepilettica per il mioclono e le crisi epilettiche.

Epilessia mioclonica con fibre rosse raggiate (MERRF) – È un disturbo ad ereditarietà materna, caratterizzato da mioclono, crisi epilettiche generalizzate (mocloniche e tonico-cloniche), ipostenia ed ipotrofia muscolare con presenza di RRF *(Ragged Red Fibers)*, atrofia ottica, atassia cerebellare (ma anche mista, sensitivo-cerebellare), sordità neurosensoriale e demenza (Shoffner et al., 1990). La presenza di lipomatosi simmetrica *(sindrome di Ekbom),* specie al tronco, è un segno frequente che, curiosamente, può precedere l'esordio dei sintomi neurologici di diversi anni.

Come in altre MM, verosimilmente in funzione della percentuale di mitocondri con mutazioni che segregano nel singolo tessuto, il fenotipo clinico è eterogeneo: età di esordio (dall'infanzia all'età adulta), gravità e decorso possono variare anche all'interno della famiglia. L'ipostenia e l'atrofia muscolare possono essere diffuse ma esiste una predilezione per la muscolatura prossimale. Possono inoltre coesistere polineuropatia sensitivo-motoria e piede cavo. Il mioclono è stimolosensibile, ma possibile anche a riposo; le crisi epilettiche sono fotosensibili.

A differenza di quanto accade nella KSS e nella PEO, non si osservano ptosi, oftalmoparesi e retinite pigmentosa. Specie nei casi ad esordio precoce si può riscontrare cardiomiopatia con blocco di conduzione ed insufficienza cardiaca. La MERRF può essere complicata anche da ipostenia respiratoria responsabile di una ipoventilazione critica.

L'ereditarietà avviene per via materna, la mutazione più frequente (80% dei casi) è una transizione A→ G (sostituzione di adenina con guanina) al nucleotide 8344 del gene *MT-TK* per il tRNA-Lys; da notare che malati con la stessa mutazione possano presentare PEO, sindrome di Leigh o lipomatosi multipla simmetrica.

Altre mutazioni riguardano il gene *MT-TL1* per tRNALeu, che risulta frequentemente alterato anche nella MELAS.

Il difetto biochimico muscolare più frequente nella mutazione 8344A→G è il deficit del complesso IV seguita dal deficit del complesso I.

I livelli serici di CK e di lattato possono essere normali o alterati. L'EEG evidenzia rallentamenti diffusi dell'attività di fondo e scariche di punte ed onde lente. Le neuroimmagini TC ed RM dimostrano un'atrofia cerebrale e cerebellare. L'ENG può dimostrare riduzione di ampiezza dei potenziali CMAP/SNAP espressione di un'assonopatia periferica associata.

La presenza di RRF deplete di COX e con aumentata reazione per la SDH è la regola. Neuropatologicamente si riscontra gliosi in diverse strutture: nucleo dentato, globo pallido, nucleo rosso, sostanza nera, nucleo olivare inferiore, nervo ottico e corteccia cerebellare.

Non esiste un trattamento specifico, salvo quello delle crisi miocloniche con farmaci antiepilettici. Va posta attenzione alla possibilità di ipoventilazione alveolare da farmaci sedativi ed anestetici.

Disturbi da mutazioni del nDNA

Sono state identificate numerose mutazioni di vari geni nucleari responsabili di malattie da deficit di fosforilazione ossidativa. Una possibile classificazione di questi difetti prevede (Zeviani e Di Donato, 2004):

1. difetti genici alteranti la stabilità del mtDNA (PEO, MNGIE, MDS);
2. difetti di geni codificanti componenti strutturali o fattori di assemblaggio dei complessi della catena respiratoria (SL, BTHS);
3. difetti di componenti non proteiche della catena respiratoria (SL);
4. difetti di geni codificanti proteine indirettamente correlate con la fosforilazione ossidativa (nessuna forma miopatica).

Oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) da difetto genico nucleare – Può essere autosomica dominante (adPEO) o autosomica recessiva (arPEO). Sul piano clinico vi sono forme ad inizio in età adulta, caratterizzate da PEO cui si aggiungono altre manifestazioni cliniche. L'ipostenia progressiva, con maggiore compromissione della muscolatura estrinseca dell'occhio e l'intolleranza all'esercizio sono i sintomi più comuni. Manifestazioni ulteriori, talora presenti già all'esordio, includono in alcune famiglie neuropatia periferica, atassia, tremore, parkinsonismo, cataratta, retinopatia pigmentaria, disfagia, ipoacusia, episodi di rabdomiolisi, ipogonadismo e depressione.

Si tratta di forme causate da delezioni multiple del mtDNA: mentre la delezioni singole di mtDNA sono di solito sporadiche, le delezioni multiple del mtDNA hanno solitamente un'ereditarietà mendeliana essendo secondarie a mutazioni di geni nucleari coinvolti nel mantenimento e nella replicazione del mtDNA. In particolare, per la adPEO sono state individuate mutazioni in tre distinti geni:

- *POLG* (15q26.1), l'unica polimerasi mitocondriale, codificante per la subunità catalitica dell'enzima replicante del mtDNA;
- *SLC25A4* (*ANT1*, 4q35.1), codificante per la *Muscle-Heart Specific Mitochondrial Adenine Nucleotide*

Translocator 1, la più abbondante proteina mitocondriale, responsabile del trasporto di ATP attraverso la membrana mitocondriale interna;
- *TWNK* (*C10orf2,* 10q24.31), codificante per una elicasi mitocondriale, denominata *Twinkle*, e coinvolta come *POLG* nella replicazione del mtDNA.

Da notare che *POLG* è probabilmente il gene nucleare più frequentemente coinvolto nell'origine delle malattie mitocondriali. Lo spettro delle malattie da mutazioni di *POLG* è molto ampio: nell'età infantile, la sindrome di Alpers (malattia autosomica recessiva ad esordio nel primo anno di vita, caratterizzata da epilessia, cecità corticale, cirrosi epatica micronodulare ed episodi di regressione psicomotoria) e l'encefalopatia fatale con insufficienza epatica; nell'età adulta, le forme autosomiche e recessive di PEO, la sindrome con neuropatia sensitiva atassica, disartria e oftalmoparesi (SANDO), l'atassia cerebellare con atassia (SCAE), eventualmente associata a subfertilità maschile, menopausa prematura, cataratta.

Infine la forma autosomica recessiva di PEO (arPEO) è causata da mutazioni di POLG.

La maggior parte delle PEO autosomiche dominanti o recessive è riferibile a una miopatia mitocondriale con *ragged red fibers* COX-negative, con riduzione nei complessi I, III e V della catena respiratoria all'analisi biochimica.

Va segnalato, tuttavia, che miopatia mitocondriale e delezioni multiple nel muscolo non sono aspetti sempre presenti e che le manifestazioni cliniche evolvono lentamente, come probabile conseguenza del graduale accumulo di mutazioni soma-tiche di mtDNA.

Encefalomiopatia mitocondriale neurogastrointestinale (MNGIE) – Dall'iniziale descrizione nel 1976, la MNGIE *(Mito-chondrial Gastrointestinal Encephalopathy)* è una malattia multisistemica nota anche come POLIP *(Polyneuropathy, Ophthalmoplegia, Leukoencephalopathy and Intestinal Pseudo-obstruction).*

La MNGIE è un disturbo autosomico recessivo causato da mutazioni in omozigosi o eterozigosi "composta" nel gene nu-cleare TYMP (22q13.33), che codifica per la timidina fosforilasi, importante fattore coinvolto nel controllo e mantenimento del pool nucleotidico pirimidinico della cellula.

Tali mutazioni compromettono sia la frequenza che la fedeltà della replicazione del mtDNA, la cui instabilità determina al-terazioni della funzione della catena respiratoria e si traduce in un marcato aumento dei nucleosidi timidina e deossiuridina nel sangue, urine e tessuti.

Il fenotipo molecolare che ne deriva è caratterizzato sia da delezioni multiple, sia da deplezione parziale del mtDNA mu-scolare.

In alcun rari casi, anche mutazioni in eterozigosi composta del gene nucleare POLG, codificante per la polimerasi gamma, sono state ritenute responsabili di un'encefalomiopatia simile alla MNGIE; i soggetti, tuttavia, non presentavano una leu-coencefalopatia diffusa, ma lesioni della sostanza bianca disperse e talora assenti (Tang et al., 2012).

Sintomatologia. La MNGIE esordisce tipicamente nelle prime tre decadi di vita, raramente anche fino alla quinta, manife-standosi con ptosi, oftalmoplegia esterna progressiva, disturbi della motilità gastrointestinale, cachessia, neuropatia periferica e diffusa leucoencefalopatia.
- *Sintomi gastrointestinali.* Spesso sono i più precoci, e comprendono dispepsia, sensazione di pienezza gastrica, eruttazione, intolleranza a pasti abbondanti, episodi di nausea, vomito e diarrea, che tendono sfociare in quadri di pseudo-ostruzione e possono essere erroneamente attribuiti a disturbi del comportamento alimentare, morbo celiaco, malattia di Whipple o in-fiammazioni intestinali.
- *Sintomi neurologici.* Comprendono:
  - oftalmoplegia esterna progressiva, con o senza ptosi, retinite pigmentosa e ipoacusia neurosensoriale;
  - polineuropatie periferiche craniali (paresi facciali, laringee e articolatorie) e agli arti sensitivo-motorie simili alle forme demielinizzanti di malattia di Charcot-Marie-Tooth o alla polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP);
  - leuconcefalopatia diffusa, considerata pressoché asintomatica, ma un numero significativo di malati manifesta sintomi e segni di compromissione cognitiva (fino alla demenza), cefalea, crisi epilettiche e disturbi psichiatrici (Garone et. al., 2011).

Diagnosi e prognosi. La CKemia può essere normale o aumentata. Nel liquor sono aumentati i livelli di piruvato, lattato e proteine. La RM documenta il danno diffuso della sostanza bianca cerebrale e cerebellare. Le indagini radiologiche dimostra-no dilatazione e alterazioni della motilità dell'esofago, stomaco e intestino tenue.

L'EMG rivela un quadro misto neurogeno e miogeno, l'ENG rallentamenti della VC sensitivo-motoria compatibili con un danno misto, demielinizzante ed assonale.

La biopsia muscolare può dimostrare *ragged red fibers* marcate dalle reazioni alla NADH-tetrazolio reduttasi e SDH (succi-nico deidrogenasi) associate a miofibre COX negative e a segni di atrofia neurogena nei muscoli distali. L'esame istologico del nervo periferico dimostra perdita di assoni mielinici, demielinizzazione/rimielinizzazione oltre ad aspetti di degenerazione assonale.

Il decorso è progressivo, spesso devastante; la morte interviene in genere nella terza o quarta decade.

Terapia. Non esiste trattamento specifico.

SINDROMI DA DEPLEZIONE DEL DNA MITOCONDRIALE (MDS)

Nel corso dell'evoluzione, i mitocondri hanno perso la loro indipendenza, e loro integrità è diventata garantita da numerosi fattori a codificazione nucleare.

Mutazioni in questi fattori colpiscono direttamente il mtDNA, sia quantitativamente che qualitativamente, e causano malattie ad ereditarietà mendeliana.

La compromissione del mtDNA può essere diretta, per danno di proteine necessarie per il mantenimento e la replicazione del mtDNA, o indiretta, per danno di proteine necessarie al mantenimento del pool di nucleotidi mitocondriali.

Le sindromi da deplezione del mtDNA (MDS) sono disturbi autosomici recessivi dovuti ad una notevole riduzione del numero di copie di mtDNA con conseguente riduzione della sintesi dei componenti a codificazione da parte del mtDNA della catena respiratoria.

Le MDS sono un gruppo eterogeneo di gravi disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza che si esprimono in tre principali fenotipi clinici: miopatico, epatocerebrale e encefalomiopatico. Le MDS sono state associate a mutazioni di 4 geni coinvolti nel metabolismo del deossiribonucleotide trifosfato:

- *TK2*, codificante per la timidina chinasi, enzima che media la fosforilazione dei desossoribonucleosi dipirimidinici nei corrispondenti nucleotidi, responsabile della forma miopatica;
- *DGUOK*, codificante per la deossiguanosina chinasi;
- *POLG1*, la subunità catalitica della polimerasi del mtDNA, responsabili di forme epatocerebrali (in particolare, della sindrome di Alpers);
- *SUCLA2*, codificante per subunità β della sintetasiligasi formante l'ADP succinilCoA, associata ad una forma encefalomiopatica più generalizzata.

Miopatia da deplezione del mtDNA – L'esordio può verificarsi anche nel primo anno di vita, dopo una gravidanza non complicata (ma è stata descritta riduzione dei movimenti fetali) o nell'adolescenza. Si descrivono due forme. La più grave, *miopatia infantile fatale*, è caratterizzata da ipostenia, con predilezione per la muscolatura prossimale, ed ipotonia generalizzata, spesso associate a ptosi ed oftalmoparesi. I soggetti affetti possono presentare cardiomiopatia, sindrome di De Toni-Fanconi-Debré, crisi epilettiche, insufficienza epatica. L'insufficienza respiratoria e le difficoltà dell'alimentazione conducono all'exitus che avviene generalmente nel corso del primo anno di vita.

La meno grave, *miopatia infantile benigna*, si differenzia per l'assenza di danno renale tubulare e soprattutto per l'evoluzione del disturbo motorio che tende a migliorare dopo il I anno di vita tanto da permettere il raggiungimento dell'età adulta.

I livelli serici di CK e lattato in genere sono aumentati. L'eventuale tubulopatia renale comporta glicosuria, proteinuria e aminoaciduria. La RM encefalica evidenzia aree corticali e sottocorticali di ipomielinizzazione. L'EMG può dimostrare un quadro misto, neurogeno e miogeno. L'ENG può fornire reperti normali o alterati per danno mielinico o assonale.

Nei soggetti ad esordio precoce e rapido decorso, la biopsia dimostra miofibre con immunoreattività agli anticorpi anti-mtDNA scarsa o assente e COX deficienti, mente nei casi ad esordio tardivo la COX deficienza può essere parziale. La proliferazione di mitocondri, espressa dalla presenza di *ragged red fibers*, non è un aspetto sempre presente, ma il loro numero aumenta con l'età.

Sindrome di Leigh (LS), encefalomielopatia necrotizzante subacuta – È la più comune e meglio definita encefalopatia mitocondriale ad esordio precoce, nell'infanzia o nella prima adolescenza, anche se raramente può svilupparsi nell'età adulta (McKelvie et al., 2012).

I soggetti affetti presentano grave ritardo psicomotorio, ipotonia, ipostenia generalizzata e ipotrofia, ptosi palpebrale, oftalmoplegia, nistagmo, incoordinazione dei movimenti oculari, atrofia ottica, sordità, segni cerebellari e piramidali, distonia, crisi epilettiche, alterazioni respiratorie e vomito ricorrente. Il decorso è variamente progressivo, in genere fatale.

La SL è geneticamente eterogenea, essendo dovuta a mutazioni di geni sia mitocondriali che nucleari.

Le forme da mutazione del mtDNA sono rappresentate da una forma sporadica da singola delezione del mtDNA ed una forma a trasmissione materna da mutazioni puntiformi di diversi geni del complesso I *(MT-ND3, MT-ND5, MT-ND6*), del complesso IV(*MT-CO1*), e del complesso V (*MT-ATP6*) e di geni codificanti tRNA: $TRNA_{Val}$ (*MT-TV*), $tRNA_{Lys}$(*MT-TK*), $tRNAT_{rp}$(*MT-TW*) e $tRNA_{Leu}$(*MT-TL1*).

Le forme da mutazione del nDNA sono rappresentate da una forma autosomica recessiva da mutazioni di geni per il complesso I (*NDUFV1*, *NDUFS1*, *NDUFS3*, *NDUFS4*, *NDUFS7* e *NDUFS8)*, il complesso II (*SDHA*), il complesso III (*BCS1L*) e il complesso IV (*COX10*, *COX15*, *SCO2*, *SURF1*, *LRPPRC*) e da una forma a trasmissione X-*linked* da mutazioni eterozigosiche nel gene (*PDHA1*) codificante la subunità E1 alfa del complesso piruvato deidrogenasi. Da notare che lo stesso gene risulta mutato in altro disturbo mitocondriale costituito dalla NARP (neuropatia, atassia e retinite pigmentosa).

In ogni caso, tutti i difetti sino ad oggi descritti nei malati con LS colpiscono il metabolismo ossidativo e com-

promettono la produzione di energia. I tipici aspetti neuropatologici della LS sono l'espressione del danno causato da queste alterazioni metaboliche, indipendentemente dalla singola causa biochimica e genetica. Infine, malgrado la notevole eterogeneità genetica della LS, è opportuno sottolineare che nel 50% dei soggetti adulti e nel 80% di quelli pediatrici l'indagine molecolare non è ancora in grado di evidenziare le mutazioni responsabili.

I livelli serici e liquorali di lattato sono aumentati così come può essere per il rapporto lattato/piruvato. La RM dimostra lesioni simmetriche nel talamo, troncoencefalo, cervelletto e midollo spinale. La biopsia muscolare evidenzia una ridotta o assente reazione COX delle fibre muscolari anche se le *ragged red* fibers non sono di solito documentate.

A differenza dalla miopatia fatale infantile (vedi sopra), la reazione COX è deficitaria anche nei fusi neuromuscolari e nella muscolatura liscia dei vasi intramuscolari. Studi autoptici dell'encefalo e del midollo spinale hanno dimostrato necrosi cistica simmetrica, alterazioni spongiformi, demielinizzazione e proliferazione vascolare nel talamo, gangli della base, troncoencefalo, sostanza bianca cerebellare, nucleo dentato e colonne dorsali del midollo spinale.

Non esiste un trattamento specifico. Recentemente, peraltro, è stata segnalata l'efficacia terapia con piruvato che migliora l'intolleranza all'esercizio nei pazienti con deficienza della citocromo c ossidasi (Komaki et al., 2010).

Sindrome di Barth (cardiomiopatia dilatativa X-linked) – La sindrome di Barth (BTHS) è una malattia ad ereditarietà recessiva legata al cromosoma X, causata da mutazioni del gene *TAZ* (Xq28), che codifica per una aciltransferasi (tafazzina); la BTHS è allelica con la cardiomiopatia dilatativa 3A *X-linked* infantile (fatale). Si ritiene che la tafazina, un'aciltransferasi fosfolipidica, sia coinvolta nella rimodellazione della cardiolipina, specifico fosfolipide mitocondriale.

In senso stretto la BTHS non è riferibile a deficit di proteine strutturali della catena respiratoria, ma verosimilmente ad un'alterata sintesi di cardiolipina che compromette la fosforilazione ossidativa.

Il quadro clinico classico della BTHS include cardiomiopatia dilatativa con fibroelastosi endocardica, miopatia scheletrica prevalentemente prossimale, neutropenia, ritardo della crescita oltre ad elevata escrezione urinaria di acido 3-metilglutaconico e ipercolesterolemia.

L'esordio avviene nell'infanzia con ipotonia e cardiomiopatia che compare prima dei 6 mesi di vita. La miopatia è relativamente lieve, non progressiva, con ritardato sviluppo motorio, riduzione delle masse muscolari, interessamento della muscolatura facciale, andatura anserina, segno di Gowers (dell'arrampicamento). L'interessamento miocardico è molto più grave di quello muscolare scheletrico per cui pochi soggetti sopravvivono sino all'età adulta.

MIOPATIE ACQUISITE

MIOPATIE INFIAMMATORIE

Anche se epidemiologicamente sono malattie rare, le miopatie infiammatorie costituiscono il più ampio gruppo di miopatie acquisite potenzialmente trattabili, sia dell'età adulta che infantile. Accomunate da una patogenesi autoimmune, si caratterizzano per un decorso quasi sempre subacuto o cronico, ipostenia moderata o grave, mialgie e presenza di infiltrati infiammatori nei muscoli colpiti, con depauperamento di miofibre e sostituzione da parte di tessuto connettivale.

Miopatie infiammatorie idiopatiche

In base a criteri clinici, immunopatologici, istologici e prognostici possono distinguersi quattro principali categorie di IIM: dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite necrotizzante immunomediata (NAM) e miosite sporadica a corpi inclusi (s-IBM). Questa classificazione riflette anche la diversa riposta alle terapie: la DM risponde meglio della PM, la PM meglio della NAM, tutte e tre (DM, PM, NAM) meglio della s-IBM.

Epidemiologia

L'incidenza di DM, PM e s-IBM è approssimativamente 1:100.000, con prevalenza stimata rispettivamente di 17, 17 e 0.49:100.000; tuttavia, la determinazione della reale incidenza è difficile per i differenti criteri diagnostici impiegati nei diversi studi, molti dei quali basati sui criteri di Bohan e Peter (1975) che non obbligavano a tenere in considerazione il reperto bioptico. Del resto la biopsia muscolare, pur essendo divenuta il *gold standard* nella diagnosi di PM, non può distinguere con affidabilità la PM da alcune miopatie tossiche, necrotizzanti o distrofiche perché i segni dell'infiammazione possono essere preminenti anche in alcune distrofie (Duchenne, Becker, facio-scapolo-omerale) e disferlinopatie. Inoltre, i segni infiammatori bioptici possono essere assenti o minimi in alcuni soggetti con PM o s-IBM. Infine, vacuoli simili a quelli presenti nella s-IBM sono osservabili in altre miopatie come calpainopatie, disferlinopatie o emerinopatie.

A causa dei limiti della biopsia i criteri diagnostici sono stati implementati prendendo in considerazione anche aspetti immunologici (quali l'espressione degli antige-

ni MHC-1 e presenza di cellule T) e ciò ha comportato nuove stime epidemiologiche: in uno studio canadese la frequenza della PM è scesa dal 45% al 14% e quella della miosite associata a malattia del tessuto connettivo è aumentata dal 24% al 60% (Troyanov et al., 2005).

Eziopatogenesi

La natura autoimmune delle IIM è sostenuta dalla loro associazione con altri disturbi sistemici autoimmunitari o del tessuto connettivo e con i geni dell'istocompatibilità, dalla presenza di autoanticorpi di vario tipo diretti contro antigeni nucleari e citoplasmatici, dalla dimostrazione di miocitossicità cellula-mediata o di microangiopatia complemento-mediata e dalla risposta all'immunoterapia (Dalakas, 2007, 2010, 2011a-b-c).

Autoanticorpi associati. Autoanticorpi contro antigeni nucleari o citoplasmatici si riscontrano in circa il 20% dei casi con IIM.

Gli autoanticorpi contro antigeni citoplasmatici possono essere *anticorpi antisintetasi* contro ribonucleoproteine coinvolte nella sintesi proteica, o *anticorpi anti-SRP* (S*ignal-Recognition Particle*), contro i complessi citoplasmatici ubiquitari costituiti da *small*- RNA e sei proteine, deputati al trasporto translazionale.

L'anticorpo *anti Jo-1,* diretto contro la istidil-t-RNA-sintetasi, rappresenta il 75-80% di tutti gli anticorpi antisintetasi noti, ed è clinicamente utile in quanto circa l'80% dei soggetti con anti Jo-1 è affetto da una pneumopatia interstiziale.

Tale anticorpo sembra essere specifico anche per identificare un piccolo gruppo di soggetti con la cosiddetta *sindrome antisintetasi*, costituita da una combinazione di miosite, artrite non erosiva, fenomeno di Raynaud e forte associazione con alcuni aplotipi HLA (DR3, DRW52 e DQA1*0501).

Entrambi gli anticorpi anti Jo-1 ed anti-SRP, pur essendo osservabili nelle varie miositi infiammatorie autoimmuni (PM, DM e IBM) possono tuttavia essere non-muscolo specifici. Il relativo ruolo patogeno è pertanto dubbio, poiché gli anticorpi anti Jo-1 possono essere utili marcatori di una pneumopatia interstiziale, e gli anticorpi anti-SRI di una miopatia necrotizzante.

Fra gli altri autoanticorpi descritti si segnalano soprattutto l'anti-Mi-2 (DM e PM), l'anti-PM-Scl (DM associata a sclerodermia) e l'anti-KL6 (DM associata a interstiziopatia polmonare).

Immunopatologia della dermatomiosite. La DM è causata da un'aggressione immune prevalentemente umorale che comporta una *microangiopatia* da attivazione precoce del complemento con formazione del complesso membranolitico di attacco MAC (C5b-9) sui capillari endomisiali, la cui distruzione si traduce in ischemia, infiammazione perivascolare ed atrofia perifascicolare.

Di fatto, si tratta di una microangiopatia sistemica analoga a quella di altre malattie connettivali autoimmuni come il Lupus Eritematoso Sistemico, ove sono colpiti cute e tessuti di altri organi ed apparati (specie polmone, cuore e tratto gastro-enterico).

L'innesco della DM è molto probabilmente riferibile ad IgM ed IgG dirette contro epitopi endoteliali esposti con successivo legame di C1, C4b e C3b sui rispettivi frammenti Fc ed attivazione della via classica del complemento, specie in corrispondenza dei vasi endomisiali di maggior diametro. Infatti, C3b-C4b e MAC sono precocemente rilevabili nel siero dei malati ed il danno capillare prodotto dal loro deposito precede le alterazioni infiammatorie e strutturali del tessuto muscolare, manifestandosi con rigonfiamento, vacuolizzazione e necrosi delle cellule endoteliali e conseguente ipoperfusione secondaria delle miofibre, a partire da quelle più periferiche di ogni fascicolo. Al termine del processo, la riduzione numerica dei capillari con aumento di diametro di quelli superstiti si associa ad una tipica *atrofia perifascicolare* su base microischemica.

Oltre agli anticorpi fissanti il complemento, anche cellule B, T-CD4+ e macrofagi migrano dal sangue al muscolo, essendo in questo facilitati dalla sovraespressione di molecole di adesione vascolare cellulare (VCAM) e di adesione intercellulare (ICAM) secondaria alla liberazione complemento-mediata di cito- chemochine.

La presenza di linfociti B e CD4+ negli infiltrati perimisiali-perivascolari e di cellule dendritiche plasmacitoidi nelle regioni perifascicolari supporta l'ipotesi che il meccanismo umorale svolga un ruolo principale. Nella DM, le regioni perifascicolari sono in continuo stato di rimodellamento, dimostrando immunocitochimicamente molte miofibre in fase rigenerazione o degenerazione.

In conclusione, la DM è caratterizzata da una *upregulation* dei geni codificanti per molecole di adesione, citochine, chemochine e molecole associate all'ischemia e alla degenerazione. Non meno importante appare la *downregulation* della molecola di adesione KAL-1, la cui espressione si riduce significativamente nei soggetti che migliorano in seguito alla terapia.

Immunopatologia della polimiosite e della miosite a corpi inclusi. Anche se la s-IBM è un disturbo complesso in cui i meccanismi immunitari coesistono con eventi degenerativi, essa condivide con la PM un processo immunitario cellulo-mediato di citotossicità antigene-diretta in cui linfociti T CD8+ attaccano miofibre che esprimono l'antigene del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC-I). Malgrado la scarsa risposta della s-IBM alla terapia immunosoppressiva, le componenti immunitarie di questo processo sono identiche nella due forme.

Le cellule T-CD8+ citotossiche si espandono in modo clonale in situ dopo il contatto con gli antigeni locali e persistono nel tempo. L'invasione delle cellule T è facilitata dall'ambiente infiammatorio prodotto dalla liberazione di cito- chemochine che attraggono le cellule immuni verso il muscolo.

Infatti, numerose citochine (tra cui le interleuchine IL-1, IL-2, IL-6 e IL-10; TNF-α; INF-γ; transduttore di segnale e attivazione di trascrizione; TGF-β) e chemochine (tra cui MCP-1, MIP-1a, IP-10, Mig e il suo recettore CXCR3) sono variamente sovraespresse nel muscolo e in alcune cellule CD8+ autoinvasive. La stimolazione delle citochine e delle chemochine provoca secrezione di citochine pro-infiammatorie che facilitano il reclutamento di cellule T attivate e ne favoriscono la migrazione nel muscolo, contribuendo all'automantenimento dell'infiammazione endomisiale ed alla cronicizzazione della malattia. Nella PM e s-IBM sono sovraespresse anche molecole di adesione pro-infiammatorie (VCAM, ICAM e trombospondine) ed alcune *metalloproteasi* (MMP-9 e MMP-2) che favoriscono l'adesione, la trasmigrazione e la citotossicità delle cellule T.

L'invasione del tessuto muscolare da parte delle cellule T si traduce in un secondo fenomeno molto rilevante e caratteristico nell'immunobiologia della PM e s-IBM: la *lesione CD8/MHC-I*.

Normalmente le miofibre non esprimono quantità rilevabili dell'antigene MHC-I: tuttavia, nella PM e nella s-IBM si evidenzia precocemente un'ubiquitaria *upregulation* dell'antigene MHC-I sulla loro superficie, anche in aree lontane dall'infiammazione.

Poiché l'antigene MHC-I è indotto in vitro da citochine e chemochine, è probabile che l'*upregulation* di MHC-1 sia correlata alla continua iperespressione di citochine e chemochine. La lesione CD8/MHC-1 è caratteristica della s-IBM e della PM ed essendo facilmente evidenziabile mediante immunocitochimica costituisce un utile criterio diagnostico.

Le cellule citotossiche T CD8+ sono cellule antigeneguidate per ricevere specifici peptidi antigenici presentati dall'antigene MHC-I e formare sinapsi immunologiche con fibre muscolari esprimenti MHC-I che vengono invase con conseguente necrosi indotta dalla liberazione di perforina, TNF-α e granzime.

La formazione della sinapsi immunologica è anche supportata dalla dimostrazione di un riarrangiamento dei geni dei recettori dei linfociti T endomisiali: nella PM ed s-IBM, ma non nella DM o nelle distrofie, solo alcune famiglie dotate di specifici recettori migrano dal circolo verso il muscolo.

La forma sporadica di IBM (s-IBM) è resa complessa dalla coesistenza di eventi degenerativi e infiammatori autoimmunitari. Gli aspetti degenerativi sono caratterizzati dalla presenza di vacuoli orlati (quasi sempre all'interno delle miofibre invase dalle cellule T) e da depositi intracellulari di β–amiloide, di varie proteine (β-APP, tau fosforilata, presenilina-1, apolipoproteina, γ-tubulina, clusterina, α-sinucleina, gelsolina, e una varietà di molecole stress-ossidative o di altre *cell stressor* correlate), similmente a quanto osservato nelle malattie neurodegenerative, *in primis* nella m. di Alzheimer.

Tabella 22. Miopatie infiammatorie.

Forme infiammatorie idiopatiche
• Dermatomiosite (DM)
• Polimiosite (PM)
• Miosite a corpi inclusi (IBM)
• Miosite necrotizzante autoimmune (NAM)
Forme associate a collagenopatie vascolari
• Sclerodermia (SS)
• Lupus eritematoso sistemico (SLE)
• Artrite reumatoide (RA)
• Sindrome di Sjögren
• Malattia mista del tessuto connettivo
Altre forme
• miopatia granulomatosa
• sindromi eosinofile
○ miopatia eosinofila
○ fascite eosinofila
• sindrome "eosinofilia-mialgia"
• miofascite macrofagica
• miosite focale

*Prevalenza stimata (1:100.000)

Questi depositi non sono esclusivi della s-IBM ma si trovano anche in altre miopatie vacuolari come le miopatie miofibrillari, la forma ereditaria di IBM (v. oltre) e, persino, in forme neurogene croniche.

Ciò che sembra esclusivo della s-IBM, rispetto alle altre miopatie vacuolari croniche, è la concomitanza dell'accumulo di queste molecole con una marcata risposta infiammatoria primaria e l'aumentata espressione di mediatori pro-infiammatori e dell'antigene MHC-I su tutte le cellule, vacuolate o no.

La relazione tra infiammazione e degenerazione è ampiamente dibattuta. L'ipotesi che la s-IBM sia una forma primitivamente infiammatoria e non degenerativa sarebbe suffragata dai seguenti dati: 1) la S-IBM è frequentemente associata a disturbi autoimmunitari e in misura crescente con le infezioni HIV e HTLV-1; 2) l'invasione delle miofibre non necrotiche da parte dei linfociti T si osserva precocemente e più frequentemente della deposizione intracellulare di β-amiloide; 3) i linfociti T citotossici a livello delle sinapsi immunologiche non riconoscono come antigeni le proteine correlate all'amiloide; 4) l'*upregulation* dell'antigene MHC-I indotta dalle citochine si verifica precocemente ed è capace di scatenare lo stress cellulare e la degenerazione e 5) l'infiammazione sperimentalmente indotta nel topo aumenta l'accumulo di proteine come la tau e la β-amiloide.

Immunopatologia della miosite necrotizzante autoimmune. La NAM è ritenuta una malattia anticorpo-mediata, come suggerito dalla presenza di specifici anticorpi anti-SRP e di depositi di complemento; il reclutamento di macrofagi, anziché di linfociti T, come cellule effettrici finali, può rappresentare un processo citotossico cellulo-mediato anticorpo-dipendente. La risposta all'immunoterapia suffraga la patogenesi autoimmunitaria.

Aspetti clinici comuni

Le IIM hanno in comune l'ipostenia prossimale, spesso simmetrica, che solitamente nella PM e DM evolve in maniera subacuta o cronica (mesi o settimane), mentre nella s-IBM si sviluppa insidiosamente in mesi o anni, analogamente alle distrofie muscolari "tipo cingoli", con cui talora può essere confusa; nella NAM, tuttavia, il decorso può essere acuto (giorni o settimane). Nella s-IBM, a differenza dalle altre forme, la compromissione della muscolatura distale insorge più precocemente, può essere asimmetrica ed accompagnata fin dall'inizio da atrofia muscolare.

I malati riferiscono difficoltà nei compiti quotidiani, come alzarsi da una sedia, salire le scale, sollevare oggetti o pettinarsi. I movimenti fini distali, come abbottonarsi la camicia o scrivere, sono compromessi tardivamente nella DM e nella PM ma precocemente nella s-IBM dove l'ipostenia distale (specialmente dei flessori del polso e delle dita e dei dorsiflessori del piede) è comune e può anche essere prevalente.

La precoce compromissione del quadricipite e la deformazione delle ginocchia comportano comunemente cadute nella s-IBM.

La muscolatura facciale è normale nella DM e PM mentre nella maggioranza delle forme s-IBM si osserva ipostenia facciale (da lieve a moderata). I muscoli oculomotori non sono mai compromessi; i muscoli estensori del collo possono risultare coinvolti causando caduta del capo (*head drop*). Nei casi avanzati si può verificare disfagia (meno comune nella PM) e deficit della muscolatura respiratoria.

I riflessi profondi possono essere assenti nei muscoli gravemente ipostenici e atrofici, in particolare nella s-IBM, mentre le sensibilità non sono mai compromesse.

Mialgie e dolorabilità muscolare si manifestano in un piccolo numero di soggetti, di solito all'inizio della malattia e più spesso nella DM e PM associate con malattie del tessuto connettivo.

La sintomatologia muscolare può coesistere con sintomi extramuscolari *generali*, costituiti da febbre, malessere, calo ponderale, artralgie e fenomeno di Raynaud secondario o con sintomi da interessamento di *singoli apparati*.

Sintomi da interessamento di singoli apparati

Disfagia. È presente negli stadi attivi della DM e nella s-IBM ed è riferibile alla compromissione della muscolatura orofaringea e dell'esofago prossimale.

Ulcere gastrointestinali. Causate dal processo vasculitico e da infezioni sovrapposte, e possibili cause di melena ed ematemesi, erano comuni nella DM infanto-giovanile primo dell'uso della terapia immunosoppressiva.

Disturbi cardiaci. Presenti nel 40% circa dei casi, sono rappresentati da difetti di conduzione atrioventricolare, tachiaritmie, cardiopatia dilatativa con riduzione della frazione di eiezione, fino alla miocardite con insufficienza cardiaca congestizia causata dall'aggravamento della malattia o da grave ipertensione arteriosa secondaria ad uso cronico di glicocorticoidi. L'interessamento cardiaco non si osserva invece nella s-IBM.

Disturbi respiratori. L'interessamento polmonare (dispnea, tosse non produttiva, polmonite *ab ingestis*) può dipendere da insufficienza della muscolatura toracica, da farmaci (metotrexate) e nel 10% dei casi di PM e di DM, da una interstiziopatia polmonare che può precedere l'esordio della miopatia stessa; la maggioranza di questi soggetti presenta anticorpi anti Jo-1.

Disturbi articolari. Contratture articolari si verificano soprattutto nei bambini con DM ma anche in malati con miofascite o in associazione a sclerodermia. Sinoviti o artropatie deformanti possono osservarsi in alcuni soggetti con DM e PM: in particolare un'artropatia deformante delle articolazioni interfalangee è comune nei soggetti anti-Jo-1 positivi.

Sindrome da sovrapposizione. Si usa il termine di *overlap syndrome* (sindrome da sovrapposizione) quando la DM o PM si manifestano in presenza di altre ben definite malattie del tessuto connettivo come lupus eritematoso sistemico, connettivopatie miste, sclerodermia, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide. Il termine indica in realtà che alcuni segni clinici sono condivisi: in questo senso è solo la DM - e non la PM - che si sovrappone realmente e solo con la sclerosi sistemica e la malattia mista del tessuto connettivo.

Fra i segni rientrano l'ispessimento sclerotico del derma, le contratture, l'ipomotilità esofagea, la microangiopatia e la deposizione di calcio nei tessuti colpiti.

Associazione con neoplasie. L'incidenza di neoplasie maligne nella DM e PM, un tempo stimata attorno al 50%, specie nella DM e dopo i 40 anni, s'aggira verosimilmente attorno al 15-20%. Le neoplasie più frequentemente associate a DM sono quelle del seno, del polmone, dell'apparato digerente, dell'ovaio, del pancreas e il linfoma non-Hodgkin.

Pertanto, a diagnosi accertata, occorre attuare un programma di prevenzione mediante un completo esame fisico, indagini radiologiche focalizzate su mammel-

la, polmone, pelvi, retto, esami bioumorali routinari e ricerca di specifici antigeni tumorali ogni 6 mesi per almeno 3 anni.

Le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e diagnostiche della DM, PM e s-IBM sono riportate nella Tab. 23.

Dermatomiosite (DM)

È una miopatia caratterizzata da manifestazioni cutanee patognomoniche, molto simili a quelle del lupus eritematoso (LES) che accompagnano, o più spesso precedono l'insorgenza del deficit di forza, costituite da:

- *rash eliotropo* perioculare di colore blu-porpora che si scolora alla pressione, spesso associato ad edema periorbitale e a rash eritematoso alle guancecon distribuzione "a farfalla" (Fig. 10);
- *rash eritematoso fotosensibile* su faccia, collo e petto (*segno a V*) oppure sulle spalle e sulla parte superiore del dorso (*segno dello scialle*) o, infine, sui gomiti, sulle ginocchia e sui malleoli;
- *segno di Gottron* consistente in un'eruzione eritemato-papulare localizzata in corrispondenza delle articolazioni metacarpofalangee ed interfalangee (nocche di mani e piedi) con risparmio delle falangi; a differenza dal LES, le articolazioni mesofalangee non sono interessate;
- *dilatazioni capillari dei letti ungueali*, occasionalmente con trombi od emorragie;
- *fenomeno di Raynaud*, presente in circa un terzo dei casi, che può precedere di anni l'esordio della sintomatologia muscolare.

Una fascite con alterazioni cutanee simili a quelle osservabili nella DM sono descritte nella sindrome "eosinofilia-mialgia" (v. oltre). Nelle popolazioni con forte pigmentazione cutanea il *rash* è più difficilmente identificabile, mentre è possibile documentare la presenza di edema periorbiltale e/o pretibiale.

L'entità del deficit motorio è variabile: nei casi gravi si può arrivare a una tetraparesi, mentre in altri l'interessamento muscolare non è clinicamente apprezzabile ("dermatomiosite senza miosite" o "*dermatomiosite amiopatica*"): in questi casi il reperto bioptico di una marcata infiammazione perivascolare e perimisiale è dirimente per la diagnosi. Non è chiaro se una miopatia subclinica sia sempre presente nella dermatomiosite amiopatica o, per contro, essa possa manifestarsi solo con un esclusivo interessamento cutaneo.

È probabile che che DM amiopatica e miopatica siano parte di un unico spettro di DM con interessamento cutaneo e muscolare di entità variabile.

La DM può insorgere sia in età adulta che pediatrica, prediligendo comunque il sesso femminile. L'esordio è tipicamente subacuto (diverse settimane), ma sono possibili anche quadri acuti (giorni) con possibile, seppur rara, rabdomiolisi con mioglobinuria e quadri che si evolvono insidiosamente nell'arco di mesi.

La malattia ha spesso un decorso con ricadute e remissioni e solo occasionalmente monofasico, talora con guarigione spontanea.

I gruppi muscolari più precocemente e gravemente colpiti sono i flessori del collo e del cingolo scapolare e pelvico; l'ipostenia distale, quando presente, è in genere poco marcata. L'infiammazione della muscolatura orofaringea e esofagea comporta disfagia in un terzo circa dei casi con pericolo di polmonite *ab ingestis*; difficoltà nella masticazione e disartria sono possibili ma rare. Il dolore, incostante, è provocato soprattutto dall'attività muscolare.

La DM si presenta di solito isolatamente ma può sovrapporsi a sclerosi sistemica e a malattie miste del tessuto connettivo. Fascite e alterazioni cutanee simili a quelle della DM sono state riportate nella sindrome eosinofilia-mialgia associata ad ingestione di L-triptofano contaminato (v. oltre).

Dermatomiosite dell'adolescenza – La dermatomiosite è la più comune miopatia acquista nell'adolescenza. L'esordio avviene solitamente tra i 14 e i 16 anni, ma può verificarsi anche precocemente all'età di 2 anni; nel 25% dei casi l'esordio è preceduto da una malattia simil-virale. Il rapporto femmina-maschio è di 3:2. Il decorso è subacuto, ma casi acuti non sono del tutto rari.

I sintomi includono ipostenia localizzata ai muscoli della spalla, dell'anca e prossimale degli arti, che spesso sono dolorabili al tatto ed appaiono edematosi; l'attività fisica può esacerbare dolore muscolare e artralgie.

Il *rash* cutaneo è simile a quello della forma adulta, ma il fenomeno di Raynaud è assente; la calcinosi subcutanea non è infrequente e può causare ulcere cutanee e deformità agli arti. Non è stata riportata l'associazione con carcinomi. Le manifestazioni extramuscolari non sono frequenti: possono includere una necrosi ischemica della parete intestinale con perforazione e una rara pneumopatia interstiziale.

La CKemia è elevata; l'EMG mostra un reperto simile a quello della DM dell'età adulta. Anche gli aspetti istologici sono simili ma l'atrofia perifascicolare e gli infarti muscolari sono più comuni nell'adolescenza. La malattia è autolimitante dopo 2-4 anni, ma qualora non sia trattata possono residuare esiti atrofio-ipostenici assai marcati.

Polimiosite (PM)

È una rara miopatia infiammatoria subacuta che evolve in settimane o mesi, colpisce gli adulti ed assai meno frequentemente i bambini, ha prevalenza femminile ed è caratterizzata da ipostenia simmetrica della muscolatura prossimale degli arti e del tronco in

assenza delle manifestazioni cutanee eritematose che caratterizzano la DM.

La PM si presenta con un tipico *rash* cutaneo simile a quello di altre malattie connettivali, ma a causa della mancanza di marcatori specifici, può essere diagnosticata solo per esclusione di:

- storia familiare di affezioni neuromuscolari;
- esposizione a farmaci miotossici (in particolare D-penicillamina, zidovudina);
- malattie endocrine (ipotiroidismo, ipertirodismo, ipoparatiroidismo, ipercortisolismo);
- miosite a corpi inclusi (esclusa dalla biopsia muscolare);
- distrofie muscolari a possibile espressione sporadica (distrofinopatie, sarcoglicanopatie, disferlinopatie) e miopatie metaboliche (entrambe escluse sulla base della storia clinica);
- neuropatie;
- interessamento della muscolatura oculare o facciale (una lieve ipostenia facciale è possibile nella s-IBM).

La PM riconosce diverse cause e può manifestarsi isolatamente o più facilmente in associazione con malattie autoimmuni sistemiche o connettivali o con infezioni virali e batteriche. Tranne la penicillamina e la zidovudina, che causano una infiammazione endomisiale simile a quella della polimiosite, gli altri farmaci miotossici (come emetina, clorochina, cimetidina, statine) non causano una polimiosite ma una miopatia non infiammatoria, istologicamente diversa dalla PM, che non richiede immunoterapia.

Pur essendo rara, la PM viene spesso erroneamente diagnosticata al posto della miosite a corpi inclusi (IBM), da considerarsi soprattutto dopo i 50 anni se la risposta alla terapia è scarsa o assente, di alcune miopatie endocrine e tossiche, della DM senza dermatite e di alcune distrofie muscolari.

La diagnosi va messa in discussione se l'evoluzione dei sintomi è lenta, l'esordio avvenuto prima dei 16 anni ed i sintomi consistono prevalentemente in mialgie e fatica anziché deficit muscolare.

Il deficit di forza non presenta caratteristiche dissimili da quelle osservate nella DM rispetto alla quale, però, si manifesta in un arco di tempo più lungo.

Le mialgie, presenti solo nel 50% dei casi, non sono il sintomo principale: più marcato è il dolore, più è improbabile che si tratti di PM. La disfagia è presente in un terzo dei casi, ove può coesistere anche un lieve deficit facciale. Le sensibilità sono normali e i riflessi profondi solitamente conservati.

Le complicanze polmonari e cardiache della PM sono simili a quelle della DM. Una interstiziopatia polmonare è stata descritta nel 10% circa dei casi, di cui la metà presenta anticorpi anti Jo-1. Al momento della diagnosi quasi il 50% dei casi di PM risulta affetto da poliartrite.

Polimiosite infantile – Una miopatia infiammatoria simile alla PM dell'età adulta non è osservabile nell'infanzia. Vanno descritte, tuttavia, due forme particolari che, seppur rare, meritano attenzione in quanto, almeno parzialmente, trattabili.

Miopatia infiammatoria congenita. In questa forma i movimenti fetali sono ridotti, alla nascita è presente un'ipotonia muscolare e le successive tappe motorie sono considerevolmente ritardate. L'ipostenia interessa il collo, la faccia gli arti e la muscolatura respiratoria. Le contratture sono comuni, i riflessi profondi ridotti o assenti. Molti bambini presentano microcefalia e alterazioni mentali.

La biopsia muscolare evidenzia necrosi e rigenerazione, diffusa perdita di miofibre, fibrosi, infiltrazione linfocitaria interstiziale focale e espressione sarcolemmale dell'antigene MHC-I in ampi gruppi di miofibre non in fase di rigenerazione. La risposta alla terapia steroidea è variabile ma mai drammatica. La diagnosi differenziale va posta nei confronti della distrofia muscolare congenita di Fukuyama e della sindrome di Walker–Warburg.

Polimiosite infantile con "mionuclei malati". Insorge nel primo anno di vita manifestandosi con incapacità a mantenere la stazione eretta, cadute, debolezza nell'elevazione dell'arto superiore e scarso controllo del capo per deficit dei muscoli cervicali ed ipoareflessia profonda. L'atrofia della muscolatura del braccio con relativa normalità del trofismo muscolare all'avambraccio conferisce all'arto tipico aspetto tipo Popeye ("Braccio di ferro"). Non sono riportati deficit cranio-cervicali né manifestazioni extramuscolari.

Il reperto EMG è simile a quello della forma idiopatica dell'adulto. La biopsia muscolare dimostra infiltrati interstiziali linfocitari senza la parziale invasione delle miofibre come nell'adulto. A conferma della natura infiammatoria della malattia si osserva presenza di espressione sarcolemmale dell'antigene MHC-I.

L'aspetto distintivo istopatologico consiste in abbondanti alterazioni dei mionuclei comprendenti aumento delle dimensioni, forme irregolari e bizzarre con invaginazioni citoplasmatiche e varie inclusioni; in molti nuclei è presente un eccesso di eterocromatina.

La malattia sembra essere autolimitante ma possono residuare atrofia e ipostenia permanenti anche quando la terapia corticosteroidea è risultata clinicamente efficace .

Miosite necrotizzante autoimmune (NAM)

È una nuova emergente entità, inclusa con crescente frequenza fra le forme di IIM (Liang e Needham, 2011). Si tratta di una miopatia acuta o subacuta, anche grave, con possibili variazioni stagionali (maggior frequenza in autunno e inverno), scatenata da statine,

Tabella 23. Caratteristiche principali delle miopatie infiammatorie idiopatiche.

	Dermatomiosite	**Polimiosite**	**Miosite a corpi inclusi**
Prevalenza stimata	17 : 100.000	17 : 100.000	0,49 : 100.000
Codice Orphanet*	801	732	611
Età di esordio	qualsiasi età con due picchi: 5-15 e 45-65 anni	> 18 anni	> 50 anni
Rapporto M/F	1: 2	1: 2	3:1
Familiarità	assente	assente	in alcuni casi
Rash cutaneo	presente	assente	assente
Interessamento muscolare	prossimale > distale, simmetrico*	prossimale > distale, simmetrico	distale > prossimale, asimmetrico, lento esordio
Atrofia muscolare	(+)	+	++
Dolore muscolare	+	(+)	(+)
CK serica	normale - 50 volte aumentata	50 volte aumentata	normale -10 volte aumentata
EMG	reperto miogeno	reperto miogeno	reperto miogeno o misto
Biopsia muscolare	atrofia perifascicolare con flogosi perifascicolare, perimisiale o perivascolare	*PM definita*: flogosi primaria con complesso CD8/ MHC-I, non vacuoli; *PM probabile*: ubiquitaria espressione MHC-I ma minima infiammazione, non vacuoli	infiammazione primaria con complesso CD8/MHC-I, miofibre vacuolate con depositi di β-amiloide, segni di miopatia cronica
Condizioni associate extramuscolari	miocardite, interstiziopatia polmonare, neoplasie	miocardite, interstiziopatia polmonare	neuropatia, disturbi autoimmuni
Malattie connettivali	sì, ma solo con sclerodermia e malattie miste del tessuto connettivo	sì, con tutte	si, nel 20 % dei casi
Sindromi da sovrapposizione	sì, ma solo con sclerodermia e malattie miste del tessuto connettivo	no	no
Malattie sistemiche autoimmuni	rare	frequenti	rare
Associazione con virus	non provata	con HIV e HTLV-1	con HIV e HTLV-1
Associazione con parassiti o batteri	esclusa	provata	esclusa
Miotossicità da farmaci	rara	sì	no
Risposta alla terapia immunosoppressiva	presente	presente	assente o scarsa

* Orphanet:
** in alcuni casi con tipico *rash* la forza è normale (dermatomiosite *sine miosite*)

infezioni virali, neoplasie maligne e patologie autoimmuni; è spesso diagnosticata erroneamente come PM, miopatia tossica (anche da statine) o miopatia metabolica, forme con cui condivide la comparsa di iperCKemia acuta.

La NAM è caratterizzata da ipostenia prossimale simmetrica, iperCKemia e aspetti di "irritabilità" miopatica all'EMG. I casi descritti in letteratura sono tutti adulti, verosimilmente perché l'uso di statine, i disturbi autoimmunitari e le neoplasie maligne tendono ad aumentare con l'età. Di fatto l'età media è inferiore nei soggetti con anticorpi anti-SRP rispetto ai casi associati a statine o a neoplasie maligne.

Analogamente alla PM e DM, la NAM si presenta in maniera acuta-subacuta (giorni-settimane), l'esordio e il decorso sono simili, con deficit simmetrico prossimale ai quattro arti che si manifesta con difficoltà ad alzarsi da sedie basse, salire le scale, sollevare oggetti.

Nelle forme da statine, la miopatia può insorgere anche a distanza dalla loro sospensione, e anche persistere o ulteriormente progredire, a differenza dalle miopatie tossiche. Altri sintomi sono rappresentati da fatica, mialgie, calo ponderale (anche in assenza di neoplasie). I muscoli più compromessi sono solitamente il deltoide e lo psoas.

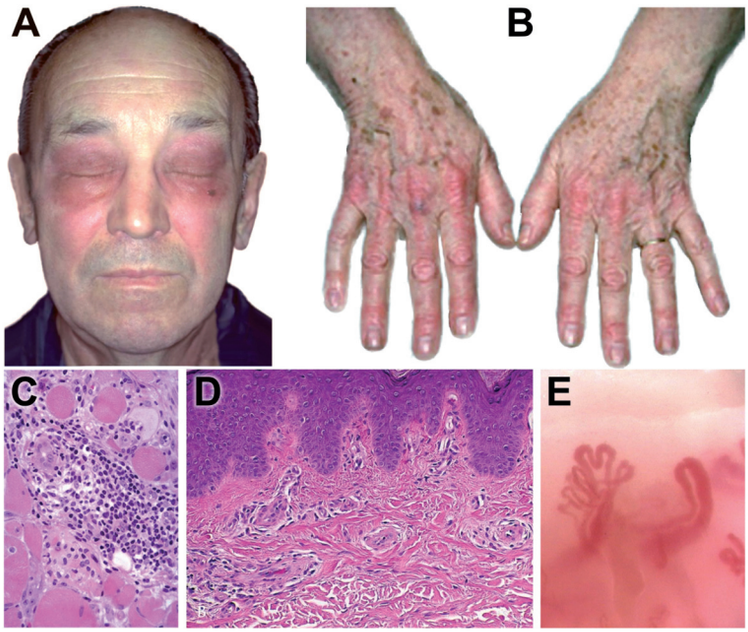


Fig. 10. Dermatomiosite. A: eritema eliotropo perioculare, B: segno di Gottron (eritema papulare articolare alle mani), C: infiltrazione reattiva interstiziale perimisiale e D, sottocutanea; E: ectasie capillari subungueali.

Il possibile interessamento dei flessori del collo, della muscolatura faringea e respiratoria può causare disfagia e dispnea; la muscolatura extraoculare è risparmiata. L'ipostenia è spesso assai marcata (forza <3), ma in alcuni casi di NAM indotta da statine il deficit di forza è minimo malgrado un notevole aumento della CKemia.

Le sensibilità sono conservate e le manifestazioni cutanee sono assenti. Le NAM indotta da statine o paraneoplastica non si associano a cardiopatie o a pneumopatia interstiziale, ma il dato merita conferma.

È importante diagnosticare la NAM in quanto potenzialmente trattabile. Nella NAM la CKemia è notevolmente aumentata, solitamente oltre 10 volte il limite superiore della norma; è possibile oggi dimostrare la presenza di anticorpi anti-SRP. La diagnosi definitiva è bioptica.

Diagnosi

La diagnosi di DM è relativamente facile in presenza delle tipiche alterazioni cutanee; la diagnosi di PM o di NAM avviene per esclusione mentre la s-IBM deve essere presa in considerazione se l'evoluzione è lenta, l'età supera i 50 anni, l'interessamento muscolare è prevalentemente distale e non vi è risposta alla terapia.

La diagnosi è confermata sulla base di tre esami di laboratorio: determinazione del livello serico degli enzimi muscolari, elettromiografia e biopsia muscolare.

Enzimi muscolari – Il più sensibile enzima muscolare è la creatina chinasi (CK) che, in presenza di un processo attivo, può aumentare fino a 50 volte la norma. Altri enzimi meno sensibili ma che possono essere aumentati sono l'aspartato aminotransferasi (AST), l'alanina aminotransferasi (ALT), la lattico deidrogenasi (LDH) e l'aldolasi.

La CKemia rispecchia solitamente l'attività del processo patologico, ma può risultare normale nella fase attiva della DM, più raramente della PM. Nella s-IBM la CKemia non aumenta oltre 10 volte la norma e in alcuni casi può anche restare nei limiti dopo l'esordio della malattia. Nella s-IBM la CKemia non supera abitualmente il valore di 10 volte la norma e può anche essere normale fin dall'esordio della malattia.

La CKemia può anche rimanere normale in casi di DM dell'adolescenza non trattata e in altri in cui il processo patologico risulta confinato ai vasi intramuscolari ed al perimisio. Nella NAM la CKemia è molto elevata, solitamente intorno a 8.000-15.000 U/L.

EMG – Dimostra MUP di tipo miogeno (durata diminuita, ampiezza ridotta, morfologia polifasica) ed aumento dell'attività spontanea (potenziali di fibrillazione, scariche ripetitive complesse, potenziali positivi).

Il reperto conferma l'attività del processo, ma non è specifico, in quanto si riscontra in altre miopatie attive acute. Un quadro misto, miogeno e neurogeno (MUP polifasici sia di breve che di lunga durata) è spesso presente nella s-IBM ma può essere osservato anche nella PM e DM a seguito di rigenerazione muscolare nei casi cronici o per eventuale neuropatia periferica associata.

Biopsia muscolare – L'esame microscopico di un campione muscolare è essenziale per la diagnosi definitiva di miopatia infiammatoria. La massima informazione da parte della biopsia dipende dipende dalla scelta oculata del muscolo da esplorare, dall'adeguato

trattamento del campione e dall'interpretazione istopatologica appropriata, secondo le indicazioni riportate nel 1° Vol., Cap. 14 Indagini bioptiche in Neurologia, Biopsia muscolare.

L'impiego di sezioni criostatiche si presta a colorazioni istologiche, istoenzimatiche ed immunocitochimiche per la ricerca del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC-I) o del complemento e per identificare sottopopolazioni linfocitarie o accumuli di sostanze. Lo studio ultrastrutturale è raramente necessario. L'interpretazione non pone problemi nei casi tipici, altrimenti è richiesta una accurata disamina clinico-patologica da parte di personale molto esperto.

I principali aspetti bioptici patologici sono: alterazioni delle miofibre e dei vasi, il profilo infiammatorio cellulare e gli aspetti immunopatologici specifici.

Nella DM l'infiammazione è perivascolare o nella periferia del fascicolo ed è spesso associata ad atrofia perifascicolare la cui presenza, anche in assenza di infiammazione, pone il sospetto di DM.

Nella PM e s-IBM l'infiammazione è multifocale all'interno del parenchima endomisiale e consiste prevalentemente in cellule T CD8+ che invadono le fibre muscolari sane esprimenti l'antigene MHC-I, ubiquitariamente upregolato sulla superficie della maggioranza delle miofibre.

Il complesso MHC-I/CD8+ è caratteristico di entrambe PM e s-IBM, ma in quest'ultima sono presenti, oltre ai segni di infiammazione, vacuoli orlati e fini depositi di amiloide congofila, costituito da precipitati filamentosi di 15-18 nm periodicamente intrecciati fra loro come nella malattia di Alzheimer. Nella s-IBM altre diverse molecole si accumulano dentro alle miofibre, ma nessuna di esse rappresenta un marker specifico ed esclusivo.

Nella NAM il reperto muscolare è caratterizzato da marcata e diffusa necrosi delle miofibre (fino al 50% di fronte a meno del 3% nella DM) associata a rigenerazione di altre, ma l'infiltrato infiammatorio è scarso o assente. Nella NAM non è osservabile né l'invasione endomisiale o delle fibre muscolari non necrotiche da parte di cellule T CD8+ (come accade nella PM) né l'infiltrato infiammatorio perivascolare da parte di cellule T CD4+ (come accade nella DM); a differenza dalla PM e dalla s-IBM, nella NAM i principali elementi infiammatori sono i macrofagi, circondanti miofibre necrotiche o dispersi nell'endomisio.

Anche l'espressione di MHC-I è diversa da quella osservabile nella PM e s-IBM poiché non è ubiquitaria ma dispersa su miofibre necrotiche o in rigenerazione. Talora, specie nei casi paraneoplastici, i capillari appaiono rigonfi (*pipe stem capillaries*); in numerosi casi si può osservare un deposito di complemento sulle pareti vasali che appaiono ispessite e ialinizzate.

Un'interpretazione erronea della biopsia muscolare può derivare da diverse cause, tra cui il mancato studio dei vasi, la mancata visualizzazione ultrastrutturale dei filamenti della IBM, l'incapacità a distinguere tra necrosi delle miofibre e la parziale invasione delle stesse da parte di linfociti citotossici o di macrofagi.

Nella DM il danno può essere disperso e sfuggire a una sola biopsia; sempre nella DM la mancanza di infiltrati infiammatori, pur in presenza di atrofia perifascicolare, può indurre una conclusione erronea di "alterazioni non specifiche". Gli insuccessi più frequenti si riscontano nella distinzione della s-IBM dalla PM, la PM dalla NAM e PM e NAM dalle distrofie muscolari con marcati aspetti istopatologici infiammatori.

Nei soggetti in cui i criteri clinici di PM o di s-IBM sono rispettati ma la biopsia rimane dubbia si configurano rispettivamente una *probabile PM* o una *probabile s-IBM.* Lo stesso vale in senso opposto per la diagnosi di DM: se la biopsia è tipica ma il *rash* cutaneo è assente si configura una *probabile DM*.

Neuroimmagini muscolari – Anche se l'ecografia e la RM del quadricipite e dei muscoli dell'avambraccio possono documentare la selettiva distribuzione della compromissione nella s-IBM, il loro impiego a scopo diagnostico è assai poco rilevante, mentre possono indicare la regione più atta alla biopsia quando la malattia è asimmetrica o focale.

Terapia

Poiché gli specifici bersagli antigenici nelle IIM non sono noti, le immunoterapie attualmente impiegate non hanno un bersaglio specifico (ad es., le cellule T autoreattive o il processo complemento-mediato) ma promuovono una immunosoppressione largamente aspecifica o una immunomodulazione (Dalakas, 2011f).

Inoltre, molte delle terapie sono empiriche, basate sull'esperienza ma non sono il frutto di trial controllati e di studi che abbiano adottato misure standardizzate di outcome.

Corticosteroidi – Il *prednisone* rimane il farmaco più usato nel trattamento della DM e della PM, anche se mancano *trial* controllati rispetto agli altri glicorticoidi.

Il suo meccanismo d'azione non è chiaro: probabilmente il prednisone inibisce il reclutamento e la migrazione di linfociti verso le aree di infiammazione ed interferisce con la produzione di linfochine (in particolare, l'interleuchina miotossica IL-1 secreta dai macrofagi attivati che invadono le miofibre); anche la soppressione della molecola di adesione ICAM-1 può prevenire il passaggio attraverso la parete endoteliale dei linfociti diretti verso le miofibre.

È consuetudine iniziare con un dosaggio elevato, almeno 1 mg/kg p.o./die o 60–80 mg/die in un'unica somministrazione al giorno dopo colazione. Dopo 3-4

settimane di trattamento, la dose giornaliera è lentamente ridotta al ritmo di 5-10 mg ogni 2-3 settimane, tenendo conto dell'efficacia e degli effetti collaterali, sino al raggiungimento della dose più bassa che controlli la malattia; in alternativa, sempre dopo 3-4 settimane, si può passare alla somministrazione a giorni alterni con riduzione di 10 mg alla settimana della dose giornaliera. Il desametazone p.o. non risulta superiore al prednisone.

Nei casi più gravi, il trattamento può richiedere, anche fin dall'inizio, la somministrazione di metilprednisolone 1 g i.v./die per 3–5 giorni, 500-1.000 mg 2-3 volte alla settimana, per poi passare al trattamento orale sopradescritto. La somministrazione di metilprednisolone i.v come trattamento di prima scelta è preferita da alcuni autori in quanto minimizza gli effetti collaterali facilmente presenti nei soggetti anziani o malnutriti.

Se al terzo mese di terapia non si osserva nessun beneficio obiettivo (definito da miglioramento della forza e non semplicemente dalla riduzione di CKemia) il soggetto è probabilmente non responsivo agli steroidi e va considerata la somministrazione di IgG i.v. (IVIG, vedi oltre).

Nei soggetti responsivi agli steroidi, l'obiettivo è di raggiungere la dose efficace più bassa con i minori effetti avversi associando immunosoppressori "risparmiatori di steroidi" che alcunipreferiscono somministrare sin dall'inizio. La loro scelta è empirica e non basata su prove: non esiste un farmaco specifico di provata efficacia nella PM e nella DM.

Immunosoppressori – Sono rappresentati da azatioprina, metotrexate, ciclosporina e micofenolato mofetil, il cui utilizzo è descritto nel 1° Vol., Cap. 17 Neuroimmunologia.

IVIG – La terapia con IgG i.v. è prevista come trattamento di seconda scelta, specie nella DM, se i corticosteroidi ed i risparmiatori di steroidi non sono efficaci. In uno studio a doppio cieco di pazienti con DM refrattaria l'IVIG ha significativamente migliorato forza e *rash* cutaneo e in diversi soggetti l'IVIG può anche abbassare la dose necessaria di prednisone. L'effetto benefico dell'IVIG nella PM e nella s-IBM è stato documentato solo da *open-label trials* ma l'esperienza conferma il dato. Il dosaggio iniziale raccomandato di IgG è di 2 g i.v./kg, nello spazio di 5 giorni 2-5, ripetuto ogni 4-8 settimane a seconda delle condizioni cliniche.

Nei casi di PM-DM con risposta scarsa o assente agli steroidi ed all'IVIG bisogna rivedere la diagnosi, effettuando eventualmente anche una seconda biopsia muscolare. Se la diagnosi risulta confermata si possono empiricamente utilizzare: 1) ciclofosfamide a dosi di 0,7–1 g/m^{2}i.v mensile per sei mesi, 2) tacrolimo e rapamicina, inibitori della calcineurina fosfatasi diversi dalla ciclosporina e 3) nuove sostanze sotto forma di anticorpi monoclonali o di fusione di proteine bersaglio, tra cui gli anticorpi monoclonali *rituximab* e *alemtuzumab* (Dalakas, 2011f).

Nella s-IBM non esiste attualmente un trattamento efficace, anche se sono riportate risposte parziali e limitate nel tempo ai comuni immunoterapici ed all'IVIG.

Non esistono trial controllati e randomizzati che possano guidare il trattamento della NAM che, in ogni modo, deve contemplare la rimozione della causa, ove questa sia nota. L'approccio farmacologico prevede inizialmente un tentativo con prednisone 1 mg/kg p.o./die e la precoce associazione di un farmaco risparmiatore di steroide che può facilitare la riduzione del prednisone. In presenza di una risposta insoddisfacente, si può aumentare il prednisone o passare al metilprednisolone per via venosa. Un approccio alternativo può essere il ricorso alla IVIG sostituibile in caso di insuccesso con la plasmaferesi.

Miopatie infiammatorie associate a collagenopatie

Una compromissione neuromuscolare può verificarsi in qualsiasi collagenopatia vascolare (lupus eritematoso, sclerodermia, artrite reumatoide e sindrome di Sjögren) ad opera di diversi meccanismi tra cui ischemia, cachessia, neuropatia periferica, deformità muscolo-scheletriche ed effetti collaterali della terapia steroidea cronica.

Un'altra possibilità è costituita dal verificarsi di una vera miopatia infiammatoria, evento relativamente raro. È già stato ricordato che la DM è l'unica forma che realmente si "sovrappone" alla sclerosi sistemica.

In termini pratici, se un malato con una sicura collagenopatia vascolare presenta un'ipostenia inattesa con CKemia significativamente elevata e reperto EMG compatibile con una miopatia infiammatoria è opportuno procedere ad un esame bioptico.

Sclerodermia (SS)

L'interessamento del muscolo scheletrico è comune nello sclerodermia (SS, *Sytemic Sclerosis*). Deficit di forza è presente anche nel 90% dei casi, ma la maggior parte di questi presenta valori normali di CKemia e EMGrafici mentre alla biopsia muscolare si riscontra solo lieve variabilità dimensionale delle fibre con atrofia delle fibre di tipo II e fibrosi perimisiale. Il 5-17% dei malati presenta, tuttavia, una miosite vera e propria con aumento della CKemia e un reperto EMG miopatico. La carenza di dettagliate descrizioni immunoistopatologiche non consente di distinguere tra aspetti tipo PM o tipo DM. Vi è generale accordo che i casi con infiammazione istologicamente documentata rispondono bene alla terapia corticosteroidea dosaggio elevato

od anche a dosaggio basso se sono presenti anticorpi anti-PM.

Lupus eritematoso sistemico (SLE)

È un disturbo immunitario che colpisce diversi sistemi, e nel 50% dei casi anche la muscolatura scheletrica. La miopatia è caratterizzata da ipostenia prossimale, iperCKemia ed elevati titoli di anticorpi anti nucleo (ANA) diretti contro DNA nativo e proteine ribonucleari. La biopsia muscolare dimostra un quadro istopatologico infiammatorio simile a quello della dermatomiosite, con infiltrati linfocitari associati a vasculite dei piccoli vasi, atrofia delle miofibre tipo II e raramente corpi inclusi.

Artrite reumatoide (RA)

L'ipostenia è relativamente comune ma solitamente correlata al disuso secondario a dolore ed all'atrofia delle miofibre tipo II conseguente ad un trattamento corticostroideo cronico. Una vera miosite documentata da esami sierologici, dall'EMG e talora dalla biopsia è molto rara.

Sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren è caratterizzata da xeroftalmia, xerostomia e secchezza di altre mucose. Come nell'artrite reumatoide l'ipostenia è comune ma secondaria all'artrite e al dolore. Una vera miosite è rara; sono stati descritti casi sia DM sia IBM, ma l'incidenza globale è bassa.

Malattia mista del tessuto connettivo

I soggetti con malattia mista del tessuto connettivo presentano contemporaneamente aspetti di sclerodermia, LES e miosite, per lo più con caratteristiche di dermatomiosite. Anche una miosite necrotizzante può complicare il quadro.

Altre forme

Miopatia granulomatosa

Può manifestarsi nel corso di diverse patologie ma la forma più frequente è quella associata alla sarcoidosi. La sarcoidosi è un disturbo infiammatorio sistemico da causa ignota caratterizzato dalla presenza all'esame istologico da granulomi epitelioidi non caseosi che risultano talora palpabili. Circa il 5% dei soggetti presenta un interessamento del sistema nervoso (neurosarcoidosi): le neuropatie craniali sono la manifestazione più frequente. La miopatia si verifica nel 7%-12% dei soggetti con sarcoidosi e nella maggior parte dei casi è asintomatica.

Può presentarsi in tre forme distinte: 1) forma subacuta con ipostenia prossimale, mialgie e febbre; 2) forma cronica, la più frequente, con diffusa atrofia e occasionale pseudoipertrofia, deficit di forza simmetrico, con CKemia solitamente nella norma e segni bioptici di infiammazione granulomatosa (presenza di cellule epitelioidi, cellule giganti di Langhans, macrofagi e linfociti; 3) forma nodulare con noduli palpabili che raramente comportano compromissione funzionale e dolore muscolare.

Miositi granulomatose sono state descritte anche in corso di timoma, miastenia gravis, tiroidite autoimmune, lebbra, tubercolosi, malattia di Crohn, malattia di Wegener ed infezioni parassitarie.

Sindromi eosinofile

Sono caratterizzate da un'infiltrazione eosinofila nel muscolo o nella fascia muscolare, che si verifica in seguito ad infezioni parassitarie, vasculiti, fattori tossici isolatamente o in associazione ad eosinofilia sistemica (≥1.500 eosinofili/mmc) persistente per almeno 6 mesi, in assenza di parassitosi o di cause note di eosinofilia e segni o sintomi di interessamento correlato all'infiltrazione eosinofila.

Miopatia eosinofila – Insorge nel corso di una sindrome ipereosinofila sistemica assumento i seguenti possibili aspetti.

- Miosite focale e polimiosite eosinofila. Si presentano con ipostenia localizzata o generalizzata, con o senza mialgie ed alterazioni cutanee.
- Perimiosite eosinofila. È caratterizzata da mialgie senza deficit di forza. Il miocardio è spesso coinvolto e possono coesistere altre manifestazioni sistemiche, fra cui encefalopatia, neuropatia periferica, pneumopatie, compromissione renale e gastrointestinale e lesioni cutanee.

La CKemia è solitamente elevata nella miosite e nella polimiosite ma spesso normale nella perimiosite; sono osservabili ipergammaglobulinemia, anemia e VES aumentata nel 50% dei casi. I reperti EMG ed ENG sono congrui con il quadro clinico.

La diagnosi differenziale si pone nei confronti di infezioni parassitarie, vasculiti (ad es. *s. di Churg-Strauss*), neoplasie ematologiche o splancniche, sindrome eosinofilia-mialgia, fascite idiopatica eosinofila (*s. di Shulman*). I casi di bambini ed adulti erroneamente diagnosticati come miosite eosinofila presentavano in realtà mutazioni del gene per la calpaina-3 responsabile della LGMD2A, forma di distrofia dei cingoli in cui può essere osservata eosinofilia. La risposta ai corticosteroidi è variabile: molti malati necessitano anche di un agente citotossico di "seconda linea", mentre quelli refrattari richiedono un trapianto di midollo osseo.

Fascite eosinofila (Sindrome di Shulman) – L'infiammazione è confinata alla fascia muscolare in associazione a eosinofilia periferica. I maschi sono più affetti

dalle femmine e la maggior parte dei soggetti ha un'età compresa fra 30-60 anni. I sintomi sono costituiti da mialgie, dolorabilità muscolare, artralgie e modesta febbre. I settori muscolari prossimali possono risultare ipostenici ma l'esame è spesso inficiato dalla presenza di risparmio antalgico. Possono svilupparsi contratture articolari, in particolare alle mani, ginocchia e gomiti.

La cute può presentare la cosiddetta "*peau d'orange*" con ispessimenti, edema e infossamenti. Cuore, polmoni e reni non sono solitamente interessati mentre sono riportate complicazioni ematologiche (anemia aplastica, trombocitopenia idiopatica, leucemia, linfoma).

Due terzi dei malati presenta eosinofilia >7%, almeno un terzo ipergammaglobulinemia e VES aumentata. I reperti EMG ed ENG sono congrui con il quadro clinico.

Sindrome eosinofilia-mialgia – Descritta nel 1989 come sindrome simil-influenzale talvolta mortale e da allora segnalata su oltre 60.000 persone (con *exitus* in 27), è stata riferita ad un'integrazione alimentare cronica con di L-triptofano (L-TRP), aminoacido aromatico essenziale e precursore della serotonina.

La patogenesi è stata a lungo riferita alla contaminazione di condensati del L-TRP (specie 1,1'-etilidene-bis-L-triptofano ed ac. 1-metil-1,2,3,4-tetraidro-beta-carbolina-3-carbossilico), ma recentemente è stata attribuita importanza ad un blocco della deaminazione e metilazione dell'istamina causato da formiati ed altri metaboliti indolici derivanti dal metabolismo del L-TRP (Smith e Garret, 2005).

La sindrome è caratterizzata da mialgie, artralgie, rash cutanei e alterazioni cutanee di tipo sclerodermico, alopecia, edema distale agli arti, tosse, febbre e marcata eosinofilia ematica; l'ipostenia è di entità variabile, solitamente moderata.

L'esordio, subacuto, può verificarsi dopo poche settimane o diversi anni dall'inizio della terapia, e nel 27% dei casi comprende una grave polineuropatia sensitiva motoria che può mimare la sindrome di Guillain-Barré, o una multineuropatia suggestiva di vasculite. Nei casi gravi possono sopravvenire miocarditi e compromissione di altri visceri.

La biopsia mio-fasciale dimostra un marcato infiltrato cellulare (plasmacellule, linfociti CD8+, eosinofili) in sede perimisiale, epimisiale e perivascolare. La CKemia può essere normale o elevata.

La malattia solitamente recede con la sospensione del farmaco ma la risoluzione può essere lenta; la terapia corticosteroidea può accelerare il recupero.

Miofascite macrofagica

È una miopatia infiammatoria descritta all'inizio degli anni '90 e riscontrata esclusivamente in Francia, che si manifesta con febbre, mialgie diffuse (80% dei casi, prevalente distribuzione prossimale), astenia marcata, artralgie (60% dei casi, specie alle grosse articolazioni) e meno frequentemente debolezza muscolare (43%). Maschi e femmine sono ugualmente colpiti; l'età di esordio varia dalla terza alla quinta decade; la durata della malattia da 3 a 48 mesi. Talvolta coesistono anche segni di coinvolgimento del SNC.

Le indagini paracliniche evidenziano talora un aumento della CKemia e della VES ed alterazioni EMG (miogene nel 30% e neurogene nel 15% dei casi). La biopsia muscolare evidenza un quadro caratterizzato da infiltrazione marcata del connettivo muscolare da parte di strati di grandi macrofagi non-epitelioidi PAS-positivi e occasionali cellule T-CD81. L'ipotesi più accreditata è che la miofascite macrofagica sia secondaria alla somministrazione intramuscolare di vaccini (per epatite A-B e tetano) contenenti idrossido di alluminio come substrato per la preparazione. La sintomatologia migliora con terapia steroidea, associata o meno a trattamento antibiotico aspecifico.

Miosite focale

La miosite focale è una rara affezione che può svilupparsi in qualsiasi momento, dall'infanzia all'età adulta avanzata. Si manifesta come una massa muscolare solitaria, dolorosa, a rapida espansione, localizzata più frequentemente alla gamba (muscoli quadricipite e gastrocnemio) ma può riguardare anche gli arti superiori, addome, testa e collo.

La miosite focale deve essere distinta da neoplasie del tessuto molle (sarcomi), amiloidosi, miosite granulomatosa, fascite eosinofila, miosite nodulare, infarti focali (comunemente osservati nel diabete) e altre rare forme. Raramente generalizza in una tipica polimiosite.

La storia naturale indica una patologia autolimitantesi nello spazio di mesi con regressione spontanea, quasi mai con ricadute.

CKemia e VES rimangono solitamente normali. Gli aspetti istologici sono quelli di una miopatia infiammatoria con ipertrofia delle miofibre e prevalenza di cellule T (CD4+ e CD8+) negli infiltrati interstiziali. Il trattamento corticosteroideo anticiperebbe la regressione spontanea riducendo l'incidenza delle ricadute.

MIOPATIE INFETTIVE

Le miopatie infettive possono essere causate da agenti virali, batterici, fungini e parassitari, e nella maggior parte dei casi sono correlate a condizioni sanitarie scadenti o a particolari abitudini culturali e alimentari. In passato, con l'eccezione delle forme correlate a immunodeficienza, le miopatie infettive

erano confinate a particolari regioni geografiche; attualmente, invece, alcune di esse tendono ad essere ubiquitarie. Le infezioni batteriche o virali possono esercitare un effetto patogeno diretto o mediato attraverso autoanticorpi indotti da epitopi xenobiotici simili a quelli tissutali dell'ospite (*molecular mimicry*, v. 1° Vol., Cap. 27 Neuroimmunologia), dimostrati ad es. per l'anticorpo anti Jo-1 umano dalla somiglianza di epitopi antigenici tissutali e componenti del RNA genomico di batteri e virus.

L'effetto patogeno diretto dei virus è dibattuto, poiché l'amplificazione mediante PCR delle tracce nucleari virali non sono riusciti a confermare la loro presenza nei campioni bioptici, suggerendo che è improbabile, anche se non impossibile, che tali virus possano replicarsi nei muscoli dei malati con PM, DM e s-IBM. L'unica prova certa di una possibile connessione virale con PM e s-IBM deriva dai retrovirus (vedi sotto).

Va tenuto anche presente che i mutamenti immunologici che frequentemente si manifestano nel tempo nelle miopatie infiammatorie idiopatiche, aumentando il rischio di sovrapposizioni infettive, possono indurre erroneamente a considerare l'infezione quale evento causale.

Per diagnosticare una miopatia infettiva vanno sempre considerati il periodo intercorrente tra evento infettivo, esordio del quadro clinico e risposta alla terapia antibiotica mirata.

Forme virali

Molte infezioni virali possono causare miopatie infiammatorie transitorie. Il quadro clinico di una miosite acuta in un paziente con prove sierologiche o virologiche di recente infezione virale è in genere di lieve entità ma talora anche grave con possibile rabdomiolisi. I virus più noti come causa di miosite sono il virus influenzale e i virus coxsackie.

Miosite da virus influenzale – È caratterizzata da una sindrome clinica tipica che si presenta nella prima settimana dopo un attacco di influenza con marcate mialgie, dolorabilità alla pressione e talora edema, specie al polpaccio ma anche alla coscia, con risoluzione in una-due settimane; può comportare rabdomiolisi e mioglobinuria con rischio di insufficienza renale.

È causata sia dal virus A, sia dal virus B dell'influenza che, come noto, determinano infezione dei tratti respiratori superiore e medio. Valori precisi dell'incidenza non sono noti; alcuni dati indicherebbero una maggior incidenza dell'influenza B nell'età infanto-giovanile, mentre l'influenza A prevarrebbe nell'età avanzata. Nell'età adulta il quadro clinico è più variabile e tende ad essere più grave.

La miosite non è probabilmente causata dall'infezione virale (che rimane confinata all'albero respiratorio) ma all'azione di una o più citochine pirogene liberate nel torrente ematico, anche se colture muscolari hanno dimostrato una suscettibilità del muscolo ai virus.

Gli studi istologici sono numericamente limitati e non permettono affermazioni di rilievo; la CKemia può essere moderatamente aumentata.

Anche senza trattamento specifico (riposo a letto, analgesici e antipiretici sono sufficienti ad alleviare mialgie e febbre) la prognosi è solitamente buona.

Miosite da virus coxsackie – I virus Coxsackie vengono trasmessi in seguito a contatto con individui affetti o con liquidi di scarico. Le infezioni da coxsackie causano herpangina, meningiti, pericardite, miocardite, gastroenteriti, affezioni respiratorie e miosite, quest'ultima solitamente causata da Coxsackie del gruppo B. Il virus è miotropo ma anche meccanismi miogeni possono contribuire alla patogenesi della miosite. Il quadro clinico è costituto da mialgie aspecifiche, spesso esacerbate dall'attività fisica, solitamente non associate ad ipostenia o ad alterazione degli enzimi muscolari. La sintomatologia si risolve nello spazio di sette giorni.

Alcuni malati sviluppano i sintomi di una pleurodinia epidemia o *malattia di Bornholm* (iisola danese), causata prevalentemente da coxsackie tipo B5: si tratta, in particolare, di una miopatia infiammatoria localizzata acuta, di breve durata, più frequente nei bambini, con interessamento della muscolatura toracica ed addominale, caratterizzata da dolore indotto dalla respirazione profonda e dalla tosse.

Miositi da retrovirus – I retrovirus umani che possono causare miosite sono l'HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus 1*) e l'HTLV-1 (*Human T Cell Lymphotrophic Virus 1*). Entrambi posseggono la transcriptasi inversa, un enzima che transcrive il RNA virale nel DNA del provirus, che è integrato nel genoma della cellula ospite.

È ormai documentato che scimmie infettate con virus dell'immunodeficienza e uomini infettati con HIV-1 e HTLV-1 sviluppano PM o s-IBM.

Miositi associate a HIV (v. 2° Vol., Cap. 32 Malattie infettive del SNC, Malattia da HIV)**.** Nei soggetti HIV positivi una miopatia infiammatoria può manifestarsi nelle prime fasi come fenomeno clinico isolato, o più tardivamente in associazione ad altre manifestazioni da AIDS.

La forma più tipica è una miopatia infiammatoria sovrapponibile alla PM idiopatica, che si manifesta con ipostenia prossimale simmetrica, non dolorosa, spesso più frequente agli arti inferiori, che può anche costituire la sintomatologia di esordio dell'infezione da HIV. La sopravvivenza nettamente migliorata dei malati con AIDS ha aumentato la prevalenza della miopatia da HIV, presente quasi esclusivamente negli adulti.

Il quadro istopatologico non è dissimile da quello della PM idiopatica, la CKemia è elevata e il reperto EMG di tipo miogeno. Il meccanismo patogenetico è ancora

oscuro: l'HIV-1 determinerebbe la miopatia non per infezione diretta del muscolo, ma a seguito di un processo citotossico mediato da cellule T e limitato all'espressione di MHC-I (analogamente alle polimiositi non HIV). In particolare l'antigene HIV è rilevabile solo nelle cellule mononucleate interstiziali e non nelle cellule muscolari.

Cellule CD8+ e macrofagi si avvicinano e invadono cellule muscolari esprimenti l'antigene MHC-1 nel primo stadio della distruzione delle miofibre. La somiglianza degli aspetti immunologici con quelli della forma idiopatica suggerisce che l'infezione HIV possa innescare il disturbo immunitario responsabile di polimiosite.

La polimiosite da HIV sembra essere dovuta a un effetto remoto del virus sul muscolo, verosimilmente mediato da citochine e interferone. D'altra parte la HIV sieroconversione può anche comportare mioglobinuria e mialgie acute, indicando che il virus HIV può precocemente invadere direttamente le miofibre.

Altre forme descritte in rapporto all'HIV sono una miopatia subacuta dei cingoli, una miosite proliferativa sotto forma di una massa focale e una polimiosite multinodulare.

Accanto alla PM da HIV esiste la "sindrome atrofica da HIV", tipica delle popolazioni africane, in cui i soggetti sviluppano una grave atrofia diffusa con ipostenia generalizzata senza mialgie con CKemia ai limiti superiori della norma; la biopsia spesso rivela atrofie delle miofibre tipo II.

Nei muscoli di soggetti con infezione HIV eventuali infezioni opportunistiche sono principalmente costituite da piomiositi batteriche o da parassiti (criptococco, citomegalovirus, toxoplasma). La prognosi è relativamente buona per la risposta alla terapia immunosoppressiva, analoga a quella della forma idiopatica.

Infine, l'infezione da HIV e da HTLV-1 possono anche comportare una forma di miosite analoga alla s-IBM.

La miopatia appare entro i primi 5 anni, ma molto tempo dopo i primi segni dell'infezione retrovirale; il fenotipo clinico ed il quadro istologico sono sovrapponibili a quelli della forma idiopatica.

La PM o la IBM che si sviluppano in soggetti HIV positivi devono essere differenziate da una miopatia tossica causata da terapia protratta con zidovudina (AZT), caratterizzata da fatica, mialgie, lieve ipostenia muscolare, modesto aumento della CKemia e dalla presenza di *ragged red/blue fibres* all'istologia.

La miopatia da AZT è una miopatia tossica da danno mitocondriale dovuto ad inibizione della γ-polimerasi, enzima presente unicamente nella matrice mitocondriale.

Polimiosite associata a HTLV-1. Questa miopatia infiammatoria si verifica sia isolatamente, sia come complicanza tardiva della paraparesi spastica tropicale con particolare frequenza nelle popolazioni giapponesi e caraibiche. Come nelll'infezione HIV, cellule endomisiali T CD8+ invadono o circondano fibre necrotiche MHC-I positive, suggerendo un processo citotossico T-mediato e limitato all'espressione di MHC-I.

L'istologia è caratterizzata da marcata risposta infiammatoria perimisiale o interstiziale, con necrosi e fagocitosi delle miofibre.

I sintomi iniziali consistono in ipostenia muscolare, iperCKemia e possibile insufficienza respiratoria. Il trattamento con farmaci retrovirali o con agenti immunosoppressivi non risulta efficace.

Forme batteriche

Le infezioni muscolari batteriche sono caratteristiche dei paesi tropicali, anche se la loro frequenza sta aumentando in molte altre aree geografiche, in particolare nei portatori di immunodeficienza acquisita. Le possibili localizzazioni dei processi infettivi suppurativi della cute, della fascia superficiale sottocutanea e profonda muscolare e del muscolo sono illustrate nella Fig. 11.

Piomiosite – È la forma più tipica, consistente in una zona di suppurazione localizzata con formazione di un ampio ascesso. È chiamata anche *piomiosite tropicale* per la sua prevalenza significativa nelle aree tropicali, di cui non esiste peraltro spiegazione plausibile. Gli agenti causali che raggiungono il muscolo per disseminazione ematogena da tessuti circostanti sono in ordine di importanza lo *stafilococco aureo,* lo *streptococco piogene*, la *salmonella* ed il *pneumococco*.

Spesso in anamnesi risultano fattori favorenti o predisponenti (nel 50% dei casi traumi muscolari) ma la piomisite può verificarsi anche in assenza di tali fattori. Sono solitamente colpiti i grossi gruppi muscolari, come quelli della coscia: il muscolo è caldo, gonfio, di consistenza aumentata, intensamente dolente e dolorabile per compressione o movimento. Il quadro comprende febbre, mialgie, leucocitosi neutrofila, VES elevata, iperCKemia.

La diagnosi nelle prime fasi può essere difficile; la diagnosi differenziale si pone nei confronti di trombosi ed ematomi. Essendo la batteriemia transitoria, l'emocultura può essere negativa, mentre l'aspirazione del materiale ascessuale può rilevare la presenza di pus e dell'agente patogeno; di grande aiuto sono ecografia, TC ed RM. La remissione è in genere completa dopo terapia antibiotica sistemica e drenaggio chirurgico.

Fascite necrotizzante maligna da streptococco – Comunemente nota come *flesh-eating infection*, costituisce un quadro drammatico causato da un ceppo di *streptococco A β-emolitico* altamente virulento. Generalmente si presenta come complicazione post-chirurgica, ma la porta d'ingresso dell'infezione può corrispondere ad un banale taglio o un'abrasione cutanea. I sintomi iniziali sono un dolore muscolare molto intenso, febbre, arrossamento della cute sovrastante e marcato edema. L'evoluzione è rapidissima, con velo-

ce allargamento dell'area infiammata ed edematosa ai settori prossimali degli arti e comparsa di necrosi muscolare massiva. La diagnosi precoce è tassativa, per instaurare in tempo un congruo trattamento antibiotico, il cui ritardo può essere esiziale.

Miosite da clostridium – I clostridii sono batteri anaerobi obbligati gram positivi, ubiquitari, in grado di formare spore in ambiente avverso, e la varietà *Clostridium Welchii*, capace di produrre una esotossina e diversi enzimi litici, tra cui collagenasi e ialuronidasi, può essere responsabile di una rara miosite necrotizzante estesa ai tessuti interstiziali, con congestione vascolare, essudazione di fibrina, emorragie ed infine gangrena gassosa. Si sviluppa in seguito a contaminazione con terriccio di ferite laceranti profonde degli arti o dopo fratture comminute compost, oppure ustioni.

Il muscolo diviene marcatamente soffice con estesa necrosi e infiltrazione di polimorfonucleati. I segni locali sono costituiti da marcato dolore, gonfiore, essudati sieroematici e colorazione marrone della cute, la cui compressione appare simile a quella della neve; i segni generali consistono in febbre elevata, tachicardia, grave e rapida debilitazione ed evoluzione in sepsi. Se l'infezione è controllata e il tessuto necrotico rimosso, è possibile una parziale rigenerazione muscolare ma spesso gli esiti deficitari sono gravemente invalidanti.

Altre miositi batteriche – Altri batteri, come la *Borrelia burgdorferi* (m. di Lyme) e la *Legionella pneumophila* (m. dei legionari, possono raramente causare polimiositi infettive.

Forme fungine

Interessamento muscolare, in genere sotto forma di ascessi, è riportato, come evenienza rara, nel corso di actinomicosi, sporotricosi e istoplasmosi. Spesso una condizione di "malignità sistemica" comporta una candidiasi disseminata con coinvolgimento muscolare diffuso.

Forme parassitarie

Toxoplasmosi, tripanosomiasi africana ed americana (m. di Chagas), cisticercosi e trichinosi possono interessare il muscolo, sia pure raramente. La trichinosi è la più comune infezione muscolare parassitaria in cui sintomi generali, quali malessere e febbre, si associano a intense mialgie, rigidità e possibile contemporaneo interessamento cutaneo con edema periorbitale, talora accompagnato da edema congiuntivale e dermatosi orticarioide o petecchiale.

MIOPATIE ENDOCRINE

Diverse endocrinopatie possono causare complicazioni neuromuscolari che rappresentano talora il sintomo di esordio e solitamente regrediscono dopo terapia adeguata. Le miopatie endocrine dovrebbero essere sempre considerate in presenza di sintomi quali mialgie, crampi, ipostenia, faticabilità, atrofia o ipertrofia muscolare o inatteso peggioramento di una preesistente patologia muscolare. Le principali miopatie endocrine sono quelle associate a patologia tiroidea, paratiroidea, surrenalica e ipofisaria.

Miopatie associate a disturbi della tiroide

Comprendono la miopatia ipotiroidea, la miopatia ipertiroidea, la paralisi periodica tireotossica e l'oftalmopatia tiroidea (malattia di Graves).

Miopatia ipotiroidea – Il soggetto ipotiroideo può sviluppare una sintomatologia caratterizzata da mialgie, crampi, fatica generalizzata occasionalmente associata ad ipostenia e atrofia diffuse o localizzate ai settori prossimali dei quattro arti, aumento della CKemia ed un quadro miogeno all'EMG. Assai raramente il quadro è complicato da rabdomiolisi, ipertrofia muscolare e impegno della muscolatura ventilatoria. Nei soggetti con ipotiroidismo di lunga durata non trattato l'ipertrofia muscolare diffusa può associarsi a spasmi dolorosi durante il movimento (*sindrome di Hoffman*).

Il rallentamento della contrazione e del rilasciamento muscolare (pseudomiotonia) osservato nell'elicitazione dei riflessi profondi, tipicamente l'achilleo, è un segno tipico dell'ipotiroidismo, anche se raramente ricercato. In alcuni pazienti inoltre la percussione diretta del muscolo determina mioedema (tumefazione non dolorosa, elettricamente silente, di breve durata).

La CKemia può risultare 1-10 volte la norma e può essere anche asintomatica. Nell'ipertiroidismo primario i livelli serici di T3 e T4 sono bassi mentre quelli di TSH sono aumentati.

La biopsia muscolare evidenzia alterazioni non specifiche comprendenti atrofia e ipertrofia delle miofibre tipo I e II, riduzione numerica di quelle tipo II, necrosi e in alcuni casi rigenerazione delle miofibre.

La miopatia, la cui origine verosimilmente multifattoriale, migliora con il trattamento della condizione ipotiroidea; tuttavia l'ipostenia può persistere anche per un anno dopo il recupero della condizione eutiroidea.

Miopatia ipertiroidea – Una miopatia clinicamente evidente si verifica solo in una piccola quota di soggetti ipertiroidei; tuttavia ipostenia ed atrofia, specie ai muscoli prossimali degli arti, sono frequentemente osservate nell'ipertiroidismo di vecchia data. La gravità della miopatia non correla necessariamente con la gravità della tireotossicosi. Inoltre, pur essendo la tireotossicosi più comune nelle femmine, la miopatia è più comune negli uomini.

La miopatia ipertiroidea è caratterizzata da una distribuzione prevalentemente prossimale ma nel 20%

dei casi la compromissione è distale e in alcuni casi diffusa, con interessamento anche craniale (disfagia e disfonia) e respiratorio: ciò richiede una diagnosi differenziale nei confronti della miastenia gravis, la cui prevalenza, fra l'altro, è maggiore nell'ipertiroidismo rispetto al resto della popolazione. Mialgie e crampi possono essere presenti in alcuni casi.

I riflessi profondi possono rimanere normali ma più spesso sono vivaci ed a soglia e latenza ridotte; possono coesistere tremore sotto sforzo, miochimie e fascicolazioni, la cui presenza, non riferibile al tipo di patologia muscolare in atto, è giustificata ipotizzando un'azione eccitante degli ormoni tiroidei sui motoneuroni spinali o sulle relative proiezioni periferiche. In questi casi si profila la necessità di un'accurata diagnosi differenziale nei confronti della sclerosi laterale amiotrofica e di altre patologie motoneuronali primitive.

La CKemia, solitamente normale, può aumentare in corso di "bufera" tireotossicosica, ma la rabdomiolisi con mioglobinuria è un evento molto raro. L'EMG può mostrare alterazioni miogene assai modeste. La biopsia muscolare è scarsamente espressiva, dimostrando atrofia delle miofibre tipo I- II di grado variabile ed in alcuni casi anche modesti infiltrati interstiziali linfocitari.

La patogenesi della miopatia ipertiroidea è verosimilmente multifattoriale: si ipotizza un aumento del catabolismo muscolare con aumentato consumo mitocondriale di ossigeno, piruvato e malato, aumento dell'*uptake* di glucosio e della glicolisi e conseguente resistenza all'insulina, iperglicemia a digiuno, intolleranza al glucosio, deplezione di glicogeno e riduzione della produzione di ATP.

I β-bloccanti si sono dimostrati sintomatici efficaci, forse per l'effetto antagonista sulla richiesta di produzione di energia muscolare indotta dalla tiroxina, analogo strutturale catecolaminico, ma solo il raggiungimento del normale equilibrio tiroideo può gradualmente condurre al recupero di una normale forza muscolare.

Paralisi periodica tireotossica (TPP) – È trattata nelle canalopatie muscolari.

Oftalmopatia tiroidea (malattia di Graves) – Il malato ipertiroideo può manifestare anche contemporaneamente due differenti oftalmopatie da ipertiroidismo, l'una rappresentata da una retrazione palpebrale su base iperadrenergica di entità proporzionale alla gravità dell'ipertiroidismo, l'altra, caratteristica della malattia di Graves, secondaria ad un aumento del tessuto orbitario che causa esoftalmo ed oftalmoparesi estrinseca.

Com'è noto, la malattia di Graves (o di Flajani-Basedow o Parry) è una tireopatia autoimmune caratterizzata da sintomi e segni da eccessiva sintesi e secrezione di ormone tiroideo, gozzo diffuso ed infiltrazione di glicoproteine ed anticorpi diretti contro recettori del tessuto retrorbitario connettivale e muscolare: in particolare, si ipotizza un processo mediato da cellule T dirette contro antigeni comuni condivisi dai tessuti orbitali e dalla ghiandola tiroidea e che il recettore TRH e la tireoglobulina siano implicati come possibili anti-

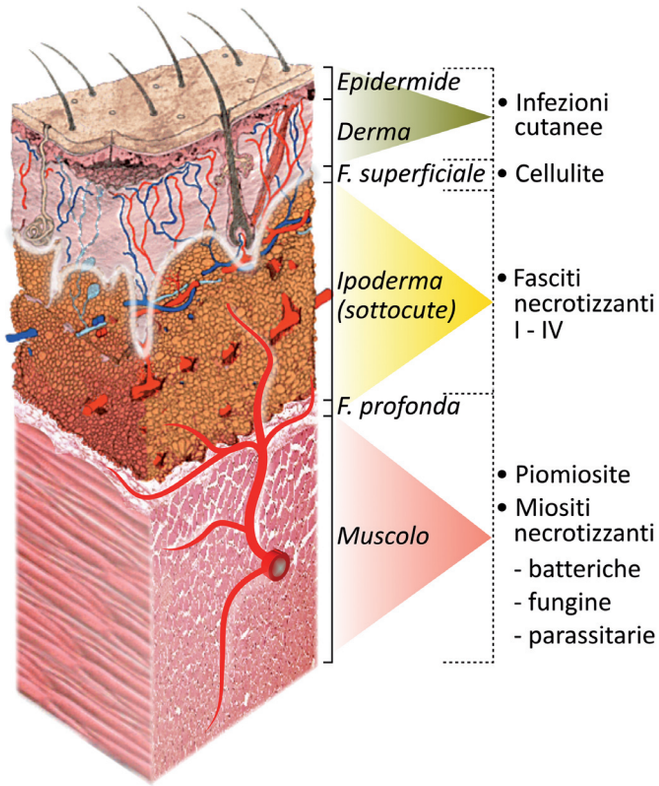


Fig. 11. Possibili sedi di infezioni suppurative cutanee, sottocutanee e muscolari.

geni bersaglio. A questi eventi fanno seguito l'edema interstiziale e l'infiltrazione di cellule infiammatorie nel grasso retro-bulbare e nei muscoli extra-oculari, in particolare il retto mediale ed inferiore, che aumentano di volume e vanno incontro a limitazione meccanica.

L'oftalmopatia di Graves si manifesta frequentemente in corso di ipertiroidismo, ma talora può anticiparlo o manifestarsi nella fase di ipotiroidismo iatrogeno, costituendo la causa più frequente di esoftalmo unilaterale, pur essendo spesso bilaterale o asimmetrica.

Nella fase conclamata si manifesta con limitazione dei movimenti oculari, diplopia, edema, chemosi, retrazione delle palpebre ed esoftalmo talora doloroso di entità tale da impedire la chiusura degli occhi, con rischio di gravi ulcerazioni corneali. I casi rilevabili mediante ecografia orbitaria, ammontano al 90%; disturbi oculari clinicamente evidenti si manifestano nel 20-40% dei casi, solo il 5% dei quali presenta un'oftalmopatia grave. L'aumento di volume dei muscoli oculari può essere di tale entità da causare una neuropatia ottica da compressione all'apice orbitario, determinando papilledema ed atrofia ottica secondaria.

La diagnosi differenziale si pone essenzialmente con lo "pseudotumor" infiammatorio dell'orbita (processo flogistico idiopatico) e con la miosite orbitale.

Il trattamento si basa su glicocorticoidi i.v./ p.o., sulla correzione della turba tiroidea associata, ed in caso di scarsa risposta, sulla somministrazione di IgG i.v. (IVIG), di immunosoppressori come la ciclosporina, di analoghi della somatostatina (octotreotide) e sulla radioterapia orbitale; talvolta può essere necessaria anche la decompressione chirurgica del nervo ottico.

Miopatie associate a disfunzione delle paratiroidi

I disturbi del metabolismo del calcio e del fosforo causati da alterata secrezione di paratormone (PHT) si accompagnano frequentemente ad un coinvolgimento neuromuscolare e muscolare.

Il paratormone (PTH) è secreto come risposta all'ipocalcemia e la sua secrezione è inibita dall'ipercalcemia, attraverso G-proteine recettoriali per il calcio e la produzione intracellulare di inositolo trifosfato.

Il PHT interviene nella regolazione del metabolismo del calcio-fosforo in maniera piuttosto complessa per l'esistenza di complessi meccanismi omeostatici di *feedback* che vedono coinvolte le principali vitamine del gruppo D (D3-D2), la calcitonina, la funzione renale ed intestinale e la dieta.

Innanzi tutto, il PHT corregge l'ipocalcemia attivando il rilascio osteoclastico di Ca^{2+} nel plasma dalla porzione compatta dell'osso, inibisce gli osteoblasti e favorisce la formazione di osteoclasti dai loro precursori cellulari del sangue. In secondo luogo, a livello renale il PHT esercita due azioni: 1) aumenta l'assorbimento di Ca^{2+} ed Mg^{2+} nei tubuli distali ed inibisce il riassorbimento di fosfato, il cui aumento plasmatico tende a sua volta ad abbassare la calcemia ed a stimolare la secrezione di PHT; 2) stimola la produzione di Vit D3 "attiva" o calcitriolo (1α,25-diidrossicolecalciferolo o 1α,25(OH)D)[1] che potenzia l'assorbimento intestinale di Ca^{2+} Mg^{2+} e di fosfati a livello del tenue e nel contempo inibisce la sintesi del PHT.

In ultimo, azioni opposte a quelle 1α,25(OH)D sono esercitate dalla calcitonina, che favorisce l'eliminazione urinaria di Ca^{2+} e la sua deposizione nelle porzioni spugnose delle ossa.

Iperparatiroidismo – L'iperparatiroidismo primario è solitamente causato da un adenoma paratiroideo e nel 15% dei casi da una diffusa iperplasia di tutte le paratiroidi, mentre quello secondario dipende in genere da un'insufficienza renale cronica con ridotta sintesi di calcitriolo e conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dell'escrezione renale di fosfato.

Sebbene esistano accurate descrizioni di soggetti affetti da iperparatiroidismo primario con grave miopatia atrofica prossimale associata ad iperreflessia profonda, fascicolazioni della lingua ed alterazioni della marcia, la maggioranza dei casi diagnosticati in base alle sole indagini bioumorali non presenta sintomi neurologici o al massimo può lamentare solo astenia e faticabilità che regrediscono dopo paratiroidectomia; lo stesso vale anche per l'iperparatiroidismo secondario.

Nell'iperparatiroidismo primario e secondario si osservano ipercalcemia ed ipofosfatemia accompagnate da variazioni urinarie in senso opposto (ipocalciuria ed iperfosfaturia.) senza alterazioni della CKemia. In caso di ipoalbuminemia, la calcemia totale può risultare normale, mentre il tasso plasmatico del calcio ionizzato è tipicamente aumentato. I livelli serici di PTH sono aumentati, quelli di 1,25-diidrossi-vitamina D aumentati nella forma primaria, diminuiti in quella secondaria. La biopsia muscolare può rivelare un'atrofia aspecifica delle fibre di tipo I e II, ma è spesso normale nei casi meno gravi.

Il trattamento di scelta dell'iperparatiroidismo primario è la paratiroidectomia, totale nel caso di adenomi e parziale in caso di iperplasia diffusa (3 su 4 ghiandole).

I soggetti asintomatici o con marcato rischio perioperatorio possono essere trattati con terapia medica. L'iperparatiroidismo secondario migliora con la sommi-

[1] 1α,25(OH)D è sintetizzato dal colecalciferolo (Vit. D3 o calcidiolo (25(OH)D)), derivante dall'idrossilazione epatica di una provitamina prodotta dall'irradiazione UV del 7-deidrocolesterolo cutaneo endogeno o ingerito con gli alimenti assieme all'ergosterolo (di origine vegetale). La 1α-idrossilazione avviene sia nel rene, sia a livello macrofagico, per cui il calcitriolo, oltre ad agire come ormone "nucleare" alla pari degli steroidi, modula anche il sistema immunitario.

nistrazione di calcio e vitamina D e nell'insufficienza renale terminale con il trapianto di rene; occasionalmente può essere effettuata una paratiroidectomia subtotale.

Osteomalacia – Una miopatia prossimale dolorosa, spesso con maggior interessamento della muscolatura glutea, associata a dolenzia ossea, è un'evenienza ben riconosciuta negli adulti con osteomalacia e in bambini affetti da rachitismo. La frequenza di questa miopatia varia dal 73% al 97% a seconda delle casistiche ed è anche possibile che essa rappresenti il sintomo d'esordio, precedendo le fratture ossee.

L'osteomalacia può dipendere da ipovitaminosi D di origine alimentare, da malassorbimento o da alterazioni del metabolismo della vitamina D in rapporto ad acidosi renale tubulare o a terapia con alcuni farmaci antiepilettici tradizionali (PB, PHT, valproato).

Solitamente è presente iperparatiroidismo secondario, con valori di fosfato serico variabilmente bassi, così come i valori di 1,25-diidrossi-vitamina D, calcemia normale o aumentata, escrezione urinaria di calcio ridotta (tranne che in casi di acidosi tubulare), escrezione urinaria di fosfato aumentata e, dato utile dato per lo *screening*, aumento della fosfatasi alcalina; la CKemia è solitamente normale.

La biopsia muscolare può rivelare atrofia aspecifica delle miofibre tipo II; la densità ossea è ridotta con perdita di trabecole e assottigliamento della corteccia.

La miopatia associata a osteomalacia risponde bene alla vitamina D, alla somministrazione di calcio oltre, ovviamente, se possibile, al trattamento eziologico del disturbo.

Ipoparatiroidismo – Oltre a costituire una frequente complicanza funzionale transitoria della chirurgia toroidea e paratiroidea, può essere causato dalla terapia radiante tiroidea, da farmaci, sepsi, malattie paratiroidee infiltrative o autoimmuni ed anomalie dello sviluppo. Lo pseudo-ipoparatiroidismo è riferibile ad un'alterata risposta periferica al paratormone, anziché ad una insufficienza paratiroidea.

L'ipoparatirodismo non causa tipicamente una miopatia, anche se esistono in letteratura descrizioni ormai datate di miopatia con lieve ipostenia prossimale e modeste alterazioni istopatologiche aspecifiche..

L'ipocalcemia da ipoparatiroidismo comporta una tetania associata a crampi e parestesie, che si può manifestare in crisi spontanee o provocate artificialmente, come dimostrano il *segno di Chvostek* (contrazione mimica ipsilaterale a tipo di smorfia per percussione del nervo facciale a livello del processo stilomastoideo) e il *segno di Trousseau* (comparsa di spasmo carpale a tipo "mano da ostetrico" dopo alcuni minuti di ischemia dell'arto). Tra le manovre atte a rivelare uno stato di tetania latente va ricordata anche l'iperventilazione.

La CKemia può essere normale o lievemente aumentata; i livelli serici di PTH e di calcio sono ridotti, quelli di fosfato elevati. L'EMG evidenzia caratteristiche scariche ripetitive di potenziali di unità motoria sotto forma di doppiette, triplette, multiplette presenti a riposo o, più frequentemente, nel corso di iperpnea o ischemia dell'arto sottoposto a registrazione EMG di superficie .

La terapia consiste nella correzione dell'ipocalcemia e dell'iperfosfatemia con la somministrazione di vitamina D e di calcio.

Miopatie associate a disturbi delle ghiandole surrenali

Sia l'eccesso di *glucocorticoidi* prodotti dalla corticale fascicolata dei surreni (cortisolo), sia l'eccesso di *mineralocorticoidi*, prodotti dalla glomerulare che tendono a causare ipopotassiemia (aldosterone) possono causare compromissione dell'apparato muscolare.

L'eccesso o difetto degli androgeni prodotti dalla zona reticolare non causano alterazioni muscolari, mentre i cosiddetti steroidi anabolizzanti possono incrementare la forza e la massa muscolare.

Ipercortisolismo – Nel *morbo di Cushing* da iperproduzione ipofisaria o ectopica di ACTH (s. paraneoplastiche) e nella *sindrome di Cushing* (secondaria ad iperplasia, adenomi e tumori cortico-surrenalici o a terapia protratta con glucocorticoidi) la tipica sintomatologia ipercorticosteroidea comprende nel 50-80% dei casi una miopatia ad esordio insidioso e di gravità variabile.

In questa eventualità, il quadro clinico è caratterizzato da un tipico aspetto cushingoide ("faccia a luna piena", "gobba di bufalo"), ipertensione arteriosa, iperglicemia o diabete tipo 2, acne, osteoporosi, turbe sessuali, a cui si associa un deficit muscolare a distribuzione prossimale con risparmio della muscolatura distale, oculobulbare e facciale.

Una miopatia associata a iperpigmentazione cutanea è stata anche descritta in malati con eccessiva secrezione di ACTH in seguito ad adrenalectomia per malattia di Cushing (*sindrome di Nelson*) o con iperaldosteronismo primario (*sindrome di Conn*), ove possono manifestarsi anche crisi di paralisi periodica ipopotassiemica.

Gli enzimi muscolari non sono aumentati, l'EMG è scarsamente espressivo, la biopsia può evidenziare atrofia selettiva delle miofibre tipo II.

La regressione del quadro clinico avviene lentamente dopo ipofisectomia ed è in ogni modo possibile se si ristabiliscono i livelli fisiologici di glucocorticoidi.

Il meccanismo eziopatogenetico resta ancora oscuro: anche se i gluco- e mineralocorticoidi possono danneggiare indirettamente il muscolo attraverso l'induzione di squilibri elettrolitici (in particolare ipopotassiemia e ipofosfatemia), generalmente si tende ad attribuire un ruolo specifico ai livelli elevati di ACTH che determi-

nerebbero inibizione della sintesi ed aumento del catabolismo proteico muscolare.

Insufficienza surrenalica – Il 25-50% dei malati di Addison accusa ipostenia muscolare, mialgie, facile faticabilità, crampi; occasionalmente coesiste una miopatia più grave e generalizzata con interessamento anche della muscolatura respiratoria, peraltro reversibile dopo trattamento sostitutivo corticosteroideo. La CKemia, l'EMG e la biopsia non evidenziano alterazioni di rilievo. L'insufficienza surrenalica con iperpotassiemia può raramente sviluppare una grave miopatia iperpotassiemica o una paralisi periodica.

Nella patogenesi di questo quadro clinico concorrono numerosi elementi indotti dall'insufficienza surrenalica quali la compromissione del metabolismo dei carboidrati e del bilancio elettrolitico, l'alterata sensibilità adrenergica vascolare e la riduzione della perfusione muscolare.

Miopatie associate a disfunzioni ipofisarie

Acromegalia – I soggetti acromegalici denunciano comunemente ipostenia e ridotta tolleranza allo sforzo e nel 50% circa dei casi presentano una miopatia prossimale con lieve deficit di forza o con forza non proporzionata all'aumentata massa muscolare.

L'esordio della sintomatologia è graduale, l'evoluzione progressiva; il quadro clinico generalmente si risolve con il ritorno alla norma del tasso plasmatico dell'ormone della crescita (GH).

I livelli serici di CK ed aldolasi possono essere lievemente aumentati, l'EMG dimostra alterazioni miogene. La biopsia muscolare evidenzia alterazioni aspecifiche tra cui un aumento di glicogeno e di lipofuscina, un'ipertrofia o atrofia delle miofibre tipo I e II con aspetti di necrosi, talora presenza di aggregati tubulari e segni di danno microvascolare (ispessimento delle membrane basali dei capillari, restringimento del lume delle arteriole) riferibile in parte all'ipertensione, in parte all'azione diretta del GH.

Il meccanismo patogenetico della miopatia non è noto: si può ipotizzare che l'eccesso di ormone della crescita aumenti la sintesi proteica causando ipertrofia muscolare, anche se ciò non spiega l'origine dell'ipostenia.

L'exeresi dell'adenoma ipofisario e la conseguente riduzione dell'ormone della crescita portano al recupero della forza muscolare.

Ipopituitarismo – Nell'adulto l'insufficienza ipofisaria causa comunemente ipostenia e facile faticabilità, probabilmente per deficienza degli ormoni tiroidei e glicocorticoidi, la cui somministrazione migliora la miopatia. In epoca prepuberale, il panipopituitarismo si manifesta con un quadro clinico dominato da bassa statura (*dwarfismo*) e ritardato sviluppo muscolare e sessuale.

MIOPATIE TOSSICHE

Costituiscono un gruppo clinicamente ed istologicamente eterogeneo di miopatie subacute, raramente acute, causate da molteplici farmaci o sostanze voluttuarie e d'abuso, veleni miotossici ed altre tossine.

Il tessuto muscolare è particolarmente soggetto a reazioni avverse causate dai farmaci circolanti sia per la sua massa complessiva (circa il 45% del peso corporeo), sia per la sua ampia irrorazione ematica ed il suo elevato metabolismo energetico mitocondriale.

La possibilità di un disturbo farmaco-iatrogeno deve essere sempre considerata in presenza di sintomi muscolari.

A differenza di altre miopatie, quelle da farmaci sono potenzialmente reversibili se la loro assunzione è interrotta tempestivamente. L'incidenza dei disturbi neuromuscolari indotti da farmaci è difficile da stabilire, in parte perché le reazioni avverse, specie se paucisintomatiche, non sono riconosciute, in parte perché talune reazioni a farmaci sono idiosincrasiche e si verificano solo raramente.

È importante comunque ricordare che certi farmaci o tossine possono aggravare una miopatia preesistente o smascherare un disturbo neuromuscolare non diagnosticato. Il rischio aumenta con la somministrazione simultanea di due o più sostanze potenzialmente dannose (ad es. lovastatina + gemfibrozil o ciclosporina) o in presenza di malattie internistiche (patologie renali ed epato-biliari).

Molte sostanze possono potenzialmente esercitare un'azione miotossica diretta, altre agiscono indirettamente inducendo alterazioni metaboliche, immunitarie o causando ipokaliemia. A parte sono da considerarsi gli antibiotici aminoglicosidici capaci di interferire con la trasmissione neuromuscolare.

In realtà i meccanismi patologici delle miopatie indotte da farmaci sono assai diversi fra loro e sono alla base della classificazione adottata in questo capitolo (Dalakas, 2009; Mastaglia e Needham, 2012).

Miopatie necrotizzanti

Questo gruppo comprende forme in cui l'agente eziologico altera il sarcolemma e predispone alla mionecrosi, istologicamente caratterizzata da miofibre necrotiche sparse fagocitate da macrofagi senza iperespressione dell'antigene MHC-I e da massicci infiltrati linfocitari nelle miofibre non necrotiche, come accade nelle miopatie infiammatorie.

I soggetti affetti possono lamentare mialgie o ipostenia, o presentare semplicemente un'iperCKemia asintomatica; la miopatia, tuttavia, può essere anche molto grave, complicata da mioglobinuria ed insuffi-

cienza renale. Diversi farmaci possono causare una miopatia necrotizzante: farmaci ipocolesterolemizzanti, acido epsilon-aminocaproico, ciclosporina, labetalolo, propofol. Nelle miopatie necrotizzanti rientra anche la miopatia alcoolica.

Miopatie indotte da ipocolesterolemizzanti – Possono essere causate da statine, derivati dall'acido fibrico, niacina ed ezetimibe.

Statine. Sono le principali sostanze ipocolesterolemizzanti attualmente disponibili, prescritte nella maggioranza dei malati cardio e cerebrovascolari. Si tratta di un gruppo di farmaci di derivazione fungina che inibiscono la 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzina A (HMG-CoA) reduttasi, enzima ritmo-limitante della biosisintesi del colesterolo, che catalizza la conversione di HMG-CoA ad acido mevalonico, precursore del colesterolo.

L'esatto meccanismo con cui le statine producono un danno muscolare non è stato ancora chiarito. Sperimentalmente, le statine compromettono i mitocondri ed il reticolo sarcoplasmico specialmente delle miofibre tipo II che contengono il 30 % in meno di grassi rispetto alle fibre tipo I rendendole più vulnerabili al danno causato da una ridotta disponibilità di colesterolo per la biosintesi della membrana. Alterazioni mitocondriali sono state evidenziate anche in biopsie di soggetti con miopatie indotte da statine. L'ipotesi prevalente è che tutte le sostanze che interferiscono con la produzione ed il metabolismo del colesterolo deplezionano il sarcolemma di alcuni componenti lipidici essenziali. È peraltro probabile che contribuisca anche una disfunzione mitocondriale: l'acido mevalonico, infatti, è anche un precursore dell'ubiquinone o coenzima Q10, che partecipa al trasporto di elettroni durante la fosforilazione ossidativa mitocondriale.

Recentemente è stato dimostrato che fattori genetici possono contribuire alla suscettibilità a sviluppare la miopatia da statine: in particolare, una variante genetica nel gene *SLCO1B1* (12p12.1), che codifica per un polipeptide epatico (OATPB1) trasportatore di statine, è stata riscontrata in più del 60% di casi di miopatia da simvastatina. Anche varianti del gene *COQ2* (4q21.22-q21.23), coinvolto nella sintesi del coenzima Q10, sono risultate associate ad intolleranza a statine, così come mutazioni dei geni del sistema enzimatico CYP-450.

Diversi altri fattori, oltre a quelli genetici, aumentano la suscettibilità al danno miotossico da statine: età avanzata (oltre gli 80 anni), sesso femminile, dosaggio elevato, uso contemporaneo di più di un farmaco ipocolesterolemizzante, insufficienza renale (specie se di origine diabetica), epatopatia ostruttiva, somministrazione concomitante di altri farmaci (fibrati, niacina ed ac. nicotinico, ciclosporina, macrolidi, nefazodone, amiodarone, inibitori delle proteasi, verapamil, antifungini azolici). La maggior parte delle statine è metabolizzata nel fegato dal sistema enzimatico CYP-450 e si ipotizza che le statine diversamente metabolizzate (ad esempio, paravastatina) siano meno rischiose. È stato anche ipotizzato che le statine maggiormente lipofiliche siano potenzialmente più miotossiche.

Alcune statine sono state associate ad un più alto rischio di miopatia; quella risultata più pericolosa è la cerivastatina, ritirata dal commercio nel 2001 perché collegata a più casi di rabdomiolisi. Basandosi su una meta-analisi di 18 trials, il rischio maggiore di eventi avversi (che includono iperCKemia 10 volte superiore alla norma e rabdomiolisi) appare correlato alla atorvastatina, un rischio intermedio alla simvastatina, lovastatina e pravastatina, ed un rischio minore alla fluvastatina (Mastaglia e Needham, 2012).

Lo spettro clinico delle miopatie da statine varia dall'iperCKemia asintomatica a un quadro con rabdomiolisi, mioglobinuria ed insufficienza renale. In particolare vengono descritti i seguenti distinti quadri clinici.

- *IperCKemia asintomatica*. In alcuni soggetti le indagini di routine rivelano aumento della CKemia lieve-moderato solitamente non superiore di 5-6 volte ai valori massimi normali; talora (per lo più in atleti) viene riscontrata iperCKemia dopo sforzo fisico.

  L'attività fisica, comunque determina fluttuazioni della CKemia, ma non è chiaro quanto la condizione sia comune, anche se si stima che possa presentarsi nel 5% di tutti i soggetti trattati che mantengono una forza normale e non lamentano fatica o dolore muscolare. Poiché l'iperCKemia si associa sempre ad un aumento di AST, ALT o γ-GT, il quadro bioumorale può erroneamente suggerire l'esistenza di un'epatopatia in atto. Nei pochi casi sottoposto a biopsia muscolare non sono state notate alterazioni o solo alterazioni lievi, tra cui occasionali miofibre *ragged-red* o necrotiche.

  L'iperCKemia scompare con la sospensione della terapia. L'opportunità della sospensione del trattamento nei soggetti asintomatici è dibattuta; in pratica non viene consigliata la sospensione se l'aumento del livello della CKemia è inferiore a 3-5 volte il limite superiore della norma (Argov, 2000).
- *Mialgie o crampi con o senza iperCKemia*. Mialgie o crampi senza evidente ipostenia sono riportati nel 9-25% dei soggetti trattati. Spesso la CKemia è normale ma può anche raggiungere valori elevati. La biopsia, effettuata peraltro solo in pochi soggetti, ha rivelato alterazioni minime ed aspecifiche con occasionali miofibre *ragged-red* o necrotiche. In questi casi la sintomatologia migliora con la sospensione della terapia ma può anche persistere oltre. È raccomandata la sospensione del trattamento senza ricorrere ad un altro farmaco dello stesso gruppo,

anche se il rischio di sviluppare una seria complicazione con uno nuovo non è stato quantificato.

- *Ipostenia associata ad iperCKemia*. I soggetti con ipostenia ed iperCKemia sono al contempo meno comuni ma più frequenti: in alcuni casi la miopatia è lieve, subacuta temporalmente in rapporto con l'inizio della terapia, in altri è cronica senza un chiaro rapporto causa-effetto, permettendo di sospettare che la statina più che indurre la miopatia smascheri una preesistente miopatia asintomatica tossica o immuno-mediata, ipotesi peraltro mai comprovata. La biopsia può mostrare scarse fibre necrotiche senza infiammazione, anche se talora sono osservabili segni suggestivi di un processo infiammatorio immuno-mediato simile alla polimiosite (infiltrazione di T-linfociti attivati e iperespressione di MHC-I).
- *Rabdomiolisi*. È un evento potenzialmente grave ed anche fatale, ma fortunatamente infrequente, definito da un rapido aumento della CKemia fino ad oltrepassare di 15 volte il limite superiore della norma, spesso associato a mialgie, ipostenia e mioglobinuria. Sono stati registrati più di 3.500 casi di rabdomiolisi in soggetti in terapia con statine, con esito infausto nel 7.8% dei casi. La FDA americana stima un'incidenza della rabdomiolisi > 1:100.000 prescrizioni, simile per tutte le statine in monoterapia (esclusa la cerivistatina). L'incidenza di rabdomiolisi però aumenta se le statine sono associate ad altri farmaci, in particolare la simvastatina con amiodarone, gemfibrozil o ciclosporina. Il rischio di rabdomiolisi in corso di terapia con simvastatina è dose-correlato, aumentando a dosi maggiori di 20 mg p.o./die. Il meccanismo del danno muscolare da interazione con altri farmaci va probabilmente ricercato nella metabolizzazione da parte del sistema enzimatico CYP-450. Altri fattori in grado di elevare il rischio di rabdomiolisi sono le patologie epatiche, l'ipotiroidismo, il diabete.

La rabdomiolisi è un'emergenza medica che richiede immediata sospensione della terapia causale e ricovero urgente in un reparto di terapia intensiva per la reidratazione ed il controllo elettrolitico. Qualora sia indispensabile proseguire la terapia con statine, la atorvastatina e la paravastatina sono preferibili per la minore incidenza di rabdomiolisi.

Va ricordato che le statine, oltre a causare miopatie tossiche, possono essere responsabili anche di miopatie infiammatorie (polimiosite o dermatomiosite) descritte peraltro in un numero assai ridotto di casi.

L'esordio di queste complicazioni avviene solo dopo uso prolungato (mesi o anni). In alcuni casi la sospensione della terapia porta alla risoluzione della miopatia infiammatoria, ma nella maggioranza è necessario il ricorso ad un'immunoterapia.

Il trattamento consiste essenzialmente nella sospensione della statina tanto più prontamente quanto la sintomatologia è acuta e grave, dopo aver ovviamente escluso altre patologie responsabili di iperCKemia (ipotiroidismo e miopatie preesistenti). La somministrazione di ubiquinone (coenzima Q10) ha fornito risultati contrastanti. La prevenzione si basa sull'uso del dosaggio minimo clinicamente efficace e sull'evitamento di possibili interazioni farmacologiche negative. Auspicabile l'individuazione in futuro dei soggetti portatori di fattori genetici di suscettibilità.

Fibrati. Il clofibrato ed il gemfibrozil sono esteri di acidi grassi a catena ramificata usati nel trattamento dell'iperlipidemia. Secondo uno studio danese del 2001 il rischio di sviluppare una miopatia da fibrati sarebbe 6 volte maggiore nei soggetti che assumono fibrati rispetto ai soggetti trattati con statine. La miopatia da fibrati tipicamente esordisce entro 2-3 mesi dall'inizio della terapia ma può comparire anche a due anni di distanza. I malati lamentano ipostenia generalizzata, mialgie, crampi e talora mioglobinuria. È solitamente presente un'iperCKemia, osservabili peraltro anche isolatamente in soggetti asintomatici. La patogenesi della miopatia da fibrati è di fatto ignota, ma appare probabile che anche questi farmaci destabilizzino la membrana lipofilica muscolare come le statine

Il rischio di sviluppare una grave miopatia aumenta quando clofibrato e gemfibrozil sono assunti contemporaneamente, quando vengono somministrati in associazione a inibitori della HMG-CoA reduttasi o in presenza di ipotiroidismo o patologie renali (il clofibrato, infatti, è veicolato dall'albumina ed è escreto per via renale per cui la sua emivita aumenta considerevolmente in corso di uremia). Studi bioptici hanno dimostrato la presenza di fibre necrotiche disperse.

Niacina. Una rara miopatia reversibile, caratterizzata da mialgie marcate, crampi e CKemia > 10 volte la norma si può verificare in corso di trattamento con niacina (acido nicotinico, Vit. PP). Sono stati anche riportati casi di rabdomiolisi in soggetti trattati contemporaneamente con niacina ed una statina, in particolare la lovastatina. Anche la niacina, come le statine, può inibire la HMG-CoA reduttasi.

Ezetimibe. L'ezetimibe appartiene ad una nuova classe di farmaci ipocolesterolemizzanti, i 2-azetidinoni, che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo ed analogamente alle statine ed i fibrati possono causare una miopatia con mialgie, ipostenia, iperCKemia e rabdomiolisi sia in monoterapia, sia in associazione con statine (Kashani et al., 2008).

Miopatia indotta da acido ε-aminocaproico – Questo antifibrinolitico, spesso impiegato nelle fasi pre- e postoperatorie e nel trattamento dell'emorragia subaracnoidea, se assunto per 4-6 settimane a dosi > 18

g/die può causare una miopatia di entità variabile, da una condizione autolimitantesi a una forma grave con rabdomiolisi, mioglobinuria ed insufficienza renale.

L'azione miotossica verosimilmente dipende dal fatto che l'acido ε-aminocaproico è un analogo della lisina che può essere incorporato al suo posto nelle membrane alterandone la funzione, ed inoltre competere con la lisina nella sintesi di carnitina, essenziale per il metabolismo mitocondriale.

La biopsia muscolare mostra necrosi disseminata delle fibre e rigenerazione con particolare coinvolgimento delle miofibre di tipo I.

Miopatia indotta da ciclosporina – La ciclosporina, comunemente impiegata come immunosoppressore nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo, raramente può causare dopo mesi dall'inizio del trattamento mialgie ed ipostenia prossimale, ed in concomitanza di altri farmaci miotossici (ipocolesterolemizzanti o colchicina) anche rabdomiolisi con mioglobinuria. Il meccanismo patogenetico è ignoto ma è probabile che il farmaco destabilizzi la membrana lipofilica delle fibre. La miopatia è caratterizzato da iperCKemia, reperti EMG di tipo miogeno con presenza di scariche miotoniche ed istologicamente da necrosi, presenza di vacuoli ed atrofia delle fibre tipo II. La sospensione del trattamento migliora il quadro clinico

Miopatia indotta da labetalolo – Il labetalolo, β-α bloccante usato come antipertensivo, può raramente causare attraverso un meccanismo patogenetico ignoto una miopatia necrotizzante ad inizio acuto o insidioso con mialgie ed ipostenia prossimale. La sospensione del trattamento risolve il quadro clinico.

La CKemia può essere elevata, l'EMG evidenzia un quadro miopatico; la biopsia può dimostrare fibre necrotiche ed in rigenerazione.

Miopatia indotta da propofol – Il propofol è un derivato alchil-fenolico ampiamente usato come anestetico generale i.v., come sedativo nella ventilazione assistita e come antiepilettico nello stato di male. Fra gli effetti avversi del farmaco, si ricorda la rara sindrome da infusione di propofol che può insorgere in seguito al suo uso protratto in malati gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva, intubati e ventilati artificialmente e con sepsi ricorrenti, caratterizzata dalla comparsa di una tetraplegia flaccida riferibile al sommarsi di una neuropatia in corso di malattia critica *(CIP, Critical Illness Polineuropathy)* con una miopatia *(CIM, Critical Illness Myopathy)* talora così grave da comportare rabdomiolisi e mioglobinuria, in un contesto di acidosi metabolica, insufficienza renale e cardiaca con aritmie (v. oltre).

Miopatia alcolica – Rappresenta una non infrequente complicanza dell'alcolismo cronico e può manifestarsi sia in forma acuta che cronica. La sua patogenesi non è nota, anche se dati sperimentali suggeriscono, almeno nella forma acuta, un effetto litico diretto dell'etanolo sulle membrane cellulari, ed un effetto tossico indiretto dell'acetaldeide, suo principale metabolita. Altri fattori che possono contribuire sono la malnutrizione, frequente nell'alcolismo cronico, il rallentamento del metabolismo dell'etanolo, che può favorirne l'azione lesiva su nervi e muscolo, la ridotta disponibilità di aminoacidi, l'accumulo di radicali con conseguente danno di membrana e la riduzione dell'attività del fattore di crescita insulino-simile (IGF1).

Forma acuta. Insorge in etilisti cronici, specie di sesso maschile, dopo abbondante assunzione di alcolici; la gravità è variabile da un'iperCKemia asintomatica transitoria ad una rabdomiolisi generalizzata grave.

L'esordio è brusco e consiste in mialgie più evidenti agli arti inferiori (richiedendo diagnosi differenziale verso una trombosi venosa profonda), crampi, tumefazioni muscolari, ipostenia, febbre, iperCKemia e mioglobinuria. La complicanza più temibile è rappresentata dalla necrosi tubulare acuta indotta dalla mioglobinuria con conseguente insufficienza renale. I crampi muscolari si risolvono nello spazio di diversi giorni mentre gli altri sintomi possono perdurare per diverse settimane.

Sono stati descritti anche casi asintomatici in cui l'unico elemento rilevatore è rappresentato dall'aumento della CKemia per miopatia subclinica necrotizzante, ipokaliemia o trauma muscolare.

La biopsia evidenzia diffusa mionecrosi, perdita dell'attività enzimatica ossidativa, modesti infiltrati mononucleari ed occasionalmente fibre con aggregati tubulari ed ultrastrutturalmente disorganizzazione dei sarcomeri e degenerazione mitocondriale.

L'abuso alcolico può anche determinare un'ipokaliemia acuta responsabile a sua volta di ipostenia generalizzata che regredisce in 1-2 giorni.

La potassiemia può scendere sotto a 2meq/L e la CKemia è molto elevata. In questi casi la biopsia ha evidenziato vacuoli all'interno delle fibre.

Forma cronica. Causata dall'ingestione di più di 100g/die da oltre dieci anni, si manifesta con incidenza analoga tra i due sessi ed è caratterizzata da ipostenia ed atrofia muscolare dei settori prossimali degli arti, occasionalmente mialgie. Possono coesistere neuropatia periferia, cardiomiopatia e cirrosi epatica. La CKemia è solitamente normale. L'EMG mostra alterazioni miogene o un quadro misto miopatico-neurogeno.

Il tipico dato istologico osservato in biopsie di muscoli prossimali è costituito, a differenza dalla forma acuta, da atrofia delle miofibre tipo IIB. Si riscontrano anche accumulo di trigliceridi e riduzione dell'attività di enzimi glicolitici e glicogenolitici, con ridotta produzione di acido lattico durante l'esercizio ischemico.

La miopatia prossimale può migliorare lentamente con l'astinenza dall'alcol ed anche l'atrofia delle fibre di tipo II è risultata reversibile.

Miopatie autofagiche lisosomiali indotte da farmaci

Queste miopatie sono causate da farmaci con proprietà cationiche anfifiliche, contenenti una regione idrofila ed una idrofoba capace di interagire con i fosfolipidi anionici di membrana. Tali sostanze interferiscono con la digestione lisosomiale e causano accumulo intralisosomiale di complessi inerti farmaco-fosfolipidi che appaiono come strutture membranose e cristalloidi all'interno di vacuoli autofagici.

I principali farmaci anfifilici responsabili di miopatie (ma anche di neuropatie periferiche) sono la clorochina, l'amiodarone e la perexilina. Anche la colchicina possiede effetto anfifilico, seppure di entità lieve, ma le miopatie correlate al suo uso, avendo differente patogenesi, sono inserite in un altro gruppo (v. oltre).

Clorochina – È un derivato della chinolina usato nel trattamento antimalarico e nella cura della sarcoidosi, del lupus sistemico eritematoso e di altre connettivopatie. La miopatia si manifesta dopo un trattamento ad alte dosi (500 mg p.o./die) protratto per diverse settimane - 4 anni con un'ipostenia indolore ad esordio insidioso, particolarmente nei settori muscolari prossimali ed agli arti inferiori, spesso associata ad un'atrofia che può aggravarsi in fase avanzata.

In alcuni casi sono stati descritti diplopia, cardiomiopatia ed interessamento della muscolatura respiratoria. Può concomitare una lieve neuropatia periferica sensitiva, documentata da una ridotta VC sensitiva periferica.

La CKemia è spesso normale o solo lievemente aumentata, mentre l'EMG dimostra la presenza di alterazioni miogene (MUP di ampiezza e durata ridotte, presenza di attività spontanea patologica, comparsa di scariche ripetitive complesse) o di un quadro misto miogeno-neurogeno.

I reperti istopatologici bioptici ricordano quelli della deficienza di maltasi acida per la presenza di vacuoli multipli in entrambi i tipi di miofibra (forse prevalenti nel tipo I) contenenti materiale positivo alla fosfatasi acida e corpi mieloidi; i lisosomi sono ingranditi e la loro attività enzimatica è aumentata.

Sia la miopatia che l'eventuale neuropatia regrediscono dopo sospensione del farmaco. L'idrossiclorochina può causare una condizione simile ma meno grave.

Amiodarone – È un farmaco antiaritmico che può comportare una neuromiopatia caratterizzata da marcata ipostenia prossimale o distale, con ipoestesia distale ed iporeflessia profonda. La CKemia è aumentata, la VC motoria e sensitiva dimostra potenziali di ampiezza ridotta con rallentamento della conduzione, specie agli arti inferiori e l'EMG un quadro misto, miogeno-neurogeno. Le alterazioni istologiche consistono in vacuolizzazione, degenerazione autofagica e mionecrosi. Il quadro clinico migliora gradualmente con la sospensione del farmaco. Va ricordato che l'amiodarone in associazione con la simvastatina può indurre rabdomiolisi diffusa.

Perexilina. Utilizzata nella profilassi dell'angina pectoris, raramente può causare una neuropatia periferica demielinizzante; in alcuni casi è stata segnalata una miopatia, isolata o associata alla neuropatia periferica, con mialgie ed ipostenia prossimale e distale.

Miopatie antimicrotubulari

Sono causate da farmaci che inibiscono la polimerizzazione della tubulina e l'assemblaggio dei microtubuli (colchicina e vincristina), causando come i farmaci cationici anfifilici degenerazione autofagica delle miofibre con rigonfiamento dei lisosomi e vacuolizzazione.

Colchicina – Usata nella terapia della gotta, può simultaneamente risultare dannosa per SNP e tessuto muscolare, causando neuromiopatie acute o insorgenti dopo somministrazione protratta. L'età > 50 anni e la presenza di insufficienza renale cronica costituiscono fattori di rischio.

La sintomatologia comprende ipostenia prossimale, iperCKemia (10-20 volte la norma), turbe sensitive distali ed iporeflessia profonda. Il quadro clinico si risolve nello spazio di 4-6 settimane dalla sospensione del farmaco. Sono stati segnalati anche casi asintomatici con modesta iperCKemia. L'indagine elettroneurografica, quando alterata, depone per un danno assonale mentre l'EMG può evidenziare un quadro miopatico o misto, specie nella muscolatura distale. La biopsia muscolare mostra multipli vacuoli autofagici positivi per la fosfatasi acida contenenti materiale membranoso.

Vincristina – Questo chemioterapico antiblastico solitamente causa una polineuropatia sensitivo-motoria prevalentemente assonale, a cui talvolta si associa anche un danno muscolare espresso da ipostenia prossimale e mialgie. Tale miopatia può passare peraltro inosservata, per il sommarsi dei reperti clinico-elettrografici neuroperiferici e muscolari.

Miopatia miofibrillare indotta da farmaci

È caratterizzata da accumuli di proteine miofibrillari, similmente a quanto avviene nella desminopatia per rottura del disco Z seguita da collasso dei miofilamenti.

Emetina – È un alcaloide essenzialmente usato nel trattamento dell'amebiasi e come emetico nell'avvelenamento acuto, di cui tuttavia può essere fatto uso improprio da soggetti anoressici o bulimici.

La miotossicità si manifesta a dosi > 500 mg/die assunte per un periodo di dieci giorni, manifestandosi

con una grave miopatia distribuita non solo nei settori prossimali degli arti, ma anche nei muscoli ad innervazione bulbare, associata a cardiomiopatia. Coesistono mialgie, irrigidimento muscolare e talora eruzioni eritematose cutanee simili a quelle della dermatomiosite.

La CKemia può aumentare fino a 15 volte la norma, ma può anche rimanere normale. Le alterazioni istologiche consistono in una mionecrosi dispersa associata a perdita delle attività enzimatiche, presenza di corpi citoplasmatici e fenomeni di rigenerazione muscolare.

Il quadro istopatologico ed ultrastrutturale bioptico nel suo complesso ricorda quello della miopatia mofibrillare. La miopatia è reversibile dopo la sospensione del farmaco.

Miopatia in corso di malattia critica (CIM)

Questa particolare miopatia, l'unica ad essere causata da perdita dei filamenti spessi di miosina e nota nella letteratura anglosssone come *Critical Illness Myopathy* (CIM) o *Acute Quadriplegic Myopathy* (AQM), molto spesso si sovrappone ad una *Critical Illness Polyneuropathy* (CIP) nel causare una tetraparesi - plegia flaccida ed areflessica in una sensibile percentuale (fino al 36%) di malati critici ricoverati in Unità di Terapia Intensiva ventilati artificialmente ed a lungo trattati con bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti (pancuronio, vecuronio, atracurio), corticosteroidi a dosaggi elevati e sedativi generali (propofol, v. sopra).

L'eziopatogenesi della CIM è ancora incerta. La principale controversia riguarda il contributo dei farmaci, poiché in alcuni casi era stato somministrato solo uno o addirittura nessuno dei farmaci incriminati. Un modello animale nel ratto ha dimostrato perdita di miosina solo in muscoli denervati prima della somministrazione di steroidi, confermando così il loro effetto tossico ma suggerendo l'importanza della perdita dell'attivazione neurale piuttosto che un'azione diretta dei bloccanti neuromuscolari. È stato inoltre dimostrato che l'ineccitabilità del sarcolemma dipende da una ridotta attivazione del canale del sodio. Sono stati proposti, come fattori favorenti, la malnutrizione proteica, il disuso muscolare e l'età avanzata (anche se questa miopatia è stata descritta anche in bambini), la prolungata inattività in Unità di Terapia Intensiva, l'asma, il trapianto epatico o renale, la marcata iperglicemia, la sepsi, e in ultimo, ma non per ultimo, la mancata secrezione di fattori trofici (BNDF) da parte di assoni motori inattivi.

La paresi diventa palese solo dopo la sospensione della sedazione e del blocco neuromuscolare farmacologico, quando ci si accorge che il soggetto non riesce a respirare autonomamente senza ventilatore ed a muovere il collo, il tronco e gli arti, mentre i muscoli oculomotori e facciali sono solitamente risparmiati.

Tipicamente non si osservano deficit sensitivi. La mortalità è elevata (30%), soprattutto a causa di sepsi con insufficienza multiorganica. Nei sopravvissuti, il recupero motorio si ottiene nell'arco di mesi, sospendendo i corticosteroidi ed ogni farmaco potenzialmente miotossico e sotto rieducazione motoria intensiva; ciononstante, in alcuni casi possono permanere esiti più o meno invalidanti.

La CKemia può essere normale e elevata. Le indagini elettrofisiologiche dimostrano una caratteristica perdita dell'eccitabilità di membrana, documentata dall'ineccitabilità elettrica diretta del muscolo, ed un quadro EMG misto, miogeno e neurogeno.

L'istopatologia mostra alterazioni non specifiche, come atrofia delle miofibre tipo I e II, variazioni dimensionali delle miofibre con elementi angolati, necrosi e alterazioni apoptotiche ma l'aspetto ultrastrutturale del tutto unico, presente in oltre l'80% dei casi, è costituito dalla selettiva perdita dei filamenti spessi di miosina con conservazione dei dischi Z.

La diagnosi differenziale include la CIP, da cui può essere talora difficilmente distinta, la sindrome di Guillain-Barré, la miastenia gravis e diverse condizioni metaboliche (ipopotassiemia, deficienza pseudocolinesterasica).

Miopatia da steroidi

La miopatia steroidea è dovuta ad uso protratto di steroidi associato ad inattività, anche se alcuni ritengono che gli steroidi non causano una vera miopatia (CKemia ed EMG sono spesso normali) ma solo atrofia delle miofibre tipo II, per cui il termine di miopatia steroidea sarebbe improprio (Dalakas, 2009).

L'incidenza della miopatia steroidea in rapporto ad un trattamento giornaliero di almeno 90 giorni varia dal 2% al 21% dei casi trattati; le femmine sono più a rischio dei maschi (circa 2:1). Prednisone a dosaggio di 30 mg/die o più comporta un rischio aumentato di miopatia; la somministrazione a giorni alterni può ridurre il rischio. Qualsiasi glicocorticoide di sintesi può causare miopatia, ma con maggior probabilità i composti fluorinati, e in ordine decrescente, triamcinolone > betametasone > desametasone.

I corticosteroidi causerebbero la miopatia inibendo la transcrizione del mRNA e la sintesi di specifiche proteine ma anche aumentando la degradazione proteica; le alterazioni conseguenti sarebbero numerose riguardando l'attività glicolitica, le proprietà contrattili, l'eccitabilità di membrana, il metabolismo del calcio.

La base della suscettibilità agli steroidi delle fibre IIB (a contrazione rapida e con metabolismo glicolitico) non è ben nota. Studi sperimentali nel ratto del contenuto di recettore per i glicorticodi hanno dimostrato una maggior concentrazione di siti recettoriali nel

soleo (a lenta contrazione) rispetto all'estensore breve delle dita (a rapida contrazione).

Un aumento della concentrazione recettoriale si verifica nel disuso e in presenza di denervazione: si può pertanto ipotizzare che i glicocorticoidi endogeni giochino un ruolo nel causare l'atrofia delle miofibre che si verifica in queste condizioni, considerando che l'inattività fisica può renderle più suscettibili ai loro effetti. La situazione può ulteriormente aggravarsi nei portatori di neoplasia maligne (cachessia neoplastica).

La miopatia steroidea si manifesta con ipostenia e atrofia prossimale più accentuate agli arti inferiori, spesso associate ad un aspetto simil-Cushing.

L'inizio è insidioso con interessamento prevalente dei quadricipiti e della muscolatura del cingolo pelvico; la muscolatura respiratoria e craniale sono raramente colpite (la disfonia, qualora presente, è causata da una miopatia localizzata dei muscoli laringei da inalazione di corticosteroidi), e le sensibilità ed i riflessi profondi risultano nella norma.

CK ed aldolasi seriche sono normali o ridotte e l'EMG è normale o scarsamente espressivo. L'istopatologia dimostra un'atrofia selettiva delle miofibre tipo II, in particolare IIB (documentabile anche sperimentalmente) ed aumento di glicogeno nelle fibre tipo IIA. Nella forma grave generalizzata si possono osservare inoltre necrosi e rigenerazione delle miofibre.

La distinzione tra peggioramento di una condizione per cui sono stati prescritti farmaci steroidei (in particolare miopatie infiammatorie) e miopatia steroidea può essere difficile. La miopatia steroidea richiede tempo per svilupparsi per cui una debolezza muscolare che appare nel primo mese di trattamento steroideo è da interpretare come peggioramento della malattia di base, così come è improbabile che si tratti di una miopatia steroidea se non sono presenti altri segni di "iperdosaggio" steroideo.

La miopatia steroidea è solitamente reversibile sospendendo il farmaco, riducendone le dosi o sostituendolo con un altro non fluorinato. Il recupero può essere lento, specie nei soggetti più compromessi. Un adeguato apporto proteico ed un regolare programma di esercizio fisico possono prevenire o ritardare lo sviluppo dell'ipostenia.

Miopatie infiammatorie indotte da farmaci

Si presentano sotto quattro forme: polimiosite, dermatomiosite, miofascite macrofagica e sindrome eosinofila-mialgia. Di queste la miofascite macrofagica e la sindrome eosinofila-mialgia sono già state trattate nel capitolo delle miopatie infiammatorie, mentre la dermatomiosite da farmaci è senz'altro la forma più rara.

Polimiosite – Fra i diversi farmaci ritenuti scatenanti, la D-penicillamina (DPA), usata nell'artrite reumatoide, nella sclerosi sistemica progressiva e nella malattia di Wilson, è sicuramente quello più noto. La dose tossica media s'aggira su 600 mg/die per una durata media di somministrazione di 12 mesi, ma sono stati riportati casi dovuti a dosaggio molto più basso (50-100 mg/die) e solo per poche settimane di trattamento. Il quadro clinico è indistinguibile da altre forme di polimiosite. L'incidenza è circa 0.2-1.4 nei soggetti trattati con DPA, ma è più alta in quelli affetti da artrite reumatoide. I gruppi aminici nucleofili della DPA si prestano a reagire con una varietà di gruppi carbonilici reattivi formando addotti aptenici capaci di innescare risposte autoimmuni, specie in presenza di una predisposizione genetica. Nella maggioranza dei casi, tuttavia, la sospensione del trattamento comporta un rapido miglioramento, anche se talvolta si rende necessario l'aiuto di un ciclo con prednisone.

Altro farmaco che determina una miopatia infiammatoria con una certa frequenza è l'interferone-α, farmaco utilizzato per trattare l'epatite virale cronica, alcune forme maligne (leucemia mielogena cronica, melanoma) e casi resistenti di polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica.

Vi sono segnalazioni occasionali di miopatie infiammatorie in pazienti trattati con altri numerosi farmaci tra cui procainamide, cimetidina, leuprolide, propiltiouracile, carbimazolo, idralazina, fentoina, mesantoina, penicillina e levodopa, mai il ruolo causale di queste sostanze non è provato.

Miopatie ipokaliemiche

Farmaci che causano un'ipokaliemia cronica di sufficiente gravità (<2 meq/L) possono indirettamente determinare un danno muscolare. Tra questi farmaci i più comuni sono i diuretici e i lassativi, l'antifungino anfotericina B, il carbenoxolone, farmaco per l'ulcera peptica, il litio, il fluoroprednisolone contenuto negli spray nasali; anche la liquirizia, assunta in eccesiva quantità, può comportare perdita di potassio poiché contiene acido glicirrizinico che ha un effetto aldosterone-simile.

Gli aspetti clinici, bioumorali, elettrofisiologici ed istopatologici sono simili, indipendentemente dalla causa dell'ipokaliemia. La sintomatologia consiste in un'ipostenia con areflessia profonda generalizzate spesso gravi, simulanti una sindrome di Guillain-Barré, ma reversibili dopo correzione dell'ipokaliemia.

In alcuni casi sono presenti mialgie e talora l'ipostenia può essere episodica come nella forma familiare di paralisi periodica ipokaliemica.

La CKemia è solitamente assai elevata e in alcuni casi possono associarsi mioglobinuria ed insufficienza renale. L'esame istologico mostra una miopatia vacuolare talora associata e necrosi e rigenerazione.

Miopatie tossiche a patogenesi ignota

Rientrano in questo gruppo le forme correlate all'uso di omeprazolo, di isotretinoina e finasteride.

L'omeprazolo è un inibitore della pompa protonica impiegato nel trattamento dell'ulcera gastroduodenale e del reflusso gastrico. Raramente può causare una neuromiopatia con ipostenia prossimale, mialgie e parestesie con distribuzione a calza agli arti inferiori. La CKemia è normale o lievemente aumentata.

L'isotretinoina, impiegata nel trattamento dell'acne, può causare ipostenia e mialgie indotte dall'esercizio; i valori di CKemia possono essere normali o lievemente aumentati. I diminuiti livelli ematici di carnitina e la risposta alla L-carnitina osservata in alcuni casi suggeriscono un contributo causale da parte de alterazioni del metabolismo lipidico.

La finasteride, inibitore dell'enzima testosterone 5α-reduttasi di tipo II usato nell'ipertrofia prostatica benigna e nell'alopecia androgenica, è stata messa in rapporto con occasionali quadri di miopatia.

Miopatie tossiche da cibi e rimedi nutrizionali

Alcune forme di miopatia sono state correlate all'ingestione del fungo *Tricholoma equestre*. Dopo i primi casi descritti in Francia, altri sono stati segnalati in Polonia, Finlandia, Alaska e Taiwan.

Altro fungo ritenuto potenzialmente miotossico è il *Monascus Purpureus*, muffa che viene coltivata sul riso o il granturco per numerosi piatti della cucina cinese.

Contenendo numerosi composti monacolinici tra cui la monacolina K (la stessa presente nella lovastatina) responsabile della inibizione di HMG-CoA, viene usato in alcuni paesi come sostanza naturale da auto somministrazione. Al momento non è ancora stato stabilito se e come codificarne l'impiego.

MIOPATIE ISCHEMICHE

L'alto consumo energetico dei muscoli striati è garantito da un abbondante apporto ematico, reso possibile da numerose collaterali, da una ricca rete arteriolo-venulare situata nel perimisio esterno ed interno e da una delicata, diffusa rete capillare endomisiale che avvolge ogni miofibra per l'intera lunghezza del muscolo.

Ciò spiega perché l'eventuale occlusione di un singolo ramo arterioso intramuscolare rimane asintomatica, essendo compensata dall'abbondante perfusione collaterale e dalla successiva rivascolarizzazione da parte di vasi neoformati, e perché le miopatie ischemiche siano essenzialmente la conseguenza di patologie acute di competenza chirurgica vascolare, quali una grave patologia arteriosclerotica delle grosse arterie (specie aortica toraco-addominale o iliaco-femorale) e/o di ischemizzazioni protratte di un arto (interventi di bypass, ricostruzioni o reimpianti d'arto), ed assai meno frequentemente di angiopatie che colpiscono i vasi di piccolo-medio calibro (diabete, lupus eritematoso sistemico, periarterite nodosa, etc.).

Le ischemizzazioni intraoperatorie complete e prolungate di un arto necessarie per i grossi interventi aorto-femorali comportano inoltre il rischio di una *sindrome da riperfusione*, qualora il periodo di ischemia si protragga eccessivamente.

Sindrome da riperfusione

Insorge in un arto o un organo rimasto troppo a lungo ischemico non appena viene riperfuso con sangue normalmente ossigenato, manifestandosi con una progressiva riduzione della circolazione locale accompagnata dall'insorgenza di una sindrome compartimentale acuta (v. oltre).

La fisiopatogenesi è riferibile ad un insieme di fattori che contribuiscono all'insorgenza del fenomeno del "*no-reflow*" (riduzione → blocco del flusso ematico):

- danno endoteliale radicalico, per trasformazione ischemica della xantina (ossido)-reduttasi (XDH, che riconverte la xantina in ipoxantina ed adenosina) in xantina-ossidasi (XO, che in presenza di O_2 converte la xantina in ac. urico producendo anioni superossido $O_2^- \rightarrow H_2O_2$), per produzione di ipoclorito (ClO^-) da parte della mieloperossidasi dei leucociti reattivi circolanti attivati dal danno endoteliale e di nitrossido ($NO^\bullet$) dalla NO-sintasi endoteliale e macrofagica;
- liberazione di istamina, leucotrieni, trombossano, serotonina, interleuchina-6, TNF-α, ed espressione di molecole di adesione (PAF);
- permeabilizzazione dell'endotelio con formazione di edema, aumento della pressione intrafasciale e stasi nel microcircolo capillaro-venoso;
- iperaggregazione piastrinica con formazione di microtrombi occlusivi nel microcircolo muscolare ed eventualmente splancnico, ove si può esprimere sotto forma di compromissione isolata di un organo (solitamente il polmone → sindrome da distress respiratorio) o di una sindrome da disfunzione multiorgano (MODS, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*). L'edema della parete vascolare e l'occlusione del lume da parte di aggregati piastrinici, emazie, leucociti e microtrombi riscontrabile in certi segmenti rappresentano le principali cause dell'aumento delle resistenze vascolari e della riduzione di flusso, mentre l'emoconcentrazione intravascolare da passaggio di acqua e soluti nell'interstizio sarebbe solo una causa aggiuntiva.

Esistono infatti prove indirette dell'importanza dell'iperaggregazione piastrinica nella genesi del *no-reflow*, fenomeno che a livello coronarico può essere efficacemente contrastato dall'infusione di un inibitore della glicoproteina piastrinica 2B/3A, Abciximab (Reopro IV).

Aspetti istopatologici – Il periodo critico oltre al quale si manifesta necrosi ischemica massiva di un arto o segmento d'arto con formazione di gangrena è tessuto-dipendente (Tab. 24), anche se può essere artificalmente allungato da un'ipotermia controllata.

Il danno muscolare ischemico si manifesta con quadri di differente gravità, poiché l'evoluzione della mionecrosi può rimanere circoscritta o coinvolgere l'intero muscolo (cfr. Weller et al, 1997).

Mionecrosi Ischemica Circoscritta. Inizia ed evolve con un cito-cariolisi disseminata a partenza dalle porzioni centrali del muscolo, con fuoriuscita negli spazi extracellulari e poi nel plasma dei componenti citoplasmatici solubili, quali sali, mioglobina ed enzimi come la CK e la succinico-deidrogenasi. Le miofibre necrotiche sono pallide (acromiche ai coloranti tradizionali come l'H&E), ed appaiono circondate da marcato edema interstiziale, endoteliale e dei periciti microvascolari, con riduzione del lume capillare e venulare.

Dopo 24-48 ore il quadro è dominato da un'infiltrazione infiammatoria neutrofila-macrofagica reattiva (deputata alla demolizione e riassorbimento del tessuto necrotico) accompagnata da una proliferazione mioblastica rigenerativa, con fusione delle miocellule neoformate in miotubi basofili centro-nucleati che raggiungono la loro massima ampiezza nel giro di due settimane. Le miofibre rigenerate sono successivamente reinnervate da parte di gemmazioni assoniche emesse da nodi di assoni motori o da terminazioni assoniche o da placche neuromuscolari circostanti rimasti integri (*sprouting*).

Panecrosi. Caratterizzata dalla necrosi dell'intero muscolo e/o porzioni più o meno estese di un arto, evolve rapidamente in gangrena e richiede interventi demolitivi.

Tabella 24. Periodo critico ischemico.

Tessuto	Tempo
Muscolo scheletrico	4 h
Nervo	8 h
Tessuto grasso	13 h
Cute	24 h
Osso	48 h

Forme ischemiche principali

L'ischemia muscolare può assumere un aspetto focale, esemplificato dall'infarto muscolare diabetico, oppure coinvolgere l'intero parenchima muscolare contenuto nell'involucro inestensibile della propria fascia di rivestimento, configurando una sindrome compartimentale, trattata in questa sezione per la costante compromissione muscolare ischemica che la contraddistingue, indipendentemente dalle innumerevoli cause che possono provocarla.

Infarto muscolare diabetico

Rappresenta una complicanza tardiva di una vasculopatia diabetica diffusa in fase avanzata che coinvolge retina, rene e nervi periferici.

Si manifesta unilateralmente in maniera acuta con intenso dolore, deficit motorio ed edema localizzato alla coscia o più raramente in altri distretti degli arti inferiori, ove la lesione ischemica può essere palpatoriamente apprezzata come una massa morbida dolente e dolorabile al quadricipite femorale- vasto laterale, o al bicipite femorale, agli adduttori della coscia ed occasionalmente ai gastrocnemi.

La CKemia è solitamente normale. L'EMG dimostra potenziali di fibrillazione e potenziali positivi unitamente a MUP polifasici con precoce reclutamento. La TC e la RM confermano la diagnosi, rendendo inutile la biopsia muscolare.

Il quadro algico-deficitario si risolve molto lentamente nell'arco di settimane, ma a distanza di tempo può recidivare controlateralmente.

Sindromi compartimentali

Definiscono quadri di rigonfiamento di uno o più distretti muscolari di un arto o anche del cingolo pelvico, dell'addome, del torace che insorgono acutamente in seguito ad una molteplicità di cause (Tab. 25) e si manifestano con l'insorgenza di intenso dolore continuo, aumento volumetrico del distretto colpito con edema muscolare e cutaneo, ipotermia locale, aumento della pressione endofasciale fino 10-25 mmHg, aumento delle resistenze vascolari fino all'estremo limite del *'no-reflow'*, con altissimo rischio di danno muscolare necrotico massivo.

Agli arti, la sintomatologia è caratterizzata dall'insorgenza di intenso dolore esacerbato dallo stiramento muscolare, spesso sproporzionato rispetto alla causa lesiva, e da deficit funzionale motorio e sensitivo ben prima che si manifestino i tipici segni ischemici distali, cioè riduzione o perdita del polso arterioso e pallore cutaneo.

Anche se teoricamente qualsiasi "distretto" corporeo può essere interessato, le localizzazioni più frequenti ri-

Tabella 25. Eziologia delle sindromi compartimentali.

Traumi muscolari	Trazioni di frattura
Ischemia arteriosa (operatoria)	Pantaloni antishock
Escare da ustione	Morsi di serpente
Schiacciamento muscolare	Tutori gessati
Iniezioni intramuscolari	Lacci emostatici
Bendaggi stretti	Traumi venosi
Fratture	Trombosi venose

guardano il compartimento tibiale anteriore ed il compartimento volare (ventrale) dell'avambraccio.

Sindrome del compartimento tibiale anteriore – Si manifesta tipicamente in seguito a sovraccarico traumatico muscolare e tendineo nelle lunghe marce su terreni accidentati o in salita, nel passaggio dalla marcia sui talloni alla corsa sulla punta dei piedi, in seguito ad uso di suole troppo morbide o scarponi a gambaletto stretti (ad es. nello sci), ed in certi sport come il calcio, ove i dorsiflessori del piede sono sottoposti a lavoro particolarmente intensivo.

La fase acuta è caratterizzata da intenso dolore e dolorabilità alla palpazione locale ed alla mobilizzazione, edema, arrossamento cutaneo, deficit della dorsiflessione del piede (m. tibiale anteriore) e delle dita (estensori lunghi dell'alluce e delle dita). Qualora l'immediata messa a riposo con impacchi locali di ghiaccio e trattamento antiedemigeno/antinfiammatorio non migliorino rapidamente la situazione e si noti un aumento della CKemia s'impone la decompressione muscolare mediante fasciotomia per evitare un'evoluzione pan-necrotica.

L'entità degli esiti a distanza dipende dal tipo di danno instauratosi prima della terapia, e può variare da una regressione senza reliquati fino ad una grave fibrosi postnecrotica più o meno invalidante, peggiorata dalla possibile denervazione del tessuto muscolare superstite per concomitante danno ischemico del nervo motore.

Sindrome del compartimento posteriore della gamba – Si presenta con un quadro del tutto analogo al precedente, che vede principalmente coinvolti il muscolo soleo ed i flessori delle dita del piede.

Sindrome del compartimento volare dell'avambraccio (Sindrome di Volkmann, 1881) – È causata solitamente da fratture dell'omero sovracondiloidee, da lacci emostatici e bendaggi o tutori che comprimono l'a. brachiale e causano ischemia dei muscoli volari dell'avambraccio, specie del flessore profondo delle dita e del flessore lungo del pollice. Alla sintomatologia acuta algico-deficitaria già descritta in precedenza fanno seguito tipiche contratture "ad artiglio" delle dita della mano per la sostituzione del tessuto muscolare necrotico da parte di tessuto cicatriziale fibroso che tende rapidamente a retrarsi.

Sindrome del compartimento addominale – Si manifesta nei politraumatizzati in seguito a schiacciamenti dell'addome che producono danno traumatico della parete addominale e degli organi splancnici, o come temibile complicanza negli ustionati e nei soggetti sottoposti ad interventi chirurgici in sede addomino-pelvica.

Un'attenta assistenza posttraumatica o postoperatoria permette di valutare tempestivamente l'entità di un eventuale edema ingravescente del compartimento muscolare addominale, ed nel caso di un progressivo decit perfusionale non responsivo a terapia medica, di intervenire con una o più fasciotomie decompressive.

MIOPATIE TRAUMATICHE

Di competenza traumatologica e chirurgica, comprendono la patologia muscolare traumatica da lesioni penetranti, da taglio, da compressione o contusione (v. sindromi compartimentali) e da lacerazioni o strappi causati da sovraccarico, solitamente localizzati alle giunzioni muscolo-tendinee, che si distinguono dalle sindromi miofasciali per la gravità del quadro clinico algico-disfunzionale acuto e l'interessamento osteoarticolare.

Spesso coesiste un versamento ematico che assieme all'edema a classica distribuzione miofasciale pennata aggrava la situazione e quando configuri un vero e proprio ematoma può richiedere lo svuotamento chirurgico. Trattandosi di quadri acuti che richiedono decisioni terapeutiche d'emergenza, la diagnosi muscolare ecografica ed RM permette di decidere i provvedimenti più idonei per ogni caso.

MIOPATIE ASSOCIATE A DISTURBI SISTEMICI

Miopatie da squilibri elettrolitici

Le miopatie insorgenti nel corso di disionie sistemiche sono da distinguere dalle canalopatie muscolari del cloro, del potassio, del sodio e del calcio già descritte in una precedente sezione, ed includono forme secondarie a disturbi dell'omeostasi del calcio (ipo- ed ipercalcemie, già descritte nell'ambito delle miopatie paratiroidee), del magnesio e del fosforo.

Magnesio – Sia l'aumento che la riduzione dei livelli plasmatici di magnesio rispetto al normale valore di 4.0 mEq/l (2 mg/dl) possono causare quadri disfunzionali muscolari o anche miopatici.

Ipermagnesiemia. È una condizione piuttosto rara, spesso associata ad ipercalcemia, che si sviluppa solitamente in soggetti con insufficienza renale per eccessivo apporto di sali di Mg^{2+} (antiacidi o lassativi, eclampsia gravidica trattata con solfato di magnesio), per aumentato riassorbimento tubulare (ipotiroidi-

smo, ipercalcemia) o in seguito a terapia con litio o crisi emolitiche. Valori serici di Mg^{2+} > 4.0 mEq/l comportano un'ingravescente ipostenia generalizzata areflessica con difficoltà respiratorie, mentre per livelli > 5.0 mEq/l insorgono ipotensione arteriosa e turbe cardiache (allungamento della conduzione atrio-ventricolare) fino all'arresto cardiaco (> 10.0-12 mEq/l).

Ipomagnesiemia. Inizia a manifestarsi per livelli serici < 2.77 mEq/l (~1.4 mg/dl) con una varietà di sintomi neuromuscolari periferici, quali ipostenia con parestesie a tipo di addormentamento, crampi e tetania al volto ed alle estremità degli arti con presenza dei segni di Chvostek e di Trousseau, associati a disturbi cardiaci (ipertensione, tachicardia) ed eventualmente anche a sintomi neurologici centrali (ansia, confusione, allucinazioni, nistagmo, tremore, crisi epilettiche). Tali manifestazioni, tuttavia, non possono essere attribuite alla sola ipomagnesiemia, che usualmente coesiste con un'ipocalcemia ed altre turbe disioniche; va ricordata comunque l'importanza del Mg^{2+} come cofattore di oltre 300 enzimi, intervenendo nella sintesi della tiamina pirofosfato (ThPP), coenzima di molte reazioni biochimiche (transketolasi) e dell'ATP (chinasi).

Numerose sono le cause di ipomagnesiemia: difettoso apporto/malassorbimento/malnutrizione nell'alcoolismo cronico, m. di Crohn, colite ulcerosa, m. di Whipple, celiachia, sprue, pancreatiti); aumentata escrezione renale (nefropatia diabetica); infarto miocardico (80%); trapianto renale; azione indesiderata di molti farmaci, fra i quali in ordine d'importanza i diuretici tiazidici, alcuni antibiotici (aminoglicosidi, tobramicina, viomicina), l'omeprazolo a lungo termine, la digitale ed alcuni adrenergici, alcuni immunosoppressori (ciclosporina, micofenolato mofetile) ed antiblastici (cisplatino).

Fosforo – Riduzioni importanti della fosfatemia a valori < 0,5 mEq/l (<1 mg/dl, v. n. 2.8-4.5 mg/dl) determinano la comparsa di una sintomatologia deficitaria muscolare ipo-areflessica caratterizzata da ipostenia generalizzata con diplopia, disfagia, turbe respiratorie, rabdomiolisi e mioglobinuria, turbe della gittata cardiaca e frequenti disturbi del SNC costituiti da alterazioni mentali (dall'irritabilità al delirium) e dello stato di coscienza (dalla letargia fino al coma).

Le cause più frequenti sono rappresentate dalla sindrome da rialimentazione con cibi poveri di fosfato (per aumentata richiesta intracellulare nei processi fosforilativi), dall'alcalosi respiratoria, dalle sindromi da malassorbimento o da malnutrizione, e dall'alcoolismo acuto.

Miopatie nutrizionali

Miopatia da ipovitaminosi D – Può presentarsi con ipostenia a distribuzione tipo cingoli associata a dolore. Si verifica, ad esempio, in vegani (vegetariani assoluti) che vivono in paesi dove l'esposizione al sole è ridotta o per diminuito assorbimento nella steatorrea o in soggetti trattati con certi farmaci antiepilettici come la fenitoina, che interferiscono con il metabolismo della vitamina D. La patogenesi è verosimilmente connessa con l'aumento di PTH capace di indurre, nel muscolo scheletrico, eccessiva degradazione delle proteine.

Miopatia da ipovitaminosi E – Il termine generico "vitamina E" solitamente indica l'α-tocoferolo, la parte più attiva dei quattro tipi di vitamina E, che si trova incluso nel doppio strato lipidico della membrana cellulare. L'importanza dell'α-tocoferolo come accettore secondario relativamente stabile di radicali liberi dell'ossigeno dopo una loro prima cattura da parte dell'ac. ascorbico, glutatione ed altri accettori spiega la sua localizzazione nelle membrane cellulari, cruciale per prevenire la perossidazione lipidica con rottura di doppi legami, formazione di idroperossidi e progressiva citolisi.

L'avitaminosi E riconosce tre principali cause: a) deficit di assorbimento di grassi (fibrosi cistica, colestasi cronica, sindrome postchirurgica dell'intestino corto, linfangiectasia intestinale), b) deficit di trasporto di grassi (abetalipoproteinemia, ipobetalipoproteinemia, abetalipoproteinemia normotrigliceridemica, malattia da ritenzione di chilomicroni) e c) alterazioni genetiche del metabolismo della vitamina E.

La sintomatologia è solitamente rappresentata da difficoltà nella marcia, turbe della coordinazione e talora disartria, ed in alcuni casi neuropatia sensitiva dolorosa, ed assai più raramente, da una miopatia prevalentemente prossimale con oftalmoplegia esterna progressiva, atrofia delle miofibre tipo II ed aumento della CKemia, che può essere peggiorata dalla coesistenza di un deficit di selenio, ulteriore cofattore antiossidante.

Miopatia amiloidosica

Solitamente si sviluppa nell'ambito dell'amiloidosi AL a catene leggere λ (primaria), meno frequentemente nell'amiloidosi ereditaria (FAP, specie da transtiretina o ATTR) e non si riscontra nell'amiloidosi secondaria, anche se raramente ne può costituire l'unica manifestazione clinica presentandosi nel contesto di una compromissione multiorganica (cuore, polmoni, cute, reni e nervi periferici).

La miopatia esordisce insidiosamente con una ipostenia prossimale progressiva che ricorda la polimiosite o la distrofia muscolare dei cingoli, anche se la muscolatura distale può essere coinvolta, specie se coesiste una neuropatia periferica a sua volta ulteriore causa di atrofia muscolare. Altri aspetti tipici sono la pseudoipertrofia muscolare e la presenza di macroglossia. Sono segnalati, anche se atipici, episodi di rabdomiolisi.

L'esatto meccanismo per cui l'accumulo di amiloide causa danno muscolare è ignoto. È stato ipotizzato un

danno ischemico per deposizione di amiloide nella parete della circolazione microvascolare muscolare e dei nervi periferici. È stato anche proposto che la precipitazione di amiloide attorno alla miofibra interferisca con il trasporto transarcolemmale di ossigeno, metaboliti energetici e cataboliti, ed all'interno della miofibra con la conduzione elettrica lungo il sarcolemma e con la capacità contrattile.

La CKemia è solitamente aumentata da 2 a 5 volte la norma, ma è la presenza di catene leggere λ IgG monoclonali che permette la diagnosi clinica, confermata dal reperto istopatologico bioptico di depositi amiloidi congofili in un contesto di miofibre atrofiche, ipertrofiche ed elementi necrotici o in fase di rigenerazione. Non esiste un trattamento medico efficace.

NEOPLASIE MUSCOLARI

Le neoplasie primitive dei muscoli scheletrici sono estremamente rare (prevalenza <1:1.000.000) e comprendono una forma benigna, o rabdomioma, ed una maligna, o rabdomiosarcoma.

Rabdomioma

Comprende una forma cardiaca ed una extracardiaca nelle varianti fetale (età media 4,5 anni) , adulta (età media 60 anni) e genitale. La variante adulta si presenta preferenzialmente nel maschio (70%) sotto forma di nodulo rotondeggiante o lobulato unico, talora anche multifocale (25%), di consistenza molle e di colore bruno-rossastro localizzato alla lingua, al collo, laringe e cavità nasali, che può essere visibile e palpabile; nella femmina può localizzarsi anche alla vulva. Istopatologicamente il rabdomioma è costituito da un aggregato di miofibre ben differenziate non incapsulate, a sezione rotonda o poligonale e decorso parallelo o plessiforme, con inclusioni eosinofile, granulari e a bastoncello e nucleolo molto evidente, senza atipie nucleari o attività mitotica. Si tratta di forme completamente benigne che possono recidivare solo in seguito ad escissione chirurgica incompleta.

Rabdomiosarcoma

Di derivazione rabdomioblastica, costituisce il 5-8% dei tumori solidi ed il 50% dei sarcomi dell'infanzia/adolescenza, con predilezione per il periodo fra 2-6anni (50%, M/F 1.3:1), essendo relativamente raro in età adulta. Si presenta in varie forme di malignità e gravità di prognosi crescenti sotto forma di masse di colore rosso-bruno o grigiastro ad accrescimento rapido di circa 5 cm al momento della diagnosi: I) botrioide (a grappolo, spesso a sede vaginale) o a cellule fusate; II) embrionale, con preferenziale localizzazione al capo, collo e genitourinaria (80% dei casi); III) alveolare e indifferenziato (Newton et al., 1995).

Il rabdomiosarcoma è istologicamente formato da elementi anaplastici di forma irregolarmente rotondeggiante o allungata (cellule *strap* e *tadpole*), con granulazioni eosinofile eccentriche e nuclei ipercromatici fortemente irregolari con aberranti figure mitotiche. Dopo exeresi, la sopravvivenza a 5 anni è minore per le localizzazioni agli arti (alveolari) maggiormente invasive, e per le forme infantili embrionali con forte anaplasia.

Metastasi muscolari

Sono complicanze non infrequenti di neoplasie d'organo, specie di neoplasie polmonari (1.6% dei casi) ed a comparsa quasi sempre tardiva, manifestandosi in media a 55-58 anni con netta prevalenza maschile (63-67%). La loro identificazione nell'iter di *screening* per immagini è agevolata dalla simultanea esplorazione PET/TC (Haygood et al., 2011).

Complicanze muscolari in corso di tumori

Comprendono la cachessia neoplastica, la patologia paraneoplastica muscolo-scheletrica e le complicanze ischemiche necrotizzanti muscolari in corso di neoplasie.

Cachessia neoplastica

È una condizione di grave debilitazione sistemica con progressivo dimagrimento per perdita di tessuto adiposo e muscolo-scheletrico insorgente sia nel cancro, ove rappresenta una manifestazione precoce delle interazioni fra tumore ed ospite, sia in altre affezioni sistemiche quali tubercolosi, insufficienza cardiaca congestizia, artrite reumatoide, fibrosi cistica, malattia di Crohn, o anche in età molto avanzata. Il malato cachettico presenta riduzione delle masse muscolari pur mantenendo la forza relativamente conservata per diverso tempo.

La patogenesi non è nota, ma sicuramente concorrono molteplici fattori nel causare un'aumentato catabolismo muscolare ed adiposo, fra cui l'alterata nutrizione, l'atrofia da non uso, l'effetto tossico dei chemioterapici ed il ruolo di alcune citochine prodotte dalle cellule cancerose o dalla risposta immunologica alla neoplasia.

Sindromi paraneoplastiche

(v. 1° Vol., Cap. 27 Neuroimmunologia). Sono costituite essenzialmente da alcune forme di miastenia gravis e dalla sindrome miastenica di Lambert-Eaton e da alcune forme di neuromiotonia.

Complicanze ischemiche

Possono insorgere come conseguenza di un quadro ipercoagulativo neoplastico per occlusioni trombotiche

che di arterie o vene muscolari, e si presentano sia come sindromi compartimentali su base ischemca (v. sopra), sia nell'ambito di una sindrome da coagulazione intravascolare disseminata.

ALTRE FORME

Neuromiotonia (sindrome di Isaacs)

Questa sindrome è denominata in vari modi: sindrome di Isaacs (1961), sindrome da attività continua della fibra muscolare, miochimia generalizzata e neuromiotonia acquisita (termine peraltro fuorviante per l'assenza di miotonia); rientra tra le sindromi di ipereccitabilità acquisita del nervo periferico anche se in molti casi non vi è prova di una neuropatia sottostante.

Le manifestazioni cliniche, non particolarmente dolorose e persistenti durante il sonno, includono difficoltà nel rilasciamento dopo contrazione volontaria massimale (pseudomiotonia), rigidità muscolare diffusa a riposo peggiorata dall'attività volontaria, miochimie generalizzate (contrazioni lente, "ondulanti", di gruppi adiacenti di miofibre) e crampi. L'abnorme iperattività muscolare può essere localizzata, specie ai muscoli distali, o generalizzata, e causare una varietà di atteggiamenti posturali abnormi rappresentati da spasmo carpopedale, flessione plantare del piede, accentuazione della curvatura vertebrale, smorfie (*grimaces*) facciali e flessione al gomito, polso, anca e ginocchio.

Possono coesistere iperidrosi e diplopia intermittente spasmodica, spontanea o causata dal mantenimento prolungato di uno sguardo eccentrico, mentre sono rari i sintomi sensitivi soggettivi (parestesie).

Sindrome di Morvan

Un tempo chiamata *corea fibrillare di Morvan*, è caratterizzata da una neuromiotonia associata ad un coinvolgimento diffuso del SNC che si esprime con confusione mentale, allucinazioni ed alterazioni comportamentali, ed in alcuni casi con una vera e propria encefalite limbica (crisi epilettiche parziali/secondariamente generalizzate, deficit della memoria a breve termine ed iperintensità RM in T2 nelle aree temporali mesiali).

La patogenesi della neuromiotonia è considerata autoimmune per la sua frequente associazione con altre malattie autoimmuni (miastenia gravis, lupus, morbo celiaco) e per la sua risposta positiva a farmaci immunomodulanti e alla plasmaferesi, anche se occasionalmente si manifesta come disturbo paraneoplastico, potendosi manifestare in associazione a carcinoma polmonare a piccole cellule, timoma, plasmocitoma e linfoma di Hodgkin. In un'ampia percentuale di casi di sindrome di Isaacs e in circa il 50% dei casi con sindrome di Morvan si riscontrano anticorpi anti-VGKC (contro il canale Kv1 voltaggio dipendente per il potassio); il ruolo patogenetico di questi anticorpi è peraltro in discussione (Serratrice e Serratrice, 2011).

L'EMG mostra tipiche scariche spontanee di MUP sotto forma di scariche *miochimiche* (doppiette, tripletette o multiplette, con una frequenza interna alla scarica di 5-150 Hz) o di scariche *pseudomiotoniche*, cioè scariche prolungate a frequenza di 250-300 Hz che iniziano e terminano bruscamente. Il riscontro di anticorpi anti-VGKC è fondamentale per la conferma diagnostica.

La carbamazepina e fenitoina, bloccanti reversibili del canale del Na^+, possono risultare efficaci solo in caso di sintomatologia moderata, mentre nei casi più gravi è necessario ricorrere a cicli di plasmafersi ed IVIG (IgG i.v.), anche se il marcato miglioramento così ottenuto è temporaneo e richiede un ulteriore trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi e azatioprina.

Sindrome da dolore miofasciale

La sindrome da dolore miofasciale (MPS, *Myofascial Pain Syndrome*) è una delle evenienze dolorose più comuni potendo occorrere una o più volte nel corso della vita, ma a differenza di altri quadri dolorosi non ha mai avuto una precisa attribuzione specialistica, ed anche se attualmente è generalmente considerata come di competenza della medicina del dolore (anestesiologica) e fisiatrica, di fatto dev'essere patogeneticamente considerata alla stregua di altre miopatie acquisite.

La prevalenza della MPS è molto alta senza differenza fra sessi, variando ampiamente a seconda del tipo della popolazione considerata ed in rapporto al tipo di osservatorio e preparazione medica su questo specifico tema (Fig. 12).

La MPS può colpire qualunque muscolo degli oltre 400 che rappresentano il 50% del peso corporeo umano, con predilezione per le regioni temporo-mandibolari, cervico-dorsali, del cingolo scapolare e pelvico e preferenziale coinvolgimento della porzione superiore del trapezio, degli scaleni, dell'elevatore della scapola e del quadrato dei lombi.

Storicamente, la definizione della sindrome come MPS si è imposta dopo molti altri termini, a partire da quelli inizialmente usati di *Muskel Schwiele*, *Fibrositis, Muskelrheumatismus*, *Myogelosen*, *Muskelharten* etc. (cfr. Simons et al., 1999). Ciò ha inevitabilmente rallentato la comprensione della MPS fino allo studio esaustivo di questa condizione dolorosa iniziato negli anni '50 da Travell e poi Travell e Simons (1983) culminato in un trattato di riferimento riccamente dotato di dettagliate mappe di punti dolorosi muscolari e di approfondite nozioni di base e cliniche sulla MPS (Simons, Travell e Simons, 1999).

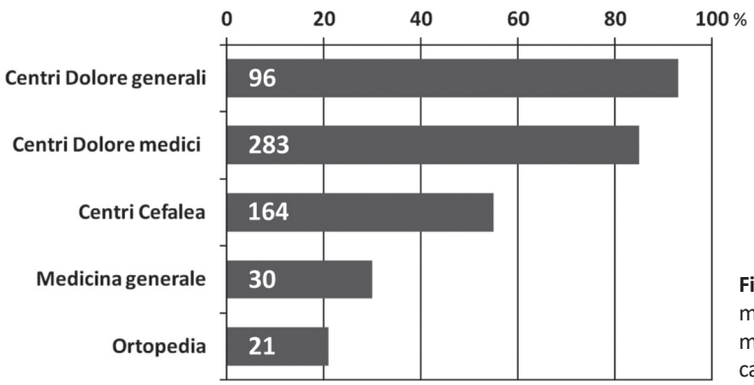


Fig. 12. Prevalenza percentuale della sindrome da dolore miofasciale (MPS) in rapporto al tipo di osservatorio, stimata in base al numero (in bianco) delle relative pubblicazioni (modificata da Simons et al., 1999).

Fisiopatogenesi – La relativa stereotipia e semplicità di presentazione della MPS, cioè insorgenza di dolore lancinante in un distretto muscolare con relativa importante limitazione funzionale, contrasta con una sorprendente varietà di ipotesi patogenetiche, la più nota delle quali si riferisce all'idea che il dolore derivi da uno spasmo muscolare che cronicizza il dolore in un circolo vizioso spasmo → dolore → spasmo etc., giustificando l'uso indiscriminato di farmaci "antispastici" (carisoprodol, ora fuori commercio, tiocolchicoside, baclofen, BDZ, ciclobenzaprina, tizanidina, etc.), corticosteroidi e FANS, notoriamente tutti dotati di scarso effetto terapeutico.

In realtà, nella MPS il tono del muscolo colpito è solitamente ridotto o al massimo normale, come sperimentalmente è possibile verificare mediante infusione intramuscolare algogena di salina ipertonica (Lund, 2001).

Il dolore miofasciale molto spesso insorge acutamente in muscoli non sovraccaricati, ed è assai differente da quello causato dall'accumulo di cataboliti algogeni (acido lattico *in primis*) in quelli antigravitari cervico-nucali, dorso-lombari e dei cingoli sottoposti a carico isometrico continuativo non intervallato periodicamente da qualche minuto di riposo.

In queste condizioni, il reclutamento delle unità motorie tende a rimanere confinato alle unità di tipo I inizialmente attivate (principio di Henneman) senza ritmica alternanza con le altre unità non affaticate ("effetto Cenerentola", Hostens e Ramon, 2005). Questo fenomeno è tipico di certi muscoli particolarmente dotati di unità motorie tipo I come quelli del collo e del capo (trapezio, temporale, massetere etc.), ove le terminazioni nocicettive C perivascolari, interstiziali e fasciali sono progressivamente attivate dall'accumulo di cataboliti e sostanze algogene liberate localmente.

Piuttosto, alla base del dolore miofasciale appare predominante la disfunzione di più miofibre di certi fascicoli muscolari che si contraggono in maniera eccessiva nelle regioni centrali d'innervazione (di placca) fino a formare contratture locali per eccessivo consumo di ATP, ultrastutturalmente visibili come rigonfiamenti circoscritti circondati da edema che stirano in modo abnorme le altre porzioni della miofibra, e nel loro insieme costituiscono un nodulo palpabile dolorabile o MTrP (*Muscular Trigger Point*) situato lungo una sottile banda tesa (*taut band*). Questi eventi base, corrispondenti ad una lesione strutturale focale di singoli fascicoli, sono dimostrabili sia sul piano morfologico, sia mediante elastografia sonografica ed RM (Fig. 13).

L'abnorme consumo di ATP e la crisi energetica risultante comportano non solo la formazione di legami irreversibili actina-miosina (contrattura), ma anche la liberazione e l'accumulo extracellulare di H^+ (ac. lattico), K^+ , ATP e di un *cocktail* di sostanze algogene pro-nocicettive liberate dai vari componenti tissutali (istamina, 5-HT, SP, bradichinina, prostaglandina E2, fattori neurotrofici algogeni come l'NGF, interleuchine proinfiammatorie etc.), documentate in vivo mediante microdialisi (Shah et al., 2008; cfr. Mense, 2009).

I meccanismi di scatenamento della MPS rimangono tuttora oggetto di innumerevoli ipotesi e discussioni, riguardanti sia concause situazionali meccaniche (brusca ed eccessiva contrazione volontaria o riflessa di muscoli flaccidi, non allenati a quel particolare sforzo o tipo di movimento involontario), sia il "terreno" muscolare predisponente, sul versante presinaptico, intrasinaptico e postsinaptico (cfr. Dommerholt, 2011): 1) aumento dell'esocitosi di ACh in particolari condizioni; 2) relativa carenza di attività ACh esterasica (ad es. per dotazione di isoforme meno attive o inattivabili anche da un modesto raffreddamento) o inadeguato assemblaggio delle fibrille di collagene Q (colQ); 3) mutazioni dei nAChR tali da conferire suscettibilità alla colina circolante e causare un guadagno di funzione patologico.

A ciò va aggiunta la possibile concomitanza degli effetti di farmaci o sostanze ad azione pronicotinica (tabagismo) o attive sui RyR (xantine, etc.) o anticolinesterasica, di carenze cofattoriali vitaminiche e di disio-

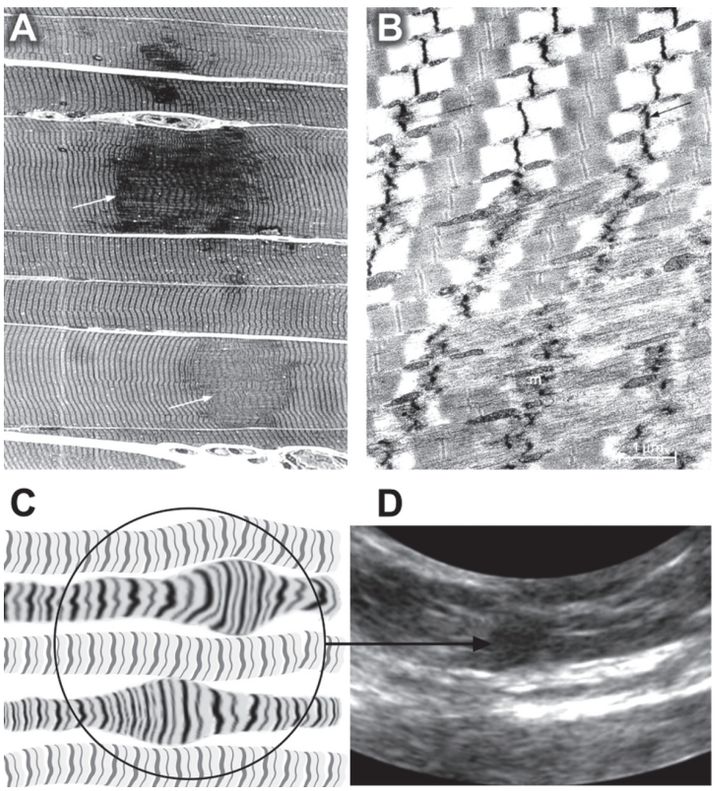


Fig. 13. A-B. Miolesioni ultrastrutturali focali di varia gravità in corrispondenza di un MTrP, con sovvertimento della normale striatura. C, schema della formazione dei rigonfiamenti o deformità focali delle miofibre (in nero), circondati da aumento degli spazi extracellulari. D, dimostrazione sonografica del relativo MTrP.

nie plasmatiche, anche se l'elenco delle possibili cause rimane solo parziale.

L'esistenza di reperti ultrastrutturali abnormi limitati a fascicoli muscolari compresi in un contesto tissutale normale, rappresentati dallo scompaginamento della normale striatura, addensamento focale delle bande Z ed eventualmente microdanno traumatico da trazione meccanica ed edema localizzato, getta luce sulla patogenesi del dolore e delle alterazioni autonomiche vasomotorie coesistenti , correlati costanti di ogni tipo di danno muscolare che coinvolge la ricca innervazione nocicettiva di cui è provvisto il tessuto endo-perimisiale e miofasciale.

Spesso la MPS è equiparata erroneamente ad una lacerazione o "strappo" muscolare: a questo riguardo occorre precisare che quest'ultimo riguarda essenzialmente le giunzioni muscolo-tendinee distali, anziché le porzioni centrali di singoli fascicoli, si accompagna ad ematomi ed edema, e solitamente occorre in muscoli ben allenati di sportivi abituati a contrazioni eccentriche improvvise, qualora nel corso di una prestazione eccezionale sia superato il limite di rottura muscolo-tendinea.

Nonostante le numerose nuove acquisizioni, rimangono peraltro non pochi punti da chiarire, riguardanti ad es. la genesi dei *trigger point* latenti e satelliti che spesso accompagnano quelli attivi e delle relative proiezioni dolorose riferite ad aree anche lontane (v. oltre).

Sintomatologia – La MPS si manifesta con un intenso dolore lancinante ad insorgenza acuta, inizialmente localizzato ad un muscolo ma che tende a diffondere in maniera indistinta fino alle sue inserzioni ed a persistere per parecchi giorni, associato ad una limitazione motoria anche importante della parte colpita per blocco antalgico da parte della muscolatura circostante (sensazione di irrigidimento). Il dolore è aggravato dalla contrazione o allungamento del muscolo, e tende a risolversi spontaneamente in maniera lenta e graduale, ma può anche cronicizzarsi o recidivare nella stessa sede. Al momento dell'osservazione, i segni di MPS sono riassumibili come segue.

- *Dolenzia spontanea profonda.* Generalmente mal definita ed esacerbata dal movimento, coinvolge muscolo e relative connessioni e limita anche cospicuamente l'escursione articolare nell'intera regione interessata.
- *Trigger point* muscolari (MTrP)[1]. Coincidono con piccoli noduli muscolari (*knots*) di consistenza aumentata intensamente dolorabili che possono essere apprezzati palpatoriamente nel ventre muscolare all'interno di una sottile banda longitudinale di consistenza aumentata (*taut band*). La digitopressione controllata dei MTrP[2] evoca una fitta di dolore lancinante locale associata a *dolore riferito* ad un'area secondaria adiacente tipica per ciascun muscolo, accompagnata da

una repentina contrazione riflessa (*twitch*) della *taut band,* mediata da assoni Aα, gruppo Ia, e se il dolore evocato è particolarmente intenso, da un brusco sobbalzo del soggetto per contrazione dei muscoli flessori degli arti inferiori ed estensori della colonna (*jump sign*). Nell'ambito dello stesso muscolo, accanto a MTrP spontaneamente *attivi* (dolenti) possono coesistere MTrP *latenti* (indolenti), dolorabili solo alla digitopressione, che possono accompagnarsi a MTrP *satelliti latenti* nei muscoli adiacenti. L'infiltrazione con anestetici di contatto elimina il quadro doloroso solo se effettuata in corrispondenza dei MTrP attivi.

- *Tender point*. Sono punti muscolari dolorabili alla pressione, privi sia di correlati palpatori (*knots* e *taut band*) che di dolore riferito a distanza. Si tratta di punti algogeni più sensibili di altri alla pressione e di consistenza normale, localizzati sia nei muscoli che nei tessuti molli circostanti (inserzioni tendineo-ligamentose, tessuto sottocutaneo ed adiposo) ed a significato aspecifico, potendosi riscontrare in una varietà di condizioni eterogenee quali la cefalea di tipo tensivo, la fibromialgia, la sindrome da fatica cronica, la polimialgia reumatica e numerose miopatie a genesi infiammatoria (dermatomiosite, polimiosite).
  Limitazione funzionale anche rilevante nel distretto muscolare colpito, e nelle forme cronicizzate o recidivanti più gravi, possibile coesistenza di uno stato ansioso-depressivo reattivo.

Diagnosi – Si basa sull'anamnesi, che spesso riporta antecedenti dolorosi muscolari simili, e sull'esame obiettivo mirato alla ricerca di MTrP nodulari attivi all'interno e di *taut band*, di MTrP silenti e satelliti, e possibilmente di abitudini motorie ed assetti posturali anomali da considerare ai fini del trattamento, senza trascurare i risvolti affettivo-emotivi eventualmente coesistenti. Le varie indagini bioumorali risultano nei limiti della norma o negative, in particolare la CKemia. Qualora il prelievo ematico sia effettuato immediatamente dopo digitocompressione dei *trigger point*, è peraltro possibile documentare un aumento transitorio dei livelli serici di CK e mioglobina.

L'EMG non è dimostrativo, anche se in corrispondenza dei MTrP spesso rivela silenzio elettrico, indicativo di contrattura, e nelle regioni d'innervazione, evidente aumento dei potenziali di placca motoria.

La visualizzazione diretta dei MTrP e *taut band* è possibile mediante elastografia ultrasonica ed RM, basate sull'applicazione di vibrazioni a 92 Hz al muscolo in fase di studio. La sonografia, in particolare, permette anche di guidare accuratamente l'inserzione di aghi in MTrP profondi in muscoli non facilmente esplorabili manualmente, o in vicinanza di cavità (specie la pleura).

Tabella 26. Diagnosi differenziale tra Fibromialgia (FM) e Sindrome da dolore miofasciale (MPS).

Parametri	**FM**	**MPS**
Rapporto M:F	1:9	1:1
Prevalenza	2 fino a 20 aa, 9% da 20-50 aa	Comune (>> 5%)
Dolore provocato	MTrP e *taut band* assenti *Tender point* ≥ 11 su 18	MTrP attivi + *taut band* MTrP latenti ed associati *Tender point* assenti altrove
Tipo di dolore	Algie diffuse bilateralmente in varie sedi da oltre 3 mesi	Dolore lancinante e sordo, ben localizzato in una sede e/o riferito a distanza
Twitch da compressione	Assente	Presente (patognomonico)
Ipostenia	Modesta diffusa	Confinata al muscolo interessato
Limitazione funzionale	Modesta diffusa	Confinata al muscolo interessato
Fatica a riposo	Limitazione funzionale	Assente
Sonno	Non riposante, insonnia	Normale
Ansia e depressione, atteggiamento catastrofico	Frequenti	Assenti
Altri disturbi somatici	Frequenti	Assenti
Markers bioumorali	Assenti	Assenti
Terapia	Psicofarmacologica e fisiatrica	Fisiatrica: disattivazione MTrP e riabilitazione fisica

[1] Trigger point (grilletto) si riferisce a "punti muscolari" profondi, nelle nevralgie craniali (trigeminale, glossofaringea) a "zone" cutanee o mucose superficiali.

[2] La forza di compressione applicata verticalmente dal polpastrello del pollice dev'essere tale da rendere anemico il letto del bordo ungueale.

Alcune particolari localizzazioni del dolore richiedono una diagnosi differenziale nei confronti di patologie viscerali non muscolari caratterizzate da dolore riferito a parti somatiche lontane dall'organo leso: ad es. alla porzione ulnare dell'avambraccio-braccio o mediale della scapola o al collo in caso di ischemia cardiaca acuta. Poiché anche in questi casi possono attivarsi MTrP sensibili al blocco anestetico, questo criterio è di per sé insufficiente per escludere eventuali cause non muscolari del dolore. In questi casi, quindi, è necessario procedere ad una diagnosi di esclusione.

Terapia – Fermo restando che il trattamento della MPS richiede adeguata preparazione e compete alla medicina del dolore ed alla fisiatria, esso comprende sia provvedimenti immediati che la prevenzione di possibili recidive o cronicizzazioni.

Fra le numerose procedure antalgiche finora proposte isolatamente o in associazione per inattivare i MTrP attivi ed eventualmente latenti si segnalano: 1) il massaggio profondo localizzato dei MTrP, per ottenere l'allungamento passivo del nodulo ipercontratto; 2) l'inserzione di sottili aghi (22-24 ga) nei MTrP attivi, per infiltrazioni di anestetici locali, onabotulinotossina, semplice soluzione fisiologica o anche nulla (*dry needle*), come avviene nell'agopuntura; 3) l'elettrostimolazione mediante aghi (elettro-agopuntura) o transcutanea mediante placche (TENS), utilizzando onde quadre monofasiche, difasiche, con correnti interferenziali o con FREMS (*Frequency Rhythmic Electrical Modulation System*); 4) la laser-terapia transcutanea mirata (800-1000 nm) e 5) l'ultrasuonoterapia; 6) la terapia mirata con onde d'urto (ESWT, *Extracorporeal Shock Wave Therapy*, 400-1000 shock in più sedute).

Il trattamento farmacologico, solitamente poco efficace, non risolutivo ma spesso attuato sotto forma di automedicazione, comprende antalgici (FANS), tizanidina e ciclobenzaprina, quest'ultima dotata anche di una certa azione ipnoinducente.

La prevenzione riguarda l'identificazione e la correzione di abitudini comportamentali motorie o eventuali alterazioni posturali del soggetto predisponenti all'insorgenza di ulteriori MPS, e l'avviamento ad un'attività fisica globale antigravitaria acquatica (piscina), che riesca a garantire l'attività dei numerosi muscoli non coinvolti nelle comuni attività quotidiane, specie se di tipo sedentario: non a caso, le persone armonicamente allenate sono le meno colpite da MPS.

Fibromialgia (FM)

È un'affezione reumatologica dolorosa cronica che, in accordo ai criteri stabiliti dell'American College of Rheumatology (Wolfe et al., 2010; v. www.arthritis-research.org/research/fibromyalgia-criteria), è caratterizzata da:

- algie spontanee articolari, muscolo-scheletriche e cutanee focali bilaterali e diffuse riferite dal soggetto;
- sintomi somatici: 1) fatica; 2) sonno non ristoratore; 3) disturbi cognitivi e 4) altri disturbi soggettivi somato-viscerali eventualmente coesistenti.

Riportata in passato come "neurastenia" e successivamente considerata una "fibrosite" prima dell'attuale denominazione, la consistenza della FM come entità autonoma trova accanto a convinti sostenitori altrettanti scettici che la considerano un costrutto medico artificioso. In ogni caso, la prevalenza della FM negli USA risulta molto alta, pari al 2% fino all'età di 20 anni, e del 9% nel periodo fra 20 e 50 anni, con netta predominanza nel sesso femminile (F:M = 9:1).

Diagnosi – richiede la somma fra il numero di sedi algiche riportate dal soggetto negli ultimi 7 giorni in 19 sedi (articolazione temporo-mandibolare, collo, cingolo scapolare, arti superiori, torace, addome, cingolo pelvico, arti inferiori) e la somma dei punteggi di gravità da 0 a 3 valutata dal medico dei 4 sintomi: fatica, sonno, cognizione, disturbi somatici (max: 3 x 4= 12).

A fronte di un punteggio massimo di 31 (19+12), la diagnosi di FM richiede un punteggio >13 (sedi algiche >7+ gravità dei sintomi >5; sedi algiche 3-6 + gravità dei sintomi >9) e l'esclusione di ogni altra possibile causa.

Gli eventuali altri sintomi coesistenti relativi al punto 4 possono essere virtualmente di qualunque tipo: depressione con ansia ed insonnia, disturbi digestivi (nausea, dispepsia, diarrea), genito-urinari (cistite interstiziale, disuria, dismenorrea), difficoltà respiratorie, cefalea, tinnitus, vertigine o instabilità, difficoltà attentive, prurito, etc.

I criteri principali di diagnosi differenziale fra fibromialgia e sindrome miofasciale sono riportati nella Tab. 26.

A differenza del passato, in cui era possibile un'autodiagnosi in base al riscontro di 11 punti dolorosi su 18 persistenti da più di sei mesi distribuiti sui quattro quadranti del corpo, l'attuale diagnosi richiede oltre all'autovalutazione del soggetto anche la valutazione medica, che peraltro rimane priva di test diagnostici specifici. Infatti, sia l'obbiettività neurologica, sia la diagnostica bioumorale (standard ed immunologica), elettrofisiologica, bioptica e per neuroimmagini risultano nella norma o negative.

Accanto all'ipotesi di una disregolazione del sistema di controllo centrale del dolore (sostenuta da livelli liquorali di SP, IL-6 ed altri marcatori infiammatori aumentati e da un ridotto *binding* oppioide e BDZ sui recettori periferici) o dell'asse ipotalamo-surrenalico (documentata da una soppressione della risposta al test al desametasone), va ricordata solo per completezza l'ipotesi di un'origine immunomediata della FM-FMS,

supportata soltanto da un'asserita presenza di anticorpi anti-polimeri siliconici[1].

Terapia – Essendo la fibromialgia un'affezione di competenza principalmente reumatologica, valgono le raccomandazioni 2016 di EULAR *(European League Against Rheumatism)*, derivanti da un'accurata meta-analisi sull'efficacia delle innumerevoli terapie finora sperimentate, il cui effetto è risultato in massima parte modesto.

L'unica forte raccomandazione riguarda l'attuazione sistematica di esercizio fisico attivo aerobico o di rafforzamento.

Deboli raccomandazioni riguardano invece le terapie cognitivo-comportamentali e meditative, il massaggio, il biofeedback, l'agopuntura e le terapie farmacologiche a lungo termine (FANS, amitriptilina, SSRI, duloxetina, pregabalin e ciclobenzaprina); fortemente sconsigliati sono la chiroterapia, l'ormone somatotropo (Gh), i corticosteroidi, gli oppioidi ed il γ-idrossibutirrato (Macfarlane et al., 2016).

Sindrome da fatica cronica (CFS)

Si tratta di una sindrome a genesi indefinita, denominata operativamente da Holmes et al. (1988) come CSF (Chronic Fatigue Syndrome) per inglobare in un'unica entità nosografica quadri a lungo persistenti caratterizzati da fatica debilitante associata ad altri sintomi, in precedenza solitamente considerati quale esito cronico di una pregressa infezione virale, in particolare da virus Epstein-Barr (EBV), documentata peraltro in una minoranza di casi, o di una malattia di Lyme.

Da allora, è iniziata una vera e propria caccia ad altre possibili cause infettive virali, in cui dapprima il virus HHV-6 (*Human Herpes Virus 6*), quindi il retrovirus oncogeno HTLV-II (*Human T-lymphotropic virus*), poi il gamma-retrovirus XMRV (*Xenotropic Murine Related Virus*) sono stati via via smentiti come agenti putativi, per finire con la più recente ipotesi che la sindrome da fatica cronica e l'analoga sindrome da fatica cancro-correlata possano dipendere entrambe dal virus a dsRNA MFV (*Micro-Foci inducing Virus,* Rovigatti, 2012).

Diagnosi – I criteri stabiliti dal CDC statunitense (*Centers for Disease Control and Prevention*) per prospettare una diagnosi di CFS sono essenzialmente di esclusione e richiedono:

- grave stato di affaticamento cronico per 6 o più mesi consecutivi, non causato da esercizio o affezioni mediche associate a fatica (che il medico deve escludere clinicamente e con opportuni esami diagnostici);
- fatica ad impatto significativo sulle attività quotidiane e lavorative;
- presenza contemporanea di quattro o più dei seguenti sintomi, assenti prima della comparsa di fatica: 1) malessere post-esercizio perdurante più di 24 ore; 2) dolore muscolare; 3) dolore alle articolazioni senza gonfiore o arrossamento; 4) dolenzia ai linfonodi del collo o delle ascelle; 5) mal di gola frequente o ricorrente; 6) cefalea di un nuovo tipo per caratteristiche o gravità; 7) sonno non riposante; 8) compromissione significativa della memoria a breve termine o della concentrazione.

Di fatto, le similitudini con la fibromialgia sono talmente numerose che per alcuni le due sindromi (FM e CFS) non sono altro che i due estremi di un'unica entità, in cui rispettivamente dolore e fatica sono i sintomi dominanti.

La prognosi è considerata favorevole, ma il decorso può essere assai lungo, e se la CFS non recede dopo 4 anni, diventa sfavorevole.

Terapia – È volta a curare i sintomi, con particolare attenzione per quelli più invalidanti, il dolore (con paracetamolo, ac. acetilsalicilico, FANS ed eventualmente agopuntura), i disturbi del sonno e la frequente situazione depressiva coesistente, in una prospettiva riabilitativa basata su tecniche di *stretching*, massaggio, acquaterapia e rilassamento, ed esercizi quotidiani progressivamente più intensi di tonificazione.

[1] Anticorpi anti-silicone, diretti verso protesi mammarie (kit ELISA APA, *Autoimmune Technologies*).

Referenze bibliografiche

Agrawal, P. B., Greenleaf, R. S., Tomczak, K. K., et al. (2007). "Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2." Am J Hum Genet 80(1): 162-7.

Amato, A. A. and Brooke, M. H. (2012). Disorders of Skeletal Muscle. Bradley's Neurology in Clinical Practice. R. B. Daroff, M. F. Gerald, J. Jankovic and J. C. Mazziotta. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders, III: 2066-2110.

Andersen, E. D., Krasilnikoff, P. A. and Overvad, H. (1971). "Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome?" Acta Paediatr Scand 60(5): 559-64.

Argov, Z. and Yarom, R. (1984). ""Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews." J Neurol Sci 64(1): 33-43.

Argov, Z. (2000). "Drug-induced myopathies." Curr Opin Neurol 13(5): 541-5.

Argov, Z. and Mitrani-Rosenbaum, S. (2008). "The hereditary inclusion body myopathy enigma and its future therapy." Neurotherapeutics 5(4): 633-7.

Ballyns, J. J., Shah, J. P., Hammond, J., et al. (2011). "Objective sonographic measures for characterizing myofascial trigger points associated with cervical pain." J Ultrasound Med 30(10): 1331-40.

Becker, P. E. and Kiener, F. (1955). "[A new x-chromosomal muscular dystrophy]." Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr 193(4): 427-48.

Becker, P. E. (1970). Paramyotonia ongenita (Eulenberg). Stuttgart,, G. Thieme.

Becker, P. E. (1971). Genetic approaches to the nosology of muscle disease: Myotonias and similar diseases:. The Clinical Delineation of Birth Defects. B. D. Baltimore, Williams & Wilkins, Part VII - Muscle: 31.

Becker, P. E., Knussmann, R. and Kuhn, E. (1977). Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia : clinical-genetic studies of the nondystrophic myotonias. Topics in human genetics ; v. 3. Stuttgart, Thieme: x, 181 p.

Benda, C. (1898). "Über die Spermatogenese der Vertebraten und höherer Evertebraten II. Theil: Die Histiogenese der Spermien." Arch Anat Physiol 73: 393-398.

Betzenhauser, M. J. and Marks, A. R. (2010). "Ryanodine receptor channelopathies." Pflugers Arch 460(2): 467-80.

Biancheri, R., Falace, A., Tessa, A., et al. (2007). "POMT2 gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes." Biochem Biophys Res Commun 363(4): 1033-7.

Bione, S., Maestrini, E., Rivella, S., et al. (1994). "Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy." Nat Genet 8(4): 323-7.

Blaisdell, F. W. (2002). "The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review." Cardiovasc Surg 10(6): 620-30.

Bolduc, V., Marlow, G., Boycott, K. M., et al. (2010). "Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies." Am J Hum Genet 86(2): 213-21.

Bonne, G., Di Barletta, M. R., Varnous, S., et al. (1999). "Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy." Nat Genet 21(3): 285-8.

Brandis, A., Aronica, E. and Goebel, H. H. (2008). "TPM2 mutation." Neuromuscul Disord 18(12): 1005.

Broglio, L., Tentorio, M., Cotelli, M. S., et al. (2010). "Limb-girdle muscular dystrophy-associated protein diseases." Neurologist 16(6): 340-52.

Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G., et al. (1992). "Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member." Cell 68(4): 799-808.

Bruno, C. and Dimauro, S. (2008). "Lipid storage myopathies." Curr Opin Neurol 21(5): 601-6.

Bulman, D. E., Scoggan, K. A., van Oene, M. D., et al. (1999). "A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis." Neurology 53(9): 1932-6.

Cannon, S. C. (2006). "Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain." Annu Rev Neurosci 29: 387-415.

Céstan, R., LeJonne, L. J., , et al. (1902). "Une myopathie avec rétractions familiales." Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, Paris, 15: 38-52.

Chernev, I. and Pessina, M. A. (2009). "Unilateral complete congenital serratus anterior muscle aplasia: a case report." Pm R 1(6): 587-9.

Chinnery, P. F., Johnson, M. A., Walls, T. J., et al. (2001). "A novel autosomal dominant distal myopathy with early respiratory failure: clinico-pathologic characteristics and exclusion of linkage to candidate genetic loci." Ann Neurol 49(4): 443-52.

Chinnery, P. F., Walls, T. J., Hanna, M. G., et al. (2002). "Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist?" Ann Neurol 52(2): 251-2.

Clarke, N. F., Smith, R. L., Bahlo, M., et al. (2005). "A novel X-linked form of congenital fiber-type disproportion." Ann Neurol 58(5): 767-72.

Clarke, N. F., Waddell, L. B., Cooper, S. T., et al. (2010). "Recessive mutations in RYR1 are a common cause of congenital fiber type disproportion." Hum Mutat 31(7): E1544-50.

Clarke, N. F. (2011). "Congenital fiber-type disproportion." Semin Pediatr Neurol 18(4): 264-71.

Clement, E. M., Godfrey, C., Tan, J., et al. (2008). "Mild POMGnT1 mutations underlie a novel limb-girdle muscular dystrophy variant." Arch Neurol 65(1): 137-41.

Cowling, B. S., Cottle, D. L., Wilding, B. R., et al. (2011). "Four and a half LIM protein 1 gene mutations cause four distinct human myopathies: a comprehensive review of the clinical, histological and pathological features." Neuromuscul Disord 21(4): 237-51.

Dalakas, M. C. (2007). Autoimmune inflammatory myopathies. Handb Clin Neurol. F. L. Mastaglia and D. Hilton-Jones. London, NY, Elsevier, 86 (3rd series): 273-301.

Dalakas, M. C. (2009). "Toxic and drug-induced myopathies." J Neurol Neurosurg Psychiatry 80(8): 832-8.

Dalakas, M. C. (2010). "Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies." Curr Opin Pharmacol 10(3): 346-52.

Dalakas, M. C. (2011). "Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies." Neuropathol Appl Neurobiol 37(3): 226-42.

Dalakas, M. C. (2011). "Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies." Presse Med 40(4 Pt 2): e237-47.

Dalakas, M. C. (2011). "Inflammatory myopathies: management of steroid resistance." Curr Opin Neurol 24(5): 457-62.

Daroff, R. B., Gerald, M. F., Jankovic, J., et al. (2012). Bradley's Neurology in Clinical Practice. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.

Davoudian, P. (2012). "Necrotizing fasciitis." Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 12(5): 245-250.

Day, J. W., Roelofs, R., Leroy, B., et al. (1999). "Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2)." Neuromuscul Disord 9(1): 19-27.

De Bleecker, J. L., Engel, A. G. and Ertl, B. B. (1996). "Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins." J Neuropathol Exp Neurol 55(5): 563-77.

Del Bigio, M. R., Chudley, A. E., Sarnat, H. B., et al. (2011). "Infantile muscular dystrophy in Canadian aboriginals is an alphaB-crystallinopathy." Ann Neurol 69(5): 866-71.

Denborough, M. A. and Lovell, R. R. H. (1960). "Anaesthetic deaths in a family." Lancet 276: 45.

Dommerholt, J. and Huijbregts, P. (2011). Myofascial trigger points: pathophysiology and evidence-informed diagnosis and management. Sudbury, Mass., Jones and Bartlett Publishers.

Duboc, D., Meune, C., Pierre, B., et al. (2007). "Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up." Am Heart J 154(3): 596-602.

Duff, R. M., Tay, V., Hackman, P., et al. (2011). "Mutations in the N-terminal actin-binding domain of filamin C cause a distal myopathy." Am J Hum Genet 88(6): 729-40.

Durmus, H., Laval, S. H., Deymeer, F., et al. (2011). "Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients." Neurology 76(3): 227-35.

Emery, A. E. and Dreifuss, F. E. (1966). "Unusual type of benign x-linked muscular dystrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry 29(4): 338-42.

Emery, A. E. (1998). "The muscular dystrophies." Bmj 317(7164): 991-5.

Emery, A. E. (2000). "Emery-Dreifuss muscular dystrophy - a 40 year retrospective." Neuromuscul Disord 10(4-5): 228-32.

Engel, W. K. (1964). "Mitochondrial Aggregates in Muscle Disease." J Histochem Cytochem 12: 46-8.

Engel, A. G., Gomez, M. R. and Groover, R. V. (1971). "Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers." Mayo Clin Proc 46(10): 666-81.

Ervasti, J. M. and Campbell, K. P. (1991). "Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex." Cell 66(6): 1121-31.

Eulenburg, A. (1886). "Über eine familiäre, durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie." Neurol Centralblatt 5: 265-272.

Fardeau, M., Eymard, B., Mignard, C., et al. (1996). "Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities." Neuromuscul Disord 6(6): 447-53.

Feit, H., Silbergleit, A., Schneider, L. B., et al. (1998). "Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant distal myopathy: clinical description and gene localization to 5q31." Am J Hum Genet 63(6): 1732-42.

Fialho, D., Schorge, S., Pucovska, U., et al. (2007). "Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions." Brain 130(Pt 12): 3265-74.

Fournier, E., Arzel, M., Sternberg, D., et al. (2004). "Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies." Ann Neurol 56(5): 650-61.

Fournier, E., Viala, K., Gervais, H., et al. (2006). "Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia." Ann Neurol 60(3): 356-65.

Gamstorp, I. (1956). "Adynamia episodica hereditaria." Acta Paediatr 45(Suppl 108): 1-126.

Garone, C., Tadesse, S. and Hirano, M. "Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy." Brain 134(Pt 11): 3326-32.

Godfrey, C., Clement, E., Mein, R., et al. (2007). "Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan." Brain 130(Pt 10): 2725-35.

Godfrey, C., Foley, A. R., Clement, E., et al. (2011). "Dystroglycanopathies: coming into focus." Curr Opin Genet Dev 21(3): 278-85.

Gowers, W. R. (1902). "A lecture on myopathy and a distal form." Br Med J 2: 89–92.

Griggs, R., Vihola, A., Hackman, P., et al. (2007). "Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family." Brain 130(Pt 6): 1477-84.

Griggs, R. C. and Amato, A. A. (2011). Muscular dystrophies. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, Elsevier, 101 (3rd series): xiv, 267 p.

Gueneau, L., Bertrand, A. T., Jais, J. P., et al. (2009). "Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy." Am J Hum Genet 85(3): 338-53.

Guglieri, M., Straub, V., Bushby, K., et al. (2008). "Limb-girdle muscular dystrophies." Curr Opin Neurol 21(5): 576-84.

Guglieri, M. and Bushby, K. (2010). "Molecular treatments in Duchenne muscular dystrophy." Curr Opin Pharmacol 10(3): 331-7.

Hara, Y., Balci-Hayta, B., Yoshida-Moriguchi, T., et al. (2011). "A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy." N Engl J Med 364(10): 939-46.

Haravuori, H., Siitonen, H. A., Mahjneh, I., et al. (2004). "Linkage to two separate loci in a family with a novel distal myopathy phenotype (MPD3)." Neuromuscul Disord 14(3): 183-7.

Hayashi, Y. K., Ogawa, M., Tagawa, K., et al. (2001). "Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy." Neurology 57(1): 115-21.

Haygood, T. M., Wong, J., Lin, J. C., et al. (2011). "Skeletal muscle metastases: a three-part study of a not-so-rare entity." Skeletal Radiol 41(8): 899-909.

Hernandez-Lain, A., Husson, I., Monnier, N., et al. (2011). "De novo RYR1 heterozygous mutation (I4898T) causing lethal core-rod myopathy in twins." Eur J Med Genet 54(1): 29-33.

Hicks, D., Sarkozy, A., Muelas, N., et al. (2011). "A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy." Brain 134(Pt 1): 171-82.

Hoffman, E. P., Knudson, C. M., Campbell, K. P., et al. (1987). "Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle." Nature 330(6150): 754-8.

Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gantz, N. M., et al. (1988). "Chronic fatigue syndrome: a working case definition." Ann Intern Med 108(3): 387-9.

Hostens, I. and Ramon, H. (2005). "Assessment of muscle fatigue in low level monotonous task performance during car driving." J Electromyogr Kinesiol 15(3): 266-74.

Jaiswal, J. K., Marlow, G., Summerill, G., et al. (2007). "Patients with a non-dysferlin Miyoshi myopathy have a novel membrane repair defect." Traffic 8(1): 77-88.

Jerusalem, F., Engel, A. G. and Gomez, M. R. (1973). "Sarcotubular myopathy. A newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease." Neurology 23(9): 897-906.

Jungbluth, H., Sewry, C. A. and Muntoni, F. (2011). "Core myopathies." Semin Pediatr Neurol 18(4): 239-49.

Jurkat-Rott, K. and Lehmann-Horn, F. (2005). "Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies." J Clin Invest 115(8): 2000-9.

Jurkat-Rott, K., Holzherr, B., Fauler, M., et al. (2010). "Sodium channelopathies of skeletal muscle result from gain or loss of function." Pflugers Arch 460(2): 239-48.

Karpati, G. (2010). Disorders of voluntary muscle. Cambridge ; New York, Cambridge University Press.

Kashani, A., Sallam, T., Bheemreddy, S., et al. (2008). "Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials." Am J Cardiol 101(11): 1606-13.

Kazakov, V., Rudenko, D., Skorometz, A., et al. (2009). "Scapuloperoneal muscular dystrophy is an independent variant of FSHD?" Acta Myol 28(3): 103.

Kearns, T. P. and Sayre, G. P. (1958). "Retinitis pigmentosa, external ophthalmophegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases." AMA Arch Ophthalmol 60(2): 280-9.

Kley, R. A., Hellenbroich, Y., van der Ven, P. F., et al. (2007). "Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients." Brain 130(Pt 12): 3250-64.

Komaki, H., Nishigaki, Y., Fuku, N., et al. (2010). "Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency." Biochim Biophys Acta 1800(3): 313-5.

Kyriakides, T., Angelini, C., Schaefer, J., et al. (2010). "EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia." Eur J Neurol 17(6): 767-73.

Lai, Y., Thomas, G. D., Yue, Y., et al. (2009). "Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy." J Clin Invest 119(3): 624-35.

Laing, N. G., Laing, B. A., Meredith, C., et al. (1995). "Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14." Am J Hum Genet 56(2): 422-7.

Landouzy, L. and Dejerine, J. (1884). "De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire, débutant dans l'enfance par la face, sans altération du système nerveux)." Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, 98: 53-55.

Larsson, N. G. and Oldfors, A. (2001). "Mitochondrial myopathies." Acta Physiol Scand 171(3): 385-93.

Layzer, R. B. (1982). "Diagnostic implications of clinical fasciculation and cramps." Adv Neurol 36: 23-9.

Lebo, R. V., Gorin, F., Fletterick, R. J., et al. (1984). "High-resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11." Science 225(4657): 57-9.

Lefeber, D. J., Schonberger, J., Morava, E., et al. (2009). "Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies." Am J Hum Genet 85(1): 76-86.

Lehtokari, V. L., Ceuterick-de Groote, C., de Jonghe, P., et al. (2007). "Cap disease caused by heterozygous deletion of the beta-tropomyosin gene TPM2." Neuromuscul Disord 17(6): 433-42.

Lehtokari, V. L., Pelin, K., Herczegfalvi, A., et al. (2011). "Nemaline myopathy caused by mutations in the nebulin gene may present as a distal myopathy." Neuromuscul Disord 21(8): 556-62.

Liang, W. C., Mitsuhashi, H., Keduka, E., et al. (2011). "TMEM43 mutations in Emery-Dreifuss muscular dystrophy-related myopathy." Ann Neurol 69(6): 1005-13.

Liang, C. and Needham, M. (2011). "Necrotizing autoimmune myopathy." Curr Opin Rheumatol 23(6): 612-9.

Linssen, W. H., de Visser, M., Notermans, N. C., et al. (1998). "Genetic heterogeneity in Miyoshi-type distal muscular dystrophy." Neuromuscul Disord 8(5): 317-20.

Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., et al. (2016). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis, Published Online First: 4/07/2016, doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724.

Magee, K. R. and Shy, G. M. (1956). "A new congenital non-progressive myopathy." Brain 79(4): 610-21.

Mahjneh, I., Haravuori, H., Paetau, A., et al. (2003). "A distinct phenotype of distal myopathy in a large Finnish family." Neurology 61(1): 87-92.

Manzur, A. Y., Kuntzer, T., Pike, M., et al. (2008). "Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003725.

Markesbery, W. R., Griggs, R. C., Leach, R. P., et al. (1974). "Late onset hereditary distal myopathy." Neurology 24(2): 127-34.

Mastaglia, F. L. and Needham, M. (2012). "Update on toxic myopathies." Curr Neurol Neurosci Rep 12(1): 54-61.

Mastaglia, F. L. (2012). "The relationship between muscle pain and fatigue." Neuromuscul Disord 22 Suppl 3: S178-80.

Matthews, E., Fialho, D., Tan, S. V., et al. (2010). "The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment." Brain 133(Pt 1): 9-22.

McArdle, B. (1951). "Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown." Clinical Science (London) 10: 13-33.

McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., et al. (2017). Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. Lancet, 391(10119), 451-461.

McKelvie, P., Infeld, B., Marotta, R., et al. (2012). "Late-adult onset Leigh syndrome." J Clin Neurosci 19(2): 195-202.

Meola, G. (2000). "Myotonic dystrophies." Curr Opin Neurol 13(5): 519-25.

Mercuri, E., Yuva, Y., Brown, S. C., et al. (2002). "Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: a clinical, genetic, and immunohistochemical study." Neurology 58(9): 1354-9.

Merrison, A. F. and Hanna, M. G. (2009). "The bare essentials: muscle disease." Pract Neurol 9(1): 54-65.

Miyoshi, K., Iwasa, M., Kawai, H., et al. (1977). "Autosomal recessive distal muscular dystrophy. A new variety of distal muscular dystrophy predominantly seen in Japan." Nippon Rinsho (Tokyo) 35: 3922–3926.

Mommaerts, W. F., Illingworth, B., Pearson, C. M., et al. (1959). "A Functional Disorder of Muscle Associated with the Absence of Phosphorylase." Proc Natl Acad Sci U S A 45(6): 791-7.

Monaco, A. P., Neve, R. L., Colletti-Feener, C., et al. (1986). "Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene." Nature 323(6089): 646-50.

Morrison, L. A. (2011). Dystrophinopathies. Muscular Dystrophies. R. C. Griggs and A. A. Amato. London, NY, Elsevier. Handb Clin Neurol, 101: 11-39.

Nakano, S., Engel, A. G., Waclawik, A. J., et al. (1996). "Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases." J Neuropathol Exp Neurol 55(5): 549-62.

Newton, W. A., Jr., Gehan, E. A., Webber, B. L., et al. (1995). "Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study." Cancer 76(6): 1073-85.

Nigro, V., Aurino, S. and Piluso, G. (2011). "Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches." Curr Opin Neurol 24(5): 429-36.

Nishino, I. (2006). "Autophagic vacuolar myopathy." Semin Pediatr Neurol 13(2): 90-5.

Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S., et al. (1981). "Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation." J Neurol Sci 51(1): 141-55.

North, K. (2008). "What's new in congenital myopathies?" Neuromuscul Disord 18(6): 433-42.

Ohlsson, M., Fidzianska, A., Tajsharghi, H., et al. (2009). "TPM3 mutation in one of the original cases of cap disease." Neurology 72(22): 1961-3.

Oldfors, A. (2007). "Hereditary myosin myopathies." Neuromuscul Disord 17(5): 355-67.

Orengo, J. P., Ward, A. J. and Cooper, T. A. (2011). "Alternative splicing dysregulation secondary to skeletal muscle regeneration." Ann Neurol 69(4): 681-90.

Ortolano, S., Tarrio, R., Blanco-Arias, P., et al. (2011). "A novel MYH7 mutation links congenital fiber type disproportion and myosin storage myopathy." Neuromuscul Disord 21(4): 254-62.

Pavlakis, S. G., Phillips, P. C., DiMauro, S., et al. (1984). "Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome." Ann Neurol 16(4): 481-8.

Pistoni, M., Ghigna, C. and Gabellini, D. (2010). "Alternative splicing and muscular dystrophy." RNA Biol 7(4): 441-52.

Poskanzer, D. C. and Kerr, D. N. (1961). "A third type of periodic paralysis, with normokalemia and favourable response to sodium chloride." Am J Med 31: 328-42.

Raja Rayan, D. L. and Hanna, M. G. (2010). "Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis." Curr Opin Neurol 23(5): 466-76.

Rajakulendran, S., Tan, S. V. and Hanna, M. G. (2010). "Muscle weakness, palpitations and a small chin: the Andersen-Tawil syndrome." Pract Neurol 10(4): 227-31.

Ranum, L. P. and Cooper, T. A. (2006). "RNA-mediated neuromuscular disorders." Annu Rev Neurosci 29: 259-77.

Ricker, K., Koch, M. C., Lehmann-Horn, F., et al. (1994). "Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts." Neurology 44(8): 1448-52.

Ricker, K., Grimm, T., Koch, M. C., et al. (1999). "Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q." Neurology 52(1): 170-1.

Rocha, C. T. and Hoffman, E. P. (2010). "Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies." Curr Neurol Neurosci Rep 10(4): 267-76.

Romero, N. B. and Bitoun, M. (2011). "Centronuclear myopathies." Semin Pediatr Neurol 18(4): 250-6.

Rovigatti, U. (2012). "Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Cancer Related Fatigue (CRF): two "fatigue" syndromes with overlapping symptoms and possibly related aetiologies." Neuromuscul Disord 22 Suppl 3: S235-41.

Rowland, L. P., Fetell, M., Olarte, M., et al. (1979). "Emery-Dreifuss muscular dystrophy." Ann Neurol 5(2): 111-7.

Ryan, M. M., Taylor, P., Donald, J. A., et al. (1999). "A novel syndrome of episodic muscle weakness maps to xp22.3." Am J Hum Genet 65(4): 1104-13.

Ryan, D. P., da Silva, M. R., Soong, T. W., et al. (2010). "Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis." Cell 140(1): 88-98.

Sambuughin, N., Yau, K. S., Olive, M., et al. (2010). "Dominant mutations in KBTBD13, a member of the BTB/Kelch family, cause nemaline myopathy with cores." Am J Hum Genet 87(6): 842-7.

Schessl, J., Zou, Y., McGrath, M. J., et al. (2008). "Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy." J Clin Invest 118(3): 904-12.

Schessl, J., Feldkirchner, S., Kubny, C., et al. (2011). "Reducing body myopathy and other FHL1-related muscular disorders." Semin Pediatr Neurol 18(4): 257-63.

Schoser, B. G., Frosk, P., Engel, A. G., et al. (2005). "Commonality of TRIM32 mutation in causing sarcotubular myopathy and LGMD2H." Ann Neurol 57(4): 591-5.

Selcen, D. and Engel, A. G. (2005). "Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans." Ann Neurol 57(2): 269-76.

Selcen, D., Muntoni, F., Burton, B. K., et al. (2009). "Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy." Ann Neurol 65(1): 83-9.

Selcen, D. and Engel, A. G. (2011). "Myofibrillar myopathies." Handb Clin Neurol 101: 143-54.

Senderek, J., Garvey, S. M., Krieger, M., et al. (2009). "Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3." Am J Hum Genet 84(4): 511-8.

Serratrice, G. and Serratrice, J. (2011). "Continuous muscle activity, Morvan's syndrome and limbic encephalitis: ionic or non ionic disorders?" Acta Myol 30(1): 32-3.

Sewry, C. A., Holton, J., Dick, D. J., et al. (2009). "Zebra body myopathy resolved." Neuromuscul Disord 19: 637.

Shoffner, J. M., Lott, M. T., Lezza, A. M., et al. (1990). "Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation." Cell 61(6): 931-7.

Shy, G. M., Engel, W. K., Somers, J. E., et al. (1963). "Nemaline Myopathy. A New Congenital Myopathy." Brain 86: 793-810.

Simons, D. G., Travell, J. G. and Simons, L. S. (1999). Travell & Simons' myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore, Williams & Wilkins.

Smith, M. J. and Garrett, R. H. (2005). "A heretofore undisclosed crux of eosinophilia-myalgia syndrome: compromised histamine degradation." Inflamm Res 54(11): 435-50.

Statland, J. M. and Tawil, R. (2011). "Facioscapulohumeral muscular dystrophy: molecular pathological advances and future directions." Curr Opin Neurol 24(5): 423-8.

Steinert, H. H. W. (1909). "Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bilde des Muskelschwunds des Myotoniker." Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 37: 58-104.

Stojkovic, T., Vissing, J., Petit, F., et al. (2009). "Muscle glycogenosis due to phosphoglucomutase 1 deficiency." N Engl J Med 361(4): 425-7.

Sunohara, N., Arahata, K., Hoffman, E. P., et al. (1990). "Quadriceps myopathy: forme fruste of Becker muscular dystrophy." Ann Neurol 28(5): 634-9.

Suominen, T., Schoser, B., Raheem, O., et al. (2008). "High frequency of co-segregating CLCN1 mutations among myotonic dystrophy type 2 patients from Finland and Germany." J Neurol 255(11): 1731-6.

Tang, S., Dimberg, E. L., Milone, M., et al. (2012). "Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations." J Neurol 259(5): 862-8.

Taylor, E. W. (1915). "Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis: contribution to group of family diseases." J Nerv Ment Dis 42: 129-139.

Thomsen, J. (1876). "Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter physischer Disposition (Ataxia muscularis?)." Arch Psychiatr Nervenkr 6: 702-718.

Thornton, C. A., Griggs, R. C. and Moxley, R. T., 3rd (1994). "Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion." Ann Neurol 35(3): 269-72.

Travell, J. G. and Simons, D. G. (1983). Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore, Williams & Wilkins.

Tristani-Firouzi, M. and Etheridge, S. P. (2010). "Kir 2.1 channelopathies: the Andersen-Tawil syndrome." Pflugers Arch 460(2): 289-94.

Troyanov, Y., Targoff, I. N., Tremblay, J. L., et al. (2005). "Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients." Medicine (Baltimore) 84(4): 231-49.

Trudell, R. G., Kaiser, K. K. and Griggs, R. C. (1987). "Acetazolamide-responsive myotonia congenita." Neurology 37(3): 488-91.

Udd, B., Partanen, J., Halonen, P., et al. (1993). "Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients." Arch Neurol 50(6): 604-8.

Udd, B., Krahe, R., Wallgren-Pettersson, C., et al. (1997). "Proximal myotonic dystrophy--a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes?" Neuromuscul Disord 7(4): 217-28.

Udd, B. (2011). Distal muscular dystrophies. Muscular Dystrophies. A. A. Amato and R. C. Griggs. Amsterdam, Elsevier. Handbook of Clinical Neurology, 101 (3rd series): 239-262.

van der Maarel, S. M., Tawil, R. and Tapscott, S. J. (2011). "Facioscapulohumeral muscular dystrophy and DUX4: breaking the silence." Trends Mol Med 17(5): 252-8.

Venance, S. L., Cannon, S. C., Fialho, D., et al. (2006). "The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment." Brain 129(Pt 1): 8-17.

Vicart, S., Sternberg, D., Fournier, E., et al. (2004). "New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis." Neurology 63(11): 2120-7.

Volkmann, R. (1881). "Die ischämischen Muskellähmungen und Kontracturen." Centralblatt für Chirurgie, Leipzig 8: 801-803.

Von Volkmann, R. (1881). "Die Ischämischen muskelähmungen und kontrakturen." Zentralbl Chir 8: 801–803.

Vorgerd, M., van der Ven, P. F., Bruchertseifer, V., et al. (2005). "A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy." Am J Hum Genet 77(2): 297-304.

Wallace, G. Q. and McNally, E. M. (2009). "Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies." Annu Rev Physiol 71: 37-57.

Wallgren-Pettersson, C., Lehtokari, V. L., Kalimo, H., et al. (2007). "Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene." Brain 130(Pt 6): 1465-76.

Wallgren-Pettersson, C., Sewry, C. A., Nowak, K. J., et al. (2011). "Nemaline myopathies." Semin Pediatr Neurol 18(4): 230-8.

Walton, J. N. and Nattrass, F. J. (1954). "On the classification, natural history and treatment of the myopathies." Brain 77(2): 169-231.

Ward, A. J., Rimer, M., Killian, J. M., et al. (2010). "CUGBP1 overexpression in mouse skeletal muscle reproduces features of myotonic dystrophy type 1." Hum Mol Genet 19(18): 3614-22.

Webb, J. and Cannon, S. C. (2008). "Cold-induced defects of sodium channel gating in atypical periodic paralysis plus myotonia." Neurology 70(10): 755-61.

Welander, L. (1951). "Myopathia distalis tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees." Acta Med Scand Suppl 265: 1-124.

Welander, L. (1951). "Myopathia distalis tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees." Acta Med Scand Suppl 265: 1-124.

Wheeler, T. M. and Thornton, C. A. (2007). "Myotonic dystrophy: RNA-mediated muscle disease." Curr Opin Neurol 20(5): 572-6.

Wijmenga, C., Frants, R. R., Brouwer, O. F., et al. (1990). "Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4." Lancet 336(8716): 651-3.

Wilmshurst, J. M., Lillis, S., Zhou, H., et al. (2010). "RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei." Ann Neurol 68(5): 717-26.

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., et al. (1990). "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee." Arthritis Rheum 33(2): 160-72.

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., et al. (2010). "The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity." Arthritis Care Res (Hoboken) 62(5): 600-10.

Zeviani, M. and Di Donato, S. (2004). "Mitochondrial disorders." Brain 127(Pt 10): 2153-72.

Zhang, Q., Bethmann, C., Worth, N. F., et al. (2007). "Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity." Hum Mol Genet 16(23): 2816-33.

Testi di riferimento

Amato, A. A. and Russell, J. A. (2008). Neuromuscular disorders. New York, McGraw-Hill Medical.

Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., et al. (2012). Bradley's neurology in clinical practice. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.

Karpati, G. (2010). Disorders of voluntary muscle. Cambridge; New York, Cambridge University Press.

Lund, J. P. (2001). Orofacial pain: from basic science to clinical management: the transfer of knowledge in pain research to education. Chicago, Quintessence Pub.

Mastaglia, F. L. and Hilton-Jones, D. (2007). Myopathies. Handb Clin Neurol. F. J. Aminoff, F. Boller and D. S. Swaab. Edinburgh; New York, Elsevier, 86 (3rd ed.): xiv, 414 p., [12] p. of plates.

Weller, R. O., Cumming, W. J. K. and Mahon, M. (1997). Diseases of muscle. Greenfield's Neuropathology. G. D. I. and L. P. L. London, Arnold: 492-520.

Capitolo 46

Malattie del sistema nervoso autonomo o disautonomie

E. Favale, A. Assini, A. Seitun

Il capitolo riguarda le patologie causate da danno strutturale del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) che si manifestano clinicamente con disturbi disautonomici isolati o associati fra loro o con altri disturbi neurologici o non neurologici.

L'argomento richiede alcune puntualizzazioni terminologiche preliminari, poiché malattia disautonomica e disautonomia sono sostanzialmente sinonimi e non precisano se un dato quadro clinico deriva da lesioni strutturali dei centri o delle vie autonomiche o da alterazioni funzionali a carattere reversibile, causate ad esempio da farmaci. Ciò vale sia nel caso di disturbi deficitari (come ad es. l'ipotensione ortostatica da lesione simpatica postgangliare) che irritativi (come ad es. le crisi epilettiche autonomiche).

Inoltre, entrambi i termini di per sé inducono erroneamente a pensare che il compartimento autonomico costituisca un sistema soggetto a patologie proprie che ne colpiscono uno dei due versanti, centrale e periferico, mentre esso è parte integrale del sistema nervoso, pur essendo dotato di specifiche peculiarità anatomo-funzionali. In realtà, il SNA si trova spesso coinvolto in patologie che colpiscono globalmente il tessuto nervoso centrale o periferico o i tessuti degli organi, apparati e sistemi a cui si distribuisce.

Analogamente, la distinzione fra compromissione centrale e periferica si riferisce essenzialmente a quella clinicamente più evidente e rilevante di uno di questi due versanti, considerando che perfino nella rara "insufficienza autonomica pura" il coinvolgimento isolato del versante simpatico periferico postgangliare tende ad estendersi nel tempo a quello centrale pregangliare midollare.

Ulteriori complessità derivano dalla combinazione di effetti derivanti dallo sbilanciamento dei due sistemi (parasimpatico e simpatico), come si verifica ad esempio nella sincope riflessa o neuromediata, in cui una prevalenza parasimpatica (bradicardia) si somma agli effetti di un'insufficienza simpatica (ipotensione).

Anche il criterio sintomatologico, per quanto importante, permette di apprezzare solo *a posteriori* l'esistenza di una compromissione di certi compartimenti autonomici ancora silente, ma destinata a manifestarsi tardivamente nel corso della malattia o anche a restare asintomatica, come avviene in alcuni quadri neurodegenerativi complessi.

Certi disturbi autonomici da lesione strutturale, ad es. quelli gastroenterici, possono insorgere più tardivamente rispetto ad altri, specie cardiopressori ed urogenitali, oppure costituire un sintomo precoce; non pochi sintomi e segni, inoltre, possono avere un'origine disfunzionale e non strutturale, ed esprimersi isolatamente o in concerto con una sintomatologia non autonomica; infine, certi quadri inizialmente descritti in termini sintomatologico-clinici, hanno poi trovato più precisa collocazione eziopatogenetica, come ad esempio la pandisautonomia acuta e la disautonomia familiare, risultate rispettivamente epifenomeno di una ganglionopatia acuta autoimmune e di una neuropatia ereditaria sensitiva e autonomica (HSAN-3 o malattia di Riley-Day).

Nell'insieme ciò a portato ad ambiguità e confusioni terminologiche ed ha reso l'inquadramento eziotapogenetico delle disautonomie assai più problematico di quello di altre affezioni, non essendo stato applicato né nella classificazione internazionale delle malattie ICD-9-CM (337.0-9), ancora usata in Italia per le diagnosi cliniche ed in quella ICD-10 (categoria G90) per le cause di mortalità, né nella suddivisione pragmatica delle disautonomie in forme strutturali e funzionali (Chelimsky et al., 2012).

In base a tali criteri, la nosografia delle malattie autonomiche finisce per privilegiare più il nome con cui sono diventate note che la loro reale eziopatologia primaria o secondaria, indispensabile per evitare equivoci derivanti da sintomatologie spesso indistinguibili fra loro e dai nomi spesso simili, ma di natura, trattamento e prognosi assai differenti.

Le forme attualmente inquadrabili come primarie si riferiscono a patologie di natura genetica (o molto probabilmente tale anche se non ancora definitivamente accertata) che coinvolgono il SNA direttamente e in cui la sintomatologia disautonomica costituisce un aspetto dominante o caratteristico.

Comprendono malattie neurodegenerative che riguardano principalmente il SNC o il SNP, ed un'eterogeneità di altre malattie dismetaboliche, multisistemiche o malformative complesse piuttosto rare, molte delle quali di competenza neuropediatrica.

Le forme secondarie sono distinte in tre gruppi in base alle patologie acquisite del SNC, SNP o sistemiche non neurologiche che le determinano.

Data la vastità dell'argomento (che spazia praticamente in ogni campo della medicina), in questa sede saranno trattate solo le forme disautonomiche primarie e secondarie principali fra quelle elencate in Tab. 1, essendo le restanti, così come i disturbi autonomici funzionali di alcune cefalee o epilessie, considerate nei rispettivi capitoli.

A concludere, seguirà una sezione dedicata alle strategie terapeutiche non farmacologiche e farmacologi-

Tabella 1. Classificazione eziopatogenetica delle disautonomie primarie e secondarie.

Disautonomie primarie	
Neurodegenerative	

• α-sinucleinopatie
  - Atrofia multisistemica (MSA)
  - Malattia di Parkinson (PD)
  - Insufficienza autonomica pura (PAF)
  - PD-demenza e demenza a corpi di Lewy (DLB)
• Malattia di Huntington (HD)
	• Taupatie
	  - Malattia di Alzheimer (AD)
	  - Demenza frontotemporale (FTD)
	  - Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)
	• Prionopatie
	• Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)

Correlate a patologie ereditarie (genetiche)	
• Neuropatie da amiloidosi ereditarie (ATTR, apoAI, aGel, AL) • Neuropatie ereditarie sensitive e autonomiche (HSAN) • Malattie mitocondriali • Porfirie • Malattia di Fabry (mutazioni *GLA,* Xq22.1) • Deficit di dopamina-β-idrossilasi (mutazioni *DBH,* 9q34.2) • Deficit del trasportatore di NA (mutazioni *SLC6A2,* 16q12.2) • Eritromelalgia o eritermalgia (mutazioni *SCN9A,* 2q24.3)	• Alacrimia-acalasia-insufficienza corticosurrenale (s. di Algrove, tripla A) • Malattia di Menkes (mutazioni *ATP7A,* Xq28) • S. di Rett (90% mutazioni *MECP2, Xq28;* 10% *CDKL5,* Xp22.13) • Sindrome di Prader-Willi (PWS; NDN-SNRPN, 15q11.2) • Sindrome X-fragile/tremore/atassia (FXTAS; FMR1, Xq27.3) • Sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*PHOX2B,* 4p13) • Spettro delle sindromi da ipertermia/sudorazione indotta da freddo (s. di Crisponi, mutazioni *CRLF1,* 19p13.11)
Disautonomie secondarie	
SNC	
• Malattie cerebrovascolari e mielopatie ischemiche ed emorragiche • Traumi • Tumori	• Meningiti ed encefaliti (encefalite limbica da anti-NMDR) • Mieliti • Siringobulbia, siringomielia • Epilessia (crisi autonomiche)
SNP	
Malattie autoimmuni • Poliradicoloneuropatie infiammatorie acute e croniche • Pandisautonomia acuta/ganglionopatia autonomica autoimmune (AAG) • Neuropatie autonomiche paraneoplastiche (anti Hu e CV-2), canalopatie (s. di Lambert-Eaton, corea neurofibrillare di Morvan, neuromiotonia o s. di Isaac), anti DPP-6 *Malattie metaboliche* • Diabete mellito tipo 1 (T1DM) e 2 (T2DM) • Insufficienza renale cronica • Insufficienza epatica *Malattie tossiche* • Alcolismo cronico • Neuropatie da antiblastici (vincristina, cisplatino, taxolo, bortezomib), amiodarone • Tossinfettive: botulismo, tetano • Metalli pesanti (piombo, mercurio, tallio, manganese)	*Connettiviti autoimmuni* • Sindrome di Sjögren • Artrite reumatoide • Lupus eritematoso sistemico, s da anti-fosfolipidi • Poliarterite nodosa • Connettivite mista *Malattie infettive* • HIV (AIDS) • Lebbra • M. di Chagas • Rabbia *Esiti post-traumatici, chirurgici e post-attinici* • Sindromi da dolore regionale complesso (CRPS) • Esiti di simpatectomia • Esiti di interventi gastrici e vagotomia • Esiti al collo: deficit del baroriflesso • Trapianti cardiaci

che disponibili per il trattamento sintomatico dei principali disturbi autonomici.

DISAUTONOMIE PRIMARIE

Insufficienza autonomica primaria in corso di atrofia multisistemica (MSA)

L'atrofia multisistemica è una rara malattia neurodegenerativa rapidamente progressiva a prognosi sfavorevole che si manifesta solitamente dopo i 60 anni senza preferenze di sesso con una variabile combinazione di deficit autonomici, parkinsonismo acinetico-ipertonico non responsivo alla L-DOPA, atassia cerebellare e segni piramidali.

Prevalentemente sporadica, ma anche a trasmissione autosomica dominante o recessiva in poche casistiche eredofamiliari, ha un'incidenza di 0,6-0,7:100.000 ed una prevalenza di 3,4-4,9:100.000 che sale a 7,8:100.000 dopo i 40 anni.

La storia di questa malattia (riportata in esteso da Quinn, 1969) è complessa, e si articola sulla descrizione nel secolo scorso di casistiche assai limitate di forme neurodegenerative eterogenee accomunate da disturbi autonomici, a partire dalla descrizione dell'atrofia olivopontocerebellare (OPCA, Dejerine e Thomas, 1900) poi ridenominata atassia spinocerebellare, quindi dell'ipotensione posturale idiopatica (Bradbury e Eggleston, 1925), dell'ipotensione ortostatica grave associata a varie turbe neurologiche (Shy e Drager, 1960) diventata poi nota come sindrome eponimica (cfr. Pearce, 2004), della degenerazione strio-pallido-nigrica (van der Eecken et al., 1960), nigro-striatale e cerebello-nigrostriatale con disfunzioni autonomiche (Adams et al., 1961), fino all'unificazione di tali patologie eterogenee accomunate da importanti disautonomie nel termine attuale di "atrofia multisistemica" o MSA (Graham e Oppenheimer, 1969).

Tale impostazione era poi mantenuta: 1) nel definire l'ipotensione ortostatica come diminuzione della PA sistolica ≥20 mmHg e della PA diastolica ≥10 mmHg dopo 3 minuti di ortostatismo su tavolo basculante inclinato verticalmente di almeno 60° (*tilt test)*, e 2) nel distinguere la MSA dall''insufficienza autonomica pura (AAS-AAN *Consensus Conference*, 1996; Schatz, 1996).

La MSA è una particolare α-sinucleinopatia gliale oligodendrocitaria che manifesta con due fenotipi fondamentali, extrapiramidale (MSA-P) e cerebello-piramidale (MSA-C). La MSA-P prevale in Europa ed USA rispetto a MSA-C (63 vs 37%), mentre in Giappone avviene l'opposto (65-67% vs 35-33%).

Il mantenimento di un terzo tipo a prevalente compromissione autonomica (denominata da alcuni Autori MSA-A e corrispondente alla sindrome di Shy-Drager) è apparso ingiustificato, essendo l'insufficienza autonomica primaria solo una delle polimorfe manifestazioni della MSA: i segni disautonomici, infatti, si osservano solo nel 75% dei casi di MSA, e se la disautonomia è il primo sintomo di malattia, è invariabilmente seguita dalla comparsa di altri segni neurologici entro 5 anni o compare entro 2 anni dal loro esordio.

Eziopatogenesi – Il substrato istopatologico del tutto distintivo della MSA è rappresentato da un preminente danno oligodendrocitario associato a degenerazione neuronale secondaria, anche se non sempre proporzionale nelle fasi iniziali, associata a neuroinfiammazione microgliale reattiva nelle aree colpite.

Del tutto tipica è la presenza negli oligodendrociti di inclusioni filamentose glio-citoplasmatiche (GLC, o "inclusioni di Papp-Lantos") e nucleari (GLN) formate da aggregati argirofili insolubili di α-sinucleina iperfosforilata e iperubiquitinata, con rilocazione citoplasmatica della proteina p25α coinvolta nel mantenimento delle guaine mieliniche (Papp et al., 1989; Papp e Lantos, 1994; Goedert e Spillantini, 1998; Spillantini et al., 1998; Kuzdas-Wood et al., 2014; Fanciulli et al., 2015; Goedert et al., 2017). Tali inclusioni sono presenti in grado minore anche in neuroni ed astrociti, inglobano anche una varietà di altri costituenti di ruolo non definito (tau, DARRP32, LRRK2, parkina, tubulina, proteina 14-3-3, MAP, HSP-70, etc.) e si associano a demielinizzazione e danno assonale.

L'identificazione della MSA come appartenente al gruppo delle α-sinucleinopatie di cui la malattia di Parkinson (1817) è il prototipo ha grandemente stimolato la ricerca sulla sua eziopatogenesi, fino ad allora rimasta sconosciuta, portando a crescenti evidenze a sostegno dell'ipotesi "prionica" già avanzata per la malattia di Parkinson, cioè che nella MSA monomeri di α-sinucleina abnorme suscettibili di *misfolding* prodotti da mutazioni o trasportati nei neuroni centrali dall'ambiente esterno (mucosa nasale; mucosa intestinale, Rao e Gershon, 2016), siano emessi e catturati dagli oligodendrociti, fungendo da stampo "simil-prionico" amiloidogenetico per i monomeri intracellulari prodotti da queste cellule.

La stabilità, la resistenza e l'infettività di questi aggregati prionici, sperimentalmente dimostrata su colture di tessuto e su modelli animali, suggeriscono l'opportunità si adottare per la MSA le stesse misure cautelari adottate per le malattie da prioni (Woerman et al., 2017 a e b).

L'ipotesi "prionica" trova sostegno sulla rapida progressione del depauperamento neuronale che contraddistingue entrambe le forme MSA-P e MSA-C, in ciascuna delle quali specifiche aree encefaliche, tron-

coencefaliche, cerebellari e midollari sono prevalentemente e progressivamente colpite in maniera più precoce e grave di altre, anche se rimane inspiegato il motivo di questa differenza (Fig. 1).

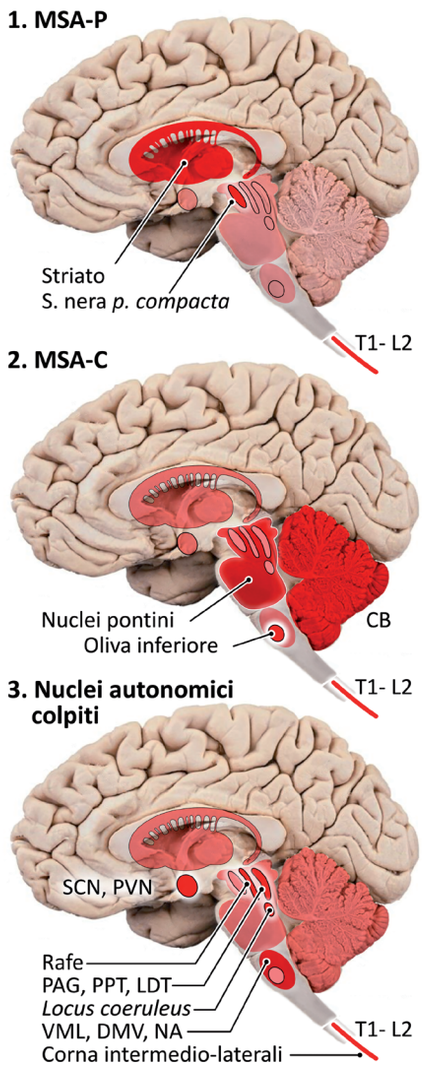


Fig. 1. Distribuzione del danno intermedio (rosa) e grave (rosso) nell'atrofia multisistemica parkinsoniana (1, MSA-P) ed olivo-ponto-cerebellare (2, MSA-C), e nei nuclei autonomici (3). CB= cervelletto; DMV= n. motore dorsale del vago (X); LDT= n. dorsolaterale tegmentale; NA= n. ambiguo (IX-X); PAG= grigio periacqueduttale ventrolaterale; PPT= n. peduncolopontino tegmentale; PVN= nucleo paraventricolare; SCN= n. soprachiasmatico; VML= bulbo ventrolaterale.

Nella MSA-P il depauperamento è particolamente marcato nel putamen e nella sostanza nera *pars compacta*, nella MSA-C nei nuclei pontini intrinseci, nell'oliva inferiore e nel cervelletto. In entrambe le forme coesiste un coinvolgimento del nucleo motore dorsale del vago (X), del nucleo ambiguo (IX-X), dei nuclei colinergici mesencefalo-pontini (specie peduncolopontino e laterodorsale tegmentali), del nucleo serotoninergico del rafe dorsale, dei nuclei noradrenergici *locus coeruleus* pontino e reticolari bulbari, e nel midollo, dei neuroni colinergici autonomici della colonna intermedio-laterale T1-L2 e del nucleo parasimpatico sacrale di Onuf.

Nel liquor dei soggetti affetti da MSA è stata documentata una riduzione dei livelli di DA, NA e 5-HT e relativi metaboliti, sostanza P ed acetilcolinesterasi (AChE), al contrario di quanto osservato nell'insufficienza autonomica pura (PAF), causata da danno dei gangli simpatici extramidollari pre e paravertebrali.

Correlazioni funzionali. Il danno delle strutture extrapiramidali dopamino- e colinocettive (striato) e delle aree da cui sono innervate (dopaminergiche: s. nera *pars compacta*; colinergiche: n. peduncolopontino tegmentale), predominante nella MSA-P, comporta un parkinsonismo non responsivo agli agonisti dopaminergici e anticolinergici, mentre quello delle vie ponto-cerebellari, predominante nella MSA-C, si manifesta con atassia assiale e segmentale associata a marcata riduzione dell'attività olivare e cerebellare GABAergica.

Il danno del *locus coeruleus* e degli altri nuclei mesencefalo-pontini e bulbari dotati di proiezioni ascendenti o discendenti determina la comparsa di complesse turbe del sonno REM.

Nel midollo spinale, il depauperamento selettivo dei neuroni colinergici della colonna intermedio-laterale T1-L2 e dei neuroni colinergici parasimpatici sacrali (nucleo di Onuf) determina rispettivamente due tipi di deficit pregangliare: 1) simpatico, causa di disturbi cardiopressori (ipotensione ortostatica asimpaticotonica, turbe del ritmo cardiaco), respiratori, gastrointestinali, urogenitali, e cutanei (vasomotori, della sudorazione e piloerezione), e 2) parasimpatico, causa di turbe della funzione vescicale, sfinterica e sessuale.

Nelle fasi iniziali di malattia, i neuroni gangliari simpatici appaiono generalmente risparmiati, considerando il normale livello plasmatico di NA in clinostatismo ed il suo incremento fisiologico in seguito a somministrazione di Tensilon (edrofonio-HCl), anticolinesterasico rapidamente idrolizzabile che potenzia la trasmissione neuromuscolare e colinergica pregangliare.

Successivamente s'instaura una progressiva degenerazione dei neuroni simpatici pregangliari con perdita del tono e delle risposte adrenergiche e cospicua riduzione dei livelli plasmatici di NA sia in clino che ortostatismo. Ciò contrasta con quanto si osserva sia nell'insufficienza autonomica in corso di malattia di Parkinson, dove i livelli di NA in clinostatismo si mantengono normali e aumentano in ortostatismo, sia nell'insufficienza autonomica pura (PAF), dove i livelli plasmatici di NA sono molto bassi già in clinostatismo,

a causa del preminente danno dei neuroni noradrenergici postgangliari.

La compromissione dei centri bulbari determina la comparsa di aritmie respiratorie e cardiache e altera il controllo cardio-respiratorio riflesso in risposta a modificazioni dell'ossigenazione ematica e dei livelli di CO_2. Le disfunzioni vasomotorie centrali si manifestano, oltre che con il mancato incremento dei livelli plasmatici di NA in ortostatismo, anche con una "reazione ipertensiva paradossa" in clinostatismo dopo somministrazione di vasocostrittori.

Nella MSA, infine, si può osservare un alterato controllo centrale di alcune funzioni neuroendocrine ipotalamiche. In particolare, è stata documentata una riduzione della secrezione di vasopressina in risposta all'ipotensione ortostatica, mentre la disfunzione di alcuni circuiti colinergici ipotalamici sarebbe la causa della mancata secrezione di ACTH in risposta all'ipoglicemia.

Sintomatologia disautonomica – È caratterizzata da numerosi disturbi autonomici variamente associati ad altri di tipo extrapiramidale (MSA-P) e cerebellare (MSA-C).

Ipotensione ortostatica. Di regola più marcata al mattino, costituisce il principale disturbo autonomico. È determinata dal mancato incremento riflesso dell'attività simpatica nel passaggio dal clino all'ortostatismo ed inizialmente può essere rivelata da un'eccessiva risposta ipotensiva al trattamento antiparkinsoniano con L-DOPA.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche da ipotensione ortostatica è molto ampio, variando da manifestazioni presincopali (marcata astenia o abnorme affaticabilità, transitori annebbiamenti del visus con sensazione di capogiro ed instabilità posturale) fino a veri e propri episodi sincopali. Analogamente a quanto accade in altre disfunzioni autonomiche progressive, frequente è l'ipotensione post-prandiale anche in clinostatismo, determinata da una mancata risposta compensatoria sistemica alla vasodilatazione splancnica connessa alla funzione digestiva.

Disturbi sfinterici. Minzione imperiosa, pollachiuria, nicturia e disuria sono sintomi frequenti, specie nelle fasi iniziali della malattia, a causa di una perdita del controllo inibitorio sull'attività del detrusore vescicale.

Più tardivamente insorge una grave incontinenza urinaria associata a consistente residuo vescicale, determinata dalla degenerazione del nucleo di Onuf (S2-S4) e conseguente denervazione sfinterica vescico-uretrale.

La gravità dell'incontinenza urinaria nella MSA caratteristicamente contrasta con la rarità di tale fenomeno nella m. di Parkinson. Occasionalmente può manifestarsi incontinenza fecale, che compare esclusivamente nelle fasi più avanzate della malattia.

Disturbi gastroenterici. Fra questi, l'atonia intestinale e la stipsi costituiscono il disturbo più importante, con l'aggravante che il ricorso prolungato al torchio addominale può comportare crisi ipotensive non controbilanciate da un'efficace risposta riflessa vasomotoria.

Disfunzioni sessuali. La disfunzione erettile caratterizza l'esordio nel 40% circa dei maschi, e può costituire l'unico sintomo di malattia per diversi anni, ma la sua prevalenza può raggiungere il 96% nelle fasi più avanzate, accompagnandosi a eiaculazione retrograda.

Disturbi cardiorespiratori. La compromissione dei centri cardio-respiratori bulbari nelle fasi avanzate della malattia è un'importante causa di mortalità. Nel 15-20% dei casi si osservano alterazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, *stridor* laringeo ed apnee ostruttive centrali o miste, più frequenti durante le fasi REM e NREM 1-2 del sonno.

I disturbi respiratori più frequenti durante il sonno includono apnee centrali e alterazioni del ritmo respiratorio che si esprimono come respiro di Cheyne-Stokes, respiro periodico o respirazione aritmica con ipoventilazione alveolare centrale.

Lo *stridor* laringeo notturno è riferibile ad un'aumentata attività tonica dei muscoli adduttori delle corde vocali. I disturbi respiratori descritti nella MSA dipendono dalla compromissione dei nuclei pontini e bulbari deputati alla ventilazione.

Disturbi della motilità oculare intrinseca. Sono costituite da alterazioni pupillari con anisocoria, s. di Bernard-Horner e presenza di movimenti saccadici orizzontali. Rarissimo il riscontro di una paralisi dello sguardo verticale quale si osserva nella paralisi sopranucleare progressiva.

Disturbi del sonno. Sono molto frequenti (70% circa dei casi) e comprendono: frammentazione del sonno (53%), vocalizzazioni (60%), *stridor* notturno (19%), riduzione del sonno NREM e REM correlata nel 50% dei casi alla gravità della malattia e disturbo comportamentale del sonno REM (RBD, 48%), costituiti da aumento dell'attività mioclonica, sussulti massivi del tronco e degli arti e manifestazioni oniriche complesse (gesticolazioni, vocalizzazioni, urla, agitazione e comportamenti di difesa ed aggressivi).

Il disturbo RBD è spesso presente già nelle prime fasi della malattia e può rimanere isolato per molti anni, al punto che la sua presenza può considerarsi uno dei criteri diagnostici differenziali nei confronti dall'insufficienza autonomica pura (PAF). La gravità dei disturbi ipnici è correlata con l'entità di quelli motori, la durata di malattia e il trattamento con L-DOPA.

Disturbi della termoregolazione. Si manifestano abitualmente con ipertermia e sono determinati dalla disfunzione del sistema sudomotorio pregangliare.

Diagnosi – Si basa sui criteri clinici e per neuroimmagini strutturali e funzionali riportati nella Tab. 2.

Diagnosi differenziale – La diagnosi di MSA non è agevole come sembra, poiché inizialmente la sintomatologia disautonomica può mancare o essere modesta ed orientare erroneamente verso una demenza a corpi di Lewy (per via di un parkinsonismo associato a RBD), o verso una paralisi sopranucleare progressiva (per via di una rigidità ed instabilità assiale non ancora accompagnata dalla patognomonica paralisi dello sguardo verticale verso l'alto).

Il sospetto diagnostico è avvalorato dai risultati dei test autonomici, della polisonnografia (presenza di RBD), dal riscontro ultrasonografico di uno svuotamento vescicale incompleto con ritenzione di un volume residuo >100 ml che aumenta con l'aggravarsi della malattia, e dai risultati delle indagini strutturali e funzionali riguardanti encefalo e cuore (Gilman et al., 2008; Brooks e Tambasco, 2016).

Tabella 2. Criteri diagnostici per l'atrofia multisistemica (MSA).

MSA definita: possibile solo *post-mortem* e riscontro neuropatologico autoptico

MSA probabile

Malattia sporadica, progressiva, a esordio adulto (>30 anni) caratterizzata da:

- Deficit autonomico causa di incontinenza urinaria (impossibilità a controllare il rilascio di urina dalla vescica, con disfunzione erettile nel maschio) o di riduzione ortostatica della pressione arteriosa entro 3 minuti dall'assunzione della postura eretta, di valore ≥30 mmHg sistolica / 15mmHg diastolica, e:
- Parkinsonismo scarsamente levodopa-responsivo (bradicinesia con rigidità, tremore o instabilità posturale), o:
- Sindrome cerebellare (atassia della marcia con disartria cerebellare, atassia degli arti e disfunzioni oculomotorie cerebellari).

MSA possibile

Definizione come sopra e

- Almeno un disturbo suggestivo per una disfunzione autonomica (urgenza urinaria altrimenti inspiegata, pollachiuria o svuotamento vescicale incompleto, disfunzione erettile nel maschio e mancata eccitazione nella femmina, o ipotensione ortostatica significativa, anche se non tale da soddisfare il criterio per diagnosi di MSA probabile)
- Almeno una delle seguenti caratteristiche aggiuntive:

MSA-P o MSA-C possibli:

- Segno di Babinski con iperreflessia
- Stridor

MSA-P possibile:

- Parkinsonismo rapidamente progressivo
- Scarsa risposta alla levodopa
- Instabilità posturale entro 3 anni dall'esordio dei disturbi motori
- Atassia della marcia, disartria cerebellare, atassia degli arti e disfunzioni oculomotorie cerebellari
- Disfagia entro 3 anni dall'esordio dei disturbi motori
- Atrofia alla RM del putamen, dei peduncoli cerebellari medi, del ponte o del cervelletto
- Ipometabolismo alla PET con FDG nel putamen, tronco encefalico o cervelletto

MSA-C possibile:

- Parkinsonismo (bradicinesia e rigidità)
- Atrofia in RM del putamen, dei peduncoli cerebellari medi e del ponte ("*hot cross bun sign*")
- Ipometabolismo alla PET con [^{18}F]-FDG nel putamen
- Denervazione dopaminergica presinaptica nigrostriatale alla SPECT o PET

Criteri clinici aggiuntivi

Caratteristiche di supporto	*Caratteristiche non di supporto*
• Distonia orofacciale	• Tremore di riposo alle mani caratteristico della malattia di Parkinson ("*pill-rolling*", "contar monete")
• Antecollo disproporzionato	• Neuropatia clinicamente significativa
• Camptocormia (grave anteroflessione del rachide) e/o sindrome di Pisa (grave lateroflessione del rachide)	• Allucinazioni non farmacodipendenti
• Contratture delle mani o dei piedi	• Esordio dopo i 75 anni
• Sospiri inspiratori	• Storia familiare di atassia o parkinsonismo
• Disfonia grave	• Demenza (DSM-V)
• Disartria grave	• Lesioni RM della sostanza bianca suggestive per sclerosi multipla
• Russamento (insorgenza o accentuazione)	
• Mani e piedi freddi	
• Riso e pianto patologici	
• Tremore a scatto, mioclonico, posturale o d'azione	

MSA-P= MSA con predominante parkinsonismo; MSA-C= MSA con predominante atassia cerebellare; FDG= [^{18}F]-fluorodeossiglucosio (adattata e modificata da Gilman et al., 2008).

In particolare, la RM a 1,5T dimostra in T2 un'ipointensità putaminale posteriore con margine laterale iperintenso, un'iperintensità dei peduncoli cerebellari medi e dell'incrociamento intrapontino delle vie pontocerebellari ("*hot cross bun sign*"), segno presente in entrambe le forme di MSA, ma più marcato nella MSA-C.

Fra le varie sequenze RM, quelle in diffusione (DWI) sono le più utili per discriminare precocemente la MSA-P dalla malattia di Parkinson e dai soggetti normali, documentando nella MSA l'esistenza di una ridotta diffusione delle molecole di acqua riferibile a danno cellulare nel putamen e nei peduncoli cerebellari medi.

L'esplorazione PET/SPECT mediante radioligandi dopaminergici pre- e postsinaptici striatali si è rivelata molto utile per quantificare nel caudato-putamen: 1) la DOPA decarbossilasi presinaptica (PET: [^{18}F]-fluorodopa); 2) il trasportatore presinaptico di dopamina (DAT) (PET: [^{11}C]beta-CIT; SPECT: [^{123}I]-fluoropropil-beta-CIT o ioflupane); 3) il trasportatore vescicolare di dopamina VMAT-2 (PET con [^{11}C]-diidrotetrabenazina); 4) i recettori dopaminergici postsinaptici D2 (PET: [^{11}C]-raclopride, SPECT: [^{123}I]-IBZM, iodobenzamide).

In tal modo è possibile distinguere nello striato il depauperamento tipicamente asimmetrico delle terminazioni nigrostriatali presente nella malattia di Parkinson da quello dei neuroni striatali dopaminocettivi, caratteristico della MSA-P.

Non meno importante è lo studio del metabolismo energetico striatale mediante PET con [^{18}F]-fluorodesossiglucosio, e in ultimo, la quantificazione SPECT del trasportatore presinaptico di catecolamine (NET) con [^{123}I] metaiodobenzilguanidina (MIBG) e la PET con [^{18}F]fluorodopa o con [^{11}C]-meta-idrossifenilefedrina, che nell'80% circa dei casi di MSA dimostrano l'integrità dei neuroni simpatici postgangliari e dell'innervazione simpatica cardiaca, in contrasto alla perdita caratteristica che si osserva nella malattia di Parkinson.

Insufficienza autonomica primaria in corso di malattia di Parkinson (PD)

La compromissione autonomica nella malattia di Parkinson (PD) è abbastanza costante e include, oltre alla scialorrea e alla costipazione già segnalate nella sua prima descrizione (Parkinson, 1817), disturbi gastrointestinali, urogenitali, cardiovascolari, della sudorazione, della termoregolazione, della motilità pupillare intrinseca, della respirazione e del sonno.

Il 35% dei soggetti con PD o parkinsonismi in terapia presenta disturbi autonomici, specie ipotensione ortostatica; non è chiaro, però, quanto essi siano attribuibili alla malattia o a possibili effetti avversi dei farmaci antiparkinsoniani (anticolinergici, L-DOPA, dopaminoagonisti e inibtori delle COMT).

Fisiopatogenesi – La malattia di Parkinson è il prototipo delle α-sinucleinopatie neurodegenerative caratterizzate dalla formazione di costituiti da precipitati intracitoplasmatici di α-sinucleina iperfosforilata e iperubiquitinata sotto forma di corpi e neuriti di Lewy.

Il processo neurodegenerativo segue una stadiazione temporale topografica che inizia: 1) nel plesso mioenterico e diffonde rostralmente al tronco dell'encefalo (nucleo motore dorsale del IX-X, *locus coeruleus,* nucleo del rafe caudale, nuclei reticolari magnocellulari, sostanza nera *pars compacta*) e 2) nel nucleo olfattorio anteriore e diffonde ai nuclei colinergici profondi (basale di Meynert e peduncolopontino tegmentale), all'amigdala, alla corteccia entorinale temporale, all'ippocampo (CA2), ai nuclei intralaminari del talamo, alle regioni prefrontali associative terziarie per estendersi negli ultimi stadi di malattia anche alle aree neocorticali secondarie e primarie (Braak et al., 2003; v. 1° Vol., Cap. 30 Neurodegenerazione e malattie neurodegenerative; 2° Vol., Cap. 36 Malattie del sistema extrapiramidale).

La α-sinucleinopatia colpisce anche i neuroni colinergici pregangliari della colonna intermedio-laterale T1-L2 del midollo spinale (in maniera meno grave rispetto alla MSA) e il nucleo parasimpatico sacrale di Onuf, mentre extra-assialmente coinvolge i gangli paravertebrali simpatici, il plesso cardiaco, la midollare surrenale, il plesso pelvico ed il sistema nervoso enterico.

Sintomatologia disautonomica – La compromissione di differenti settori del SNA comporta una molteplicità di disturbi autonomici associati alla sintomatologia parkinsoniana extrapiramidale ed olfattiva (ipoanosmia).

Ipotensione ortostatica. Ha un'eziologia multifattoriale, dipendendo non solo dalla disfunzione autonomica, ma anche dall'età avanzata e dall'effetto ipotensivo della L-DOPA e degli altri farmaci dopaminoagonisti.

È un disturbo abbastanza frequente nel PD in fase avanzata e dopo lunga durata di malattia (58% circa dei casi), mentre una sua insorgenza in fase precoce è risultata predittiva di MSA nel 75% dei casi. L'ipotensione è asintomatica nel 38% dei soggetti parkinsoniani, ed è riferita nel 20% dei casi come instabilità posturale, vertigine o disequilibrio.

Ipotensione post-prandiale. Comune nel PD, specie nei soggetti molto anziani, non risulta correlata o aggravata dall'uso di L-DOPA associata ad inibitori della DOPA-decarbossilasi (IDC).

Disturbi vescicali. Sono presenti in oltre il 75% dei soggetti e dipendono probabilmente dal coinvolgimento di specifiche aree frontali e reticolari ponto-mesen-

cefaliche deputate al controllo della minzione. Consistono in minzione imperiosa, nicturia, pollachiuria e disuria, riferibili essenzialmente ad iperattività del detrusore, mentre assai meno frequente è l'incontinenza urinaria, che può comparire nelle fasi più avanzate della malattia.

Disturbi gastroenterici. Il sintomo più frequente è la stipsi, presente nel 75% dei soggetti parkinsoniani ultrasessantenni. Spesso coesiste un'alterazione della motilità gastroesofagea, documentabile nel 70% dei casi. Altri disturbi meno frequenti sono l'insorgenza di megacolon e volvoli del sigma.

Disturbi sessuali. Si manifestano come disfunzione erettile o dell'eiaculazione, riferibili sia alla patologia di base che all'effetto di farmaci antiparkinsoniani, ma ad insorgenza assai più tardiva e, a parità di età, meno gravi rispetto alla MSA.

Scialorrea e disfagia. Di frequente osservazione nel PD, dipendono da un coinvolgimento della muscolatura faringea e tendono ad accentuarsi durante le fasi *off*.

La scialorrea è ascrivibile all'acinesia della muscolatura faringea e alla disfagia che ne consegue, anziché ad un aumento della produzione di saliva, che nel 50 % dei malati parkinsoniani è addirittura ridotta. La disfagia, peraltro, potrebbe anche in parte dipendere da una compromissione delle strutture troncoencefaliche con funzioni di *central pattern generator* (CPG) che modulano l'attivazione sequenziale della muscolatura orale, faringea ed esofagea richiesta per la propulsione dei cibi masticati fino allo stomaco. Infatti, mentre il nucleo ambiguo è risparmiato, il nucleo pedunculopontino tegmentale ed il nucleo motore dorsale del vago sono lesi.

L'alterata cooperazione della muscolatura orale, faringea ed esofagea che ne consegue si esprime con un arresto o un'errata progressione del cibo nel canale alimentare, o addirittura un suo abnorme passaggio nelle prime vie aeree con rischio di polmoniti *ab ingestis*.

Seborrea. È un disturbo molto comune nel PD in fase avanzata, comportando quadri di dermatite seborroica al cuoio capelluto, al volto e al torace riferibili a perdita del controllo dopaminergico inibitorio sulla secrezione dell'ormone melanotropo (MSH).

Alterazioni della termoregolazione. Si manifestano con un'insufficiente risposta alle elevazioni termiche, dimostrata da anidrosi al tronco ed agli arti inferiori con iperidrosi compensatoria alla faccia ed agli arti superiori riferibile a danno degenerativo ipotalamico. Nella sindrome da trattamento a lungo termine con L-DOPA, l'ipertermia deriva anche dell'aumento dell'attività muscolare connessa al quadro iper-discinetico talora molto grave che contraddistingue tale complicanza.

Riduzione della massa corporea. È un fenomeno abbastanza costante, *in primis* ascrivibile a difficoltà masticatorie e deglutitorie ingravescenti che inducono a preferire i pasti semiliquidi o liquidi relativamente poveri in carboidrati (spesso basati su latte e derivati).

Contribuiscono poi altri fattori, quali il consumo energetico muscolare causato dalla persistente rigidità e dalle distonie e discinesie concomitanti, superiore a quello connesso allo svolgimento delle normali attività motorie quotidiane, e una disfunzione dei centri ipotalamici che regolano il trofismo corporeo per via metabolica e attraverso il bisogno e l'assunzione di cibo.

Disturbi del sonno. Sono abbastanza comuni (42-96% dei casi) e rappresentati da insonnia con riduzione delle ore di sonno notturno, sonnolenza diurna e incubi. La fisiopatogenesi rimane tuttora oscura. Fra le varie ipotesi formulate a questo proposito, vi è anche quella di una possibile ipofunzione noradrenergica centrale secondaria al depauperamento neuronale del *locus coeruleus*. La sonnolenza diurna incoercibile, causa di frequenti addormentamenti, costituisce invece un effetto indesiderato dei farmaci DA-agonisti.

Altri disturbi abbastanza frequenti sono la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), che aumenta la frammentazione del sonno e ne riduce le ore, e il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), che nel 22-75% dei casi può precedere o manifestarsi durante la malattia di Parkinson (Kim e Jeon, 2014).

Diagnosi differenziale verso altre disautonomie – Si basa sulle indagini RM, PET e SPECT precedentemente descritte per la diagnosi di MSA. In particolare, l'entità dell'innervazione simpatica del cuore accertata mediante cardioscintigrafia con [^{123}I]-MIBG (m-iodobenzilguanidina) permette di discriminare la patologia simpatica pregangliare (MSA), in cui la captazione di [^{123}I]-MIBG risulta normale, da quella postgangliare in cui la captazione risulta nettamente ridotta (insufficienza autonomica in corso di PD, insufficienza autonomica pura e neuropatia autonomica diabetica).

Insufficienza autonomica pura (PAF, Pure Autonomic Failure)

Inizialmente nota come "ipotensione posturale" o sindrome di Bradbury-Eggleston (1925) e successivamente ridefinita "sindrome da ipotensione ortostatica idiopatica" (Schirger et al., 1962) fino ad acquisire l'attuale denominazione di PAF (AAS-AAN, 1996), è una rara forma di α-sinucleinopatia neurodegenerativa periferica sporadica che colpisce principalmente i gangli autonomici, insorge in età medio-avanzata o anche giovanile con lieve prevalenza maschile, ed evolve lentamente comportando una prognosi mediamente favorevole.

Eziopatogenesi – La PAF è attualmente ritenuta una forma di α-sinucleinopatia che per motivi non chiari si esprime principalmente sul versante autonomico pe-

riferico postgangliare, pur essendovi evidenze di un coinvolgimento autonomico centrale.

Numerosi riscontri istopatologici su casi di PAF hanno infatti dimostrato la presenza di corpi di Lewy tipici ed atipici nei neuroni autonomici postgangliari di 3° ordine e nelle loro terminazioni distali superficiali (nel derma, vasali noradrenergiche e sudoripare colinergiche, Garland et al., 2013; Donadio et al., 2016) e profonde (nel tessuto adiposo epicardico, perisurrenale e vescicale e nella parete intestinale), associata ad un progressivo depauperamento dei neuroni gangliari.

Tuttavia, sempre in casi di PAF, è stata accertata la presenza di corpi di Lewy anche nei neuroni midollari pregangliari di 2° ordine intermedio-laterali del tratto T1-L2, e in maniera sparsa, nei neuroni autonomici centrali di 1° ordine del *locus coeruleus*, della sostanza nera e della sostanza innominata, senza corrispondente depauperamento cellulare (Hague et al., 1997; Garland et al., 2013).

Tali reperti contrastano sia con il tipico coinvolgimento oligodendrogliale e la preminente compromissione dei neuroni autonomici centrali di 1° ordine e pregangliari di 2° ordine caratteristici della MSA, sia con la compromissione dei neuroni non autonomici centrali di 1° ordine delle altre α-sinucleinopatie (malattia di Parkinson e demenza con corpi di Lewy), prevalente rispetto a quella concomitante dei neuroni autonomici postgangliari di 3° ordine.

Per spiegare queste discrepanze, è stata avanzata l'ipotesi che il processo di aggregazione e diffusione simil-prionica della α-sinucleina determini lo sviluppo di differenti fenotipi neurologici a variabile compromissione autonomica (MSA, PD, DLB, PAF) che nel tempo possono confluire e modificare il fenotipo clinico iniziale, come sarà successivamente meglio specificato.

In ultimo, va segnalato un recente caso di PAF caratterizzato da grave depauperamento delle terminazioni simpatiche cardiache postgangliari immunoreattive per la tirosina-idrossilasi, enzima di sintesi della L-DOPA (precursore della DA, convertita in NA dalla dopamina-β-idrossilasi), in completa assenza di corpi di Lewy. Sebbene isolato, tale rilievo suggerisce che, oltre alla deposizione di α-sinucleina, possano esservi altre cause non ancora note responsabili di fenotipi PAF (Coon e Low, 2017; Isonaka et al., 2017).

Sintomatologia – È principalmente costituita da ipotensione ortostatica, turbe della termoregolazione con intolleranza al caldo ed anidrosi, turbe vescicali, intestinali, sessuali ed oculosimpatiche deficitarie.

Ipotensione ortostatica. Costituisce il disturbo più precoce e frequente, causato da perdita dei meccanismi vasopressori autonomici baroriflessi (vasocostrizione, tachicardia) e umorali (attivazione dei sistemi renina-angiotensina-aldosterone e arginina-vasopressina, Brown 2017). Esordisce in maniera insidiosa con disturbi soggettivi piuttosto aspecifici insorgenti nell'assunzione della stazione eretta, descritti come sensazioni di spossatezza, sensazioni di stordimento e instabilità posturale spesso associate a dolenzia muscolare occipito-cervicale diffusa alle spalle, verosimilmente causata da ridotta perfusione dei muscoli antigravitari del capo (Bleasdale-Barr e Mathias, 1998).

Tali sintomi sono più frequenti al mattino, nell'alzarsi dopo il prolungato clinostatismo notturno, o in seguito ad esercizio fisico, manovre di Valsalva (tosse ripetuta, minzione, defecazione), pasti abbondanti ed assunzione di bevande alcoliche.

Patognomonico è un decremento della PA sistolica ≥ 20 mmHg dopo 3' di ortostatismo (*tilt test*) senza corrispettivo incremento della frequenza cardiaca. Il rapido abbassamento della PA sistolica sotto a 90 mmHg, valore limite per l'autoregolazione del flusso cerebrale nell'anziano, comporta un alto rischio di sincope improvvisa non preceduta da pallore, nausea e bradicardia, sintomi presincopali d'avviso tipici delle forme riflesse neuromediate vaso-vagali, che danno tempo per sdraiarsi a terra ed evitare una caduta.

I sintomi ipotensivi ortostatici sono assai più frequenti nella PAF rispetto alla MSA: dolore muscolare occipito-cervicale (81-93% vs. 51-53%), sincope (91% vs. 45%), offuscamenti del visus (75% vs. 53%) (Mathias et al., 1999).

Ipertensione supina. Insorge spontaneamente nel mantenimento del clinostatismo, è aggravata dalle sostanze o dai farmaci simpaticomimetici e dall'assunzione di fluidi. Poiché nel tempo può comportare un'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ipertensione supina va monitorata e trattata con strategie anti-ipertensive calibrate in base ai periodi di clinostatismo.

Turbe termoregolatorie e anidrosi. Si manifestano precocemente come intolleranza al calore, particolarmente evidente in ambienti caldi, correlata ad anidrosi diffusa, che può coinvolgere fino al 90% della superficie corporea.

Turbe enteriche. Sono costituite da costipazione, stipsi o saltuaria incontinenza anorettale.

Turbe urinarie. Comprendono nicturia, urgenza o esitazione nella minzione, perdita di gocce d'urina e occasionale incontinenza, che nella femmina può manifestarsi fra i primi sintomi.

Turbe sessuali. Sono rappresentate da disfunzione erettile, eiaculazione retrograda ed anorgasmia, sintomi spesso precoci o d'esordio nel maschio.

Turbe pupillari. La degenerazione simpatica periferica può determinare la comparsa di una sindrome oculosimpatica deficitaria di Bernard-Horner bilaterale, che in base ai test dei colliri risulta di natura postgangliare.

L'evoluzione della PAF è nella maggior parte dei casi è lentamente progressiva e se la malattia non subisce una fenoconversione in altre α-sinucleinopatie centrali (MSA, PD, DLB) ed è debitamente curata, permette una sopravvivenza di 20 anni. La fenoconversione, studiata su un campione di 74 soggetti di età media di 68 anni con PAF datante da 5 anni, è rsultata complessivamente pari al 34% (n= 25), distribuita come segue: 17,6% in DLB (n= 13), 8,1% in PD (n= 6) e 8,1% in MSA (n= 6) (Kaufmann et al, 2017; Singer et al., 2017).

Fattori predittivi di fenoconversione in MSA sono costituiti dall'insorgenza di turbe respiratorie (*stridor* inspiratorio, russamento eccessivo, sospiri, rantoli o apnee del sonno), mentre l'evoluzione in PD è annunciata dalla comparsa di segni extrapiramidali e quella in DLB da disturbi cognitivi e comportamentali del sonno (RBD).

A titolo comparativo, le principali differenze neuropatologiche e cliniche fra MSA, PD e PAF sono sintetizzate nella Tab. 3.

Diagnosi – Essendo la PAF una disautonomia postgangliare che può rimanere isolata o evolvere dopo molti anni in MSA, PD o LDB, negli stadi iniziali è possibile solo una diagnosi di possibilità, supportata da bassi livelli plasmatici basali di NA in clinostatismo, mancanza di turbe respiratorie e cardiache significative, nonostante una ridotta captazione di 6-[^{18}F]-fluorodopamina all'esame PET del cuore, ed assenza di altri sintomi neurologici non autonomici (extrapiramidali, cerebellari e cognitivi).

L'attendibilità di una diagnosi di PAF possibile e relativa prognosi aumenta quindi con il mantenimento del suo fenotipo clinico per almeno 5 anni, dopo aver escluso numerose altre cause di ipotensione ortostatica quali: 1) insufficienza venosa da malattia varicosa; 2) sindrome da ipotensione ortostatica senile (prevalenza pari al 4-33%), attribuita a modesto depauperamento parafisiologico dei neuroni simpatici prevangliari, ma solitamente moderata, stress-dipendente e reversibile, contrariamente alla PAF, in cui l'ipotensione ortostatica è grave, persistente e generalmente associata ad altri segni di disautonomia; 3) neuropatie periferiche autonomiche (diabetica, amiloidosiche); 4) gangliopatie e neuropatie autonomiche autoimmuni; 5) ipocorticosurrenalismo e vari distiroidismi; 6) deficit di dopamina-β-idrossilasi (mutazioni del gene *DBH*) e 7) farmaci e sostanze tossiche.

Insufficienza autonomica in corso di altre malattie neurodegenerative del SNC

Disfunzioni autonomiche, specie l'ipotensione ortostatica, possono manifestarsi anche in altre patologie neurodegenerative del SNC (descritte nei rispettivi Capitoli), sebbene non ne costituiscano un segno cardinale.

Demenze – Il declino cognitivo che caratterizza le varie demenze neurodegenerative si associa ad una compromissione autonomica simpatica e parasimpatica che interessa principalmente il sistema cardiovascolare (Allan et al., 2007).

- α-sinucleinopatie. La demenza con corpi di Lewy (DLB) e quella associata a malattia di Parkinson (PD-demenza) sono frequentemente gravate da turbe autonomiche simpatiche e parasimpatiche che si manifestano con ipotensione ortostatica, alterazioni del ritmo e della responsività cardiaca riflessa, disfagia, stipsi, incontinenza, nicturia e turbe della sudorazione.

Tabella 3. Compromissione del SNA nell'atrofia multisistemica (MSA), malattia di Parkinson (PD) e insufficienza autonomica pura (PAF).

Caratteristiche	MSA	PD	PAF
Sede preferenziale di lesione SNA	Pregangliare e centrale	Postgangliare periferica	Postgangliare periferica
Prognosi	Sfavorevole, sopravvivenza 5–9 anni	Intermedia fra MSA e PAF progressione variabile	Buona, progressione lenta, sopravvivenza > 10–20 anni
Sintomi motori associati	Comuni (parkinsoniani o cerebellari)	Costanti (parkinsoniani)	Rari
Marcatori neuropatologici	Inclusioni oligodendrogliali e neuronali di Papp-Lantos	Corpi di Lewy neuronali	Corpi di Lewy neuronali
Ipotensione ortostatica	+++	+	+++
Apnee ipniche, turbe respiratorie	+++	+++	(+)
Turbe urinarie	Precoci	Tardive	Tardive
NA plasmatica in cllinostatismo	Normale	Normale	Molto bassa
↑ NA plasmatica in ortostatismo	Subnormale	Normale	Subnormale
Sensitività dei NA-R postsinaptici	+	+	+++

(modificata ed adattata da Garland et al., 2013)

- Taupatie. Fra esse, la malattia di Alzheimer (β-amiloido/taupatia), la demenza frontotemporale (FTD) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) comportano prevalentemente l'occorrenza di ipotensione ortostatica.

Malattia di Huntington (HD) – Trasmessa con modalità autosomica dominante, è causata da un accumulo intraneuronale tossico di huntingtina mutata con depauperamento neuronale ingravescente nei gangli della base ed in altre aree del SNC (corteccia frontale, insulare, ipotalamo, tronco encefalico e cervelletto) e comparsa di gravi disturbi del movimento di tipo coreico (più raramente rigidità ed acinesia), declino cognitivo e disturbi comportamentali, a cui si associano nelle fasi avanzate intolleranza ortostatica, iperidrosi, turbe della deglutizione, della minzione e sessuali (Kobal et al., 2014).

Prionopatie – Fra le varie malattie prioniche, la forma con compromissione autonomica più marcata è l'insonnia fatale familiare, caratterizzata da un'insonnia gravissima farmacoresistente e ricorrenti episodi di delirium con turbe della termoregolazione (febbre), marcata attivazione autonomica simpatica (iperidrosi diffusa, ipertensione, tachicardia, tachipnea) e turbe sfinteriche.

Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) – Sebbene la SLA sia considerata un prototipo di malattia motoneuronale neurodegenerativa, esistono aneddotiche evidenze deponenti per l'esistenza di una compromissione autonomica subclinica simpatica e parasimpatica che si manifesta con turbe cardiovascolari, sudomotorie, gastrointestinali, salivari e lacrimali che nelle fasi evolutive della malattia contribuiscono ad aumentare il rischio di collasso circolatorio o morte improvvisa nei soggetti in ventilazione assistita.

L'ipotesi che lo spettro della SLA comprenda anche forme multisistemiche non stata finora sufficientemente verificata, ma solleva attenzione verso eventuali turbe disautonomiche coesistenti con il quadro paretico-amiotrofico suscettibili di terapia sintomatica (Fang et al., 2017).

Insufficienza autonomica in altre malattie ereditarie con sintomatologia disautonomica

Non poche sono le malattie ereditarie metaboliche, multisistemiche e malformative complesse causate da mutazioni genetiche (descritte nei rispettivi Capitoli o di competenza neuropediatrica), la cui sintomatologia include deficit disautonomici. Verrà qui solo brevemente fatta menzione della patologia mitocondriale e del deficit di dopamina-β-idrossilasi, che possono esprimersi anche in età giovanile-adulta.

Neuropatie ereditarie – Comprendono quadri da prevalente compromissione del versante autonomico periferico efferente o afferente, descritti nel 2° Vol. Cap. 45, Malattie del sistema nervoso periferico).

Il primo gruppo è costituito dalle neuropatie da amiloidosi ereditarie (ATTR, apoAI, aGel, AL), fra cui la forma principale è quella da deposizione amiloide di transtiretina mutata (*TTR,* 18q12.1). La malattia esordisce nella 3°-4° decade di vita e si manifesta con l'insorgenza di ipotensione ortostatica, turbe cardiache e della motilità pupillare, anidrosi, diarrea o stipsi ostinata, incontinenza urinaria e disfunzione erettile, associate a ipoestesia termodolorifica, parestesie e dolore neuropatico urente o lancinante soprattutto agli arti inferiori.

Il quadro disautonomico rappresenta la causa principale delle limitazioni funzionali del soggetto e contribuisce alla prognosi sfavorevole della malattia se non precocemente individuata e trattata con farmaci stabilizzanti la transtiretina mutata (tafamidis, diflunisal) e sintomatici mirati.

Il secondo gruppo comprende le neuropatie ereditarie sensitive e autonomiche (HSAN), fra le quali la forma con deficit autonomici più gravi e spesso già presenti alla nascita è la HSAN-III o m. di Riley-Day o disautonomia familiare, malattia infantile autosomica recessiva degli ebrei Ashkenazi causata da mutazioni del gene *ELP1* (9q31.3), caratterizzata da: 1) alacrimia; 2) incoordinazione orofaringea, acalasia e turbe della peristalsi gastrointestinale, con frequenti e prolungate crisi di vomito e rischio di polmoniti *ab ingestis*; 3) ipotensione ortostatica alternata a crisi ipertensive; 4) alterazioni della termoregolazione con anidrosi diffusa e crisi febbrili; 5) assenza di papille fungiformi sulla lingua; 6) areflessia pupillare e profonda; 7) insensibilità al dolore, con aumentata incidenza di fratture traumatiche silenti ed esiti in deformità osteoarticolari.

Malattie mitocondriali – Sono frequentemente caratterizzate da un deficit della termoregolazione e della sudorazione, intolleranza ortostatica correlata o meno ad esercizio fisico, difetti cardiaci di conduzione, costipazione e pseudo-ostruzione intestinale, talvolta diarrea intermittente ed incontinenza rettale e turbe sessuali (disfunzione erettile e della tumescenza femminile, perdita della libido, eiaculazione retrograda).

La possibilità di un'eziopatogenesi mitocondriale di tali disturbi è suggerita dalla coesistenza di miopatie (ad es., oftalmoplegia esterna progressiva), neuropatie, cardiomiopatie, epatopatie, ipoacusia, retinite pigmentosa, epilessia o deterioramento mentale.

Deficit di dopamina-β-idrossilasi (monossigenasi) – È una malattia autosomica recessiva molto rara causata da mutazioni bialleliche del gene *DBH* (9q34.2) che codifica per l'omologo enzima responsabile della conversione della dopamina (DA) in noradrenalina (NA), il cui difetto comporta un cospicuo aumento plasmatico di DA e speculare crollo di NA, con perdita della funzione simpatica noradrenergica e normalità di quella colinergica, simpatica e parasimpatica (Robertson e Garland, 2015).

La sintomatologia, già presente alla nascita ma spesso misconosciuta fino alla tarda infanzia, è caratterizzata da un grave deficit della regolazione autonomica cardiovascolare che predispone all'ipotensione ortostatica a polso fisso. Nel periodo perinatale si osservano ptosi palpebrale (di natura non precisabile), frequente vomito, deidratazione, ipotensione, ipotermia, ipoglicemia e mentre le funzioni ghiandolari secretive e la sudorazione sono conservate. In seguito, il quadro si arricchisce di costante occlusione nasale, scarsa tolleranza all'esercizio ed episodi di vomito.

La diagnosi, suggerita dal quadro clinico, è confermata da livelli plasmatici di DA 5-10 volte superiori alla norma e livelli di NA molto bassi o indosabili. La prognosi è nettamente migliorata dalla terapia orale con droxidopa, precursore sintetico di NA.

DISAUTONOMIE SECONDARIE

Forme centrali

Le lesioni o disfunzioni del SNC possono comportare l'occorrenza di manifestazioni disautonomiche secondarie acute, subacute o croniche di tipo irritativo o deficitario (simpatico o parasimpatico), riguardando praticamente tutti i capitoli della patologia del SNC.

In questa sede basterà solo ricordare le sincopi vasovagali e le crisi epilettiche autonomiche, le alterazioni pressorie e vasomotorie, eventualmente associate a turbe della termoregolazione e dei riflessi sudomotori e pilomotori che possono insorgere nella fase acuta dell'ictus cerebrovascolare, l'alterato controllo delle funzioni cardiocircolatorie e respiratorie nelle lesioni troncoencefaliche, le turbe sfinteriche causate da perdita del controllo inibitorio prefrontale, i disturbi del controllo sfinterico e delle funzioni sessuali nelle lesioni midollari traumatiche o emorragiche o in certe malattie neurologiche ad evoluzione cronica progressiva (sclerosi multipla, siringomielia).

Forme periferiche

Disturbi disautonomici secondari acuti, subacuti o cronici caratterizzano innumerevoli patologie neuroperiferiche, riferibili a ganglionopatie, poliradicoloneuropatie e neuropatie acute/subacute o croniche, ma a parte poche eccezioni, risalire alla loro causa e sede lesionale è spesso arduo in base alla sola sintomatologia disautonomica, che configura solitamente quadri simili e spesso sovrapponibili fra loro.

In linea di massima, aiutano le modalità d'esordio (acuto, subacuto, lentamente progressivo), di evoluzione (monofasica regressiva o cronica), l'associazione o meno con deficit sensitivo-motori, la compromissione preferenziale simpatica, parasimpatica o di entrambi i sistemi e la relativa distribuzione, la concomitanza o meno di una patologia sistemica, e infine i risultati delle indagini paracliniche.

In questo contesto, il termine "neuropatia" sarà applicato in senso generale laddove la sede lesionale periferica non sia meglio precisabile in termini di ganglionopatie, radicolopatie e neuropatie (v. 1° Vol, Cap. 5 Funzioni e semeiotica del SNP; 2° Vol., Cap. 44 Malattie del SNP).

Malattie autoimmuni

Poliradicoloneuropatie infiammatorie acute e croniche – Sia le poliradicoloneuropatie infiammatorie acute (spettro della GBS, sindrome di Guillain-Barré) che la poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP) comportano accanto ai tipici deficit motori e sensitivi una sintomatologia deficitaria disautonomica più o meno rilevante.

GBS. I disturbi disautonomici più comuni sono costituiti da turbe sfinteriche (13% dei casi), tachiaritmia, ipotensione alternata a crisi ipertensive, alterazioni della sudorazione e piloerezione, costipazione e fenomeni vasoparetici, che molto raramente possono sfociare in un quadro pandisautonomico conclamato come quello descritto di seguito, la cui presenza riveste un significato prognostico sfavorevole e comporta un più alto rischio di morte improvvisa.

CIDP. Nonostante questa poliradicolopatia cronica sia considerata di natura demielinizzante, la diagnosi di CIDP è compatibile con la presenza di sintomi e segni disautonomici subclinici cronici di modesta entità, risultati più frequenti del previsto (13 su 17 casi, 76%, Stamboulis et al., 2006), prevalentemente costituiti da un deficit parasimpatico sudomotorio postgangliare distale di modesta entità (Figueroa et al., 2012).

Il sospetto di CIDP, quindi, sarebbe da escludersi di fronte a compromissioni autonomiche più estese e gravi che orientano verso diagnosi alternative.

Pandisautonomia acuta o ganglionopatia autonomica autoimmune (AAG) – Il termine puramente sindromico "pandisautonomia acuta" è stato introdotto da Appenzeller et al. (1973) per descrivere un grave quadro disautonomico disabilitante causato da deficit delle funzioni simpatiche, parasimpatiche ed enteriche che raggiunge la massima gravità nel giro di un mese e condivide molte caratteristiche cliniche con altre malattie del sistema nervoso periferico.

Trattandosi di un termine "ombrello" atto a includere forme simili ma di differente eziopatogenesi, è attualmente considerato un sinonimo descrittivo della

ganglionopatia autonomica acuta (AAG) che ne è ritenuta la causa (McKeon e Benarroch, 2016).

La AAG insorge nel 60% circa dei casi dopo un episodio febbrile virale (specie da EBV), una vaccinazione, un'infezione o un intervento chirurgico minore, e per tale motivo l'AAG può essere considerata alla stregua di una variante autoimmune puramente disautonomica della sindrome di Guillain-Barré, tenuto conto che in alcuni casi possono coesistere disturbi sensitivi soggettivi (parestesie e disestesie all'estremità distale degli arti).

L'ipotesi autoimmune è sostenuta dal riscontro nel 43% circa dei casi di tassi di IgG anti recettore acetilcolinico gangliare gAChR-α3β4 proporzionali alla gravità della malattia (Vernino et al., 1998; Nakane et al., 2015) e dalla sua presenza nei gangli simpatici, parasimpatici ed enterici, e confermata nel modello sperimentale della malattia, basato sull'immunizzazione con estratti di gangli simpatici o transfer passivo della AAG mediante somministrazione di anti gAChR (Vernino et al., 2004; Winston e Vernino, 2009; Muppidi e Vernino, 2013). L'attacco anticorpale blocca essenzialmente la trasmissione colinergica, senza determinare sensibili riduzioni della densità neuronale gangliare.

La malattia può insorgere in qualunque età, ma in genere esordisce attorno ai 40-50 anni con prevalenza nel sesso femminile, ha decorso monofasico con prognosi generalmente favorevole, talora anche recidivante, e nel suo quadro completo si manifesta con deficit simpatici (ipotensione ortostatica, anidrosi), parasimpatici craniali (xeroftalmia, xerostomia, pupillotonia) e sacrali (ritenzione vescicale, disfunzione erettile) ed enterici (ipomobilità esofagea, anoressia, gastroparesi, costipazione, stipsi, pseudo-ostruzioni intestinali).

Esistono forme incomplete o confinate prevalentemente ad un solo dominio:

- *forma colinergica,* inizialmente caratterizzata da sintomi parasimpatici postgangliari irritativi (iperlacrimazione, scialorrea, iperidrosi), quindi deficitari (visione sfocata, alterazione dei riflessi pupillari, alacrimia, xerostomia, anidrosi, costipazione, ritenzione ed incontinenza urinaria), in assenza di ipotensione ortostatica ed altri disturbi simpatici;
- *forma adrenergica,* caratterizzata da ipotensione ortostatica;
- *forma enterica;* inoltre, forme associate a sintomi sensitivi (parestesie e disestesie all'estremità degli arti).

L'ENG non dimostra alterazioni significative della velocità di conduzione degli assoni rapidi Aα-Aβ sensitivi e motori. La biopsia del n. surale evidenzia una rarefazione degli assoni C amielinici. I test autonomici sono alterati in maniera caratteristica e mostrano risposte anormali alla manovra di Valsalva, bassi livelli plasmatici di NA a decubito supino senza incremento in ortostatismo e anidrosi.

La prognosi è variabile: il 30% circa dei casi recupera completamente, mentre nei restanti possono permanere esiti deficitari autonomici più o meno gravi.

Neuropatie autonomiche paraneoplastiche – Possono dipendere da un'aggressione autoimmune da parte di anticorpi onconeurali (anti HU/ANNA, anti CV-2) contro componenti neurali dei somi ganglionari o assonali autonomici (Groves e Scaravillio, 2005) o da parte di anticorpi onconeurali diretti contro canali ionici espressi dalle terminazioni distali.

Nel primo caso la neuropatia disautonomica si esprime con gastroparesi, acalasia esofagea, turbe sfinteriche, talvolta in associazione con una neuronopatia sensitiva.

Nel secondo caso, emblematicamente rappresentato dalla sindrome miastenica di Lambert-Eaton (causata da anticorpi anti canale del calcio VGCC tipo P/Q) la tipica sintomatologia neuromuscolare può associarsi a deficit disautonomici parasimpatici e simpatici (O'Suilleabhain et al., 1998).

Lo stesso vale per la corea fibrillare o sindrome di Morvan e la neuromiotonia o sindrome di Isaac, rarissime malattie autoimmuni causata da anticorpi anti canale del potassio VGKC, isoforma Kv1.3.

Malattie metaboliche

Le neuropatie causate da diabete mellito tipo 1 insulino-dipendente (DM-1) e tipo 2, non insulino-dipendente (DM-2) e le complicanze connesse alla terapia ipoglicemizzante sono di gran lunga le più importanti.

Neuropatia autonomica diabetica – È causata da danno strutturale neuroperiferico progressivo ed irreversibile su base iperglicemica-microangiopatica, che colpisce preferenzialmente gli assoni C di piccolo calibro (*small fiber neuropathy*) e si manifesta con dolore neuropatico all'estremità distale degli arti associato a disfunzioni autonomiche cardiovascolari (tachicardia, aritmie, ipotensione ortostatica e post-prandiale, scarsa tolleranza all'esercizio), gastroenteriche (disfagia, rigurgito, gastroparesi, costipazione, diarrea, incontinenza rettale), urogenitali (disuria, nicturia, urgenza urinaria, incompleto svuotamento vescicale, incontinenza, disfunzione erettile) e sudomotorie (anidrosi).

La cardioscintigrafia con [^{123}I]-MIBG (m-iodo-benzilguanidina) dimostra una compromissione dell'innervazione simpatica postgangliare cardiaca.

Insufficenza autonomica associata a ipoglicemia (HAAF) – Costituisce una temibile conseguenza del

trattamento antidiabetico sostitutivo con insulina nel DM-1 o con solfoniluree o altri ipoglicemizzanti orali nel DM-2 in fase medio-avanzata, in cui per vari motivi (esercizio fisico, scarso apporto calorico, sonno) aumenta la frequenza di episodi ipoglicemici di cui il soggetto non riesce ad accorgersi per mancanza di segnali autonomici di avvertimento, ma che comportano un aumentato rischio di morbilità e potenzialmente, mortalità (Cryer, 2013).

Le risposte all'ipoglicemia comprendono sia l'attivazione della glicogenolisi epatica per secrezione di glucagone da parte delle cellule α pancreatiche e di secrezione neuromediata di adrenalina da parte della midollare surrenale, sia un'attivazione diffusa noradrenergica (reazioni d'allerta, palpitazioni, agitazione, tremore) e colinergica (ipersudorazione, fame), che spingono ad assumere alimenti calorici (carboidrati).

La progressiva perdita di tali risposte compensatorie non dipende dalla presenza di una neuropatia diabetica, ma principalmente da una crescente tolleranza centrale all'ipoglicemia causata da una complessa disregolazione dei meccanismi omeostatici deputati alla sua correzione.

La situazione è ulteriormente aggravata nel DM-1, ove il danno delle cellule β (insulina) si associa a danno delle cellule α (glucagone).

In questi casi, la glicemia può scendere rapidamente e senza preavviso sotto ai livelli minimi richiesti dal normale metabolismo energetico del SNC (attorno a 50 mg/dL) e determinare l'insorgenza di crisi epilettiche (30-40 mg/dL), deficit focali centrali (20-30 mg/dL) e coma ipoglicemico (<10 mg/dL).

Malattie tossiche

Alcolismo cronico – L'azione neurotossica diretta dell'etanolo, aggravata dalla produzione di acetaldeide, e l'azione indiretta conseguente ai deficit carenziali determinati dal suo abuso cronico (avitaminosi B1), nel 10-50% dei casi determinano l'insorgenza di un'assonopatia distale cronica a distribuzione polineuropatica (*dying back*), caratterizzata da compromissione diffusa delle varie componenti assonali periferiche.

La neuropatia alcolica esordisce talora in maniera acuta/subacuta con dolore neuropatico associato a deficit sensitivo-motori, atassia sensitiva, e turbe autonomiche prevalentemente parasimpatiche, quali alterazioni della motilità pupillare, disfagia, disfonia e alterazioni del ritmo e dei riflessi cardiaci per lesione vagale, disfunzione erettile e comparsa di apnee del sonno.

La sintomatologia simpatica, meno frequente, è costituita da ipotensione ortostatica ed ipotermia. La fragilità clinica del malato, legata anche al decadimento complessivo del suo stato generale, aumenta grandemente durante le tempeste autonomiche che caratterizzano gli episodi di *delirium tremens*.

Botulismo – Si manifesta con paralisi muscolari scheletriche e autonomiche nel distretto craniale che rapidamente si estendono agli arti superiori, tronco, addome, arti inferiori.

I primi segni sono costituiti da ptosi palpebrale con midriasi paralitica, xeroftalmia, xerostomia, anidrosi, paralisi facciale, disartria, disfagia, disfonia, seguite da difficoltà respiratorie, gastroparesi, ileo paralitico e ritenzione urinaria, fino a sfociare nei casi più gravi in una paralisi flaccida generalizzata associata ad ipotensione posturale e aritmie cardiache.

Tetano – Le crisi tetaniche spasmodiche che caratterizzano l'esordio clinico della malattia sono caratterizzate da imponenti manifestazioni autonomiche, rappresentate da tachicardia ed ipertensione, con livelli plasmatici di adrenalina 100 volte superiori alla norma, alternate a bradicardia ed ipotensione fino all'arresto cardiaco.

Sostanze tossiche – Alcuni chemioterapici antiblastici (cisplatino, vincristina, taxolo, bortezomib) ed antiartmici di classe III (amiodarone) possono causare neuropatie periferiche sensitive o sensitivo-motorie a rapida insorgenza associate ad importante sintomatologia disautonomica acuta o subacuta, che talora tende a persistere e cronicizzarsi. Fra i tossici ambientali si segnalano i metalli pesanti (Pb, Hg), il tallio, l'arsenico, l'acrilamide, i solventi organici.

Malattie sistemiche

(v. 2° vol., Cap. 50 Neurologia e medicina interna, e 2° Vol., Cap. 32 Malattie Infettive del SNC).

DIAGNOSI

Il sospetto di una patologia disautonomica strutturale primaria o secondaria nasce dai rilievi anamnestico-clinici (esame obiettivo generale e neurologico), dai risultati degli esami bioumorali di laboratorio, dai reperti delle indagini speciali atte a valutare la funzionalità dei vari sottosistemi autonomici, (v. 1° Vol., Cap. 15 Valutazione funzionale del Sistema Nervoso Autonomo) ed eventualmente, dagli esami per neuroimmagini (TC, RM, SPECT, PET) o di competenza internistica.

La diagnosi e l'orientamento sulla strategia terapeutica più idonea da scegliere molto spesso richiedono la convergenza di competenze specialistiche multidisciplinari.

TERAPIA DELLE PRINCIPALI DISFUNZIONI AUTONOMICHE

Ipotensione ortostatica

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica include sia provvedimenti non farmacologici, utili soprattutto specie nelle fasi iniziali di malattia, quali l'adeguamento dietetico e l'esecuzione di specifici esercizi fisici, e terapie farmacologiche (Krediet, 2007; Robertson e Garland, 2015; Gibbons et al., 2017; Palma e Kaufmann, 2017).

Provvedimenti non farmacologici – Bisogna innanzitutto istruire il soggetto affinché il passaggio dal clino all'ortostatismo avvenga in modo graduale, specie al mattino, quando deficit di compensazione pressoria in posizione ortostatica è più marcato.

Andranno anche limitate le manovre a tipo Valsalva che causano un ridotto ritorno venoso al cuore (torchio addominale, tosse, sollevamento degli arti superiori sopra la testa), così come il clinostatismo prolungato, che riduce la tolleranza ortostatica, e gli esercizi isometrici o statici, che comportano contrazione muscolare in assenza di movimento articolare e si associano ad aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Utili invece sono gli esercizi isotonici che implicano movimenti articolari (camminare, correre, nuotare, andare in bicicletta) e aumentano la frequenza cardiaca senza determinare aumenti pressori.

Fra le attività sportive è consigliabile il nuoto, poiché la pressione idrostatica potenzia la tolleranza ortostatica. Frequenti bagni caldi possono essere di qualche utilità nei soggetti con ipotensione ortostatica associata a deficit della termoregolazione.

Un semplice rimedio di dimostrata utilità è anche la periodica assunzione di semplice acqua (150 ml) o bevande saline, il cui rapido passaggio in circolo permette di ridurre, almeno per un certo tempo, l'entità dell'ipotensione ortostatica.

In ogni caso, va sempre attentamente considerata la possibilità di un effetto ipotensivo esercitato da farmaci, come nel caso della L-DOPA o altri dopaminoagonisti nella malattia di Parkinson, o di anti-ipertensivi usati per l'ipertensione supina che si manifesta in certe forme di ipotensione ortostatica da insufficienza autonomica o da deficit del baroriflesso. Inoltre, sono da accertare e correggere eventuali carenze vitaminiche, specie di B12, e stati anemici, eventualmente ricorrendo anche ad un trattamento con eritropoietina.

L'eccessiva natriuresi e la riduzione del volume ematico che spesso si associano ad ipotensione ortostatica potranno essere corrette incrementando l'apporto idrosalino. Il mantenimento periodico della posizione di Trendelemburg durante il giorno e della posizione inversa col capo flesso di 10-20° durante la notte minimizzano l'ipertensione supina.

Nella malattia varicosa, l'uso di calze elastiche, grazie alla compressione omogenea esercitata sugli arti inferiori, riduce il volume ematico periferico e consente un miglior compenso pressorio in ortostatismo.

Nell'ipotensione ortostatica dell'anziano, così come nelle altre forme associate ad insufficienza autonomica primaria, è frequente il riscontro di significative cadute pressorie in fase post-prandiale.

Questo fenomeno dipende dal rilascio di peptide gastrico che determina una vasodilatazione splancnica utile per la digestione, e può essere limitato con l'assunzione di piccoli pasti poveri in carboidrati e l'astensione completa dalle bevande alcoliche.

Plasmaferesi e IVIG. Sono efficaci nella cura delle disautonomie di documentata origine autoimmune o paraneoplastica. Gli effetti benefici ottenuti, ad esempio nella ganglionopatia autoimmune/pandisautonomia acuta o nelle neuropatie paraneoplastiche, tendono generalmente a decrescere nel tempo, ma possono essere ripristinati con ulteriori cicli di trattamento.

Terapia farmacologica – I provvedimenti finora descritti sono di una certa utilità solo in un modesto numero di soggetti e nelle fasi più precoci di malattia, poché successivamente il ricorso a una terapia farmacologica diventa quasi sempre necessario. L'approccio farmacologico ideale dovrebbe agire sulla capacità vascolare più che sulle resistenze, in modo da aumentare il ritorno venoso senza determinare ipertensione in clinostatismo. In realtà, la risposta ai farmaci è spesso insoddisfacente e può essere complicata da effetti collaterali. Di seguito sono riportati i farmaci utilizzabili per il trattamento dell'ipotensione ortostatica.

Mineralocorticoidi. Lo steroide più efficace e usato per contrastare l'ipotensione ortostatica è Il fludrocortisone (9α-fluorocortisolo) acetato 0,05-0,5 mg p.o./die. Dotato di lunga durata d'azione e scarsi effetti avversi, esercita un'azione anti-ipotensiva che si sviluppa nel giro vari giorni attraverso ritenzione di sodio ed aumento del volume plasmatico. L'uso cronico richiede periodici controlli dello ionogramma e della renina. La principale controindicazione è la presenza di ipertensione arteriosa supina.

Farmaci attivi sui recettori α e β adrenergici. Gli agonisti α1 adrenergici sono stati a lungo usati come vasocostrittori nel trattamento dell'ipotensione ortostatica.

La loro efficacia anti-ipotensiva a dosi efficaci per via sistemica può accompagnarsi ad un'azione stimolante centrale, con comparsa di importanti effetti avversi che ne limitano l'uso (tremore, ansia, tachicardia, ipertensione supina, etc.). Per tale motivo, il loro ruolo si è ridotto a quello di vasocostrittori periferici (efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, naftazolina), lasciando spazio solo alla midodrina.

L'uso degli agonisti dei recettori adrenergici presinaptici α2 inibitori del rilascio di NA (clonidina e derivati) è stato cautamente proposto per il controllo dell'ipertensione supina, specie nel deficit del barori-flesso.

- *Midodrina.* È un profarmaco adrenergico che agisce attraverso il suo metabolita attivo α1 agonista desglimidodrina, che esercita vasocostrittiva periferica senza attivare i β2 recettori cardiaci ed attraversare la barriera ematoencefalica. Va impiegato cautamente iniziando con 2,5 mg. p.o fino a raggiungere 10 mg p.o. x3/die.
- *Atomoxetina.* Formalmente indicato per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e Iperattività (ADHD), il farmaco si è rivelato utile anche come anti-ipotensivo, poiché aumenta i livelli extracellulari di noradrenalina bloccandone la ricaptazione da parte del trasportatore presinaptico NET.

Nel soggetto normale l'atomoxetina produce scarsi effetti pressori, essendo la sua azione vasocostrittiva periferica controbilanciata dall'aumento di noradrenalina nel SNC, che riduce in via riflessa l'attività efferente simpatica.

Il farmaco può però esercitare un'azione adrenergica periferica nell'insufficienza autonomica centrale/pregangliare con integrità dei neuroni postgangliari, come nella MSA, mentre nelle altre α-sinucleinopatie con danno postgangliare (PD, DLB, PAF) è inefficace.

Sono attualmente in corso trial per stabilire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del farmaco, rivelatosi efficace soprattutto nei casi di ipotensione ortostatica neurogena con più alti livelli plasmatici di NA (Palma e Kaufmann, 2017).

Droxidopa (L-DOPS, L-treo-3,4-diidrossifenilserina). È un aminoacido aromatico sintetico che assunto per os è capace di attraversare la barriera ematoencefalica (BBB) e fungere da profarmaco precursore della NA: dopo decarbossilazione in noradrenalina (NA) da parte della decarbossilasi degli L-aminocidi aromatici, neurale e non neurale (L-DOPA decarbossilasi, DDC), aumenta sia la concentrazione presinaptica che plasmatica di NA, esercitando azione inotropa, cronotropa e vasopressoria positiva (Kaufmann, 2008).

In tal modo, L-DOPS supplisce alla carenza di NA non solo nel raro difetto genetico di dopamina-β-idrossilasi, ma anche nell'ipotensione ortostatica neurogena, sia nelle forme centrali da lesione dei neuroni simpatici di 1°-2° ordine (MSA ed altre patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson), sia nelle forme periferiche da lesione dei neuroni postgangliari di 3° ordine (PAF, ganglionopatie autonomiche autoimmuni, neuropatie autonomiche non diabetiche, Biaggioni et al., 2017; Kaufmann, 2017).

L'innalzamento dei livelli plasmatici di NA ha origine extraneurale, essendo bloccato dagli inibitori della DCC periferica usati nella terapia della malattia di Parkinson (benserazide e carbidopa), non permeanti attraverso la BBB (Goldstein, 2006).

Il farmaco, considerato il più efficace anti-ipotensivo disponibile, è stato approvato dalla FDA nel 2013 per la terapia dell'ipotensione ortostatica neurogena sintomatica, ma è ancora in attesa di approvazione e commercializzazione in Europa.

Assunto a dosi di 50-100 mg p.o. x 3/dì, determina significativi miglioramenti pressori e sintomatologici in ortostatismo, mentre in clinostatismo può determinare o accentuare un'ipertensione arteriosa, specie nell'anziano, aumentando modestamente il rischio di aritmie atriali nei soggetti già cardiopatici (White et al., 2017).

Inibitori della sintesi di prostaglandine. L'inibizione della COX-1/2 causata da molti FANS, specie l'indometacina, e la conseguente riduzione della sintesi di prostaglandine e del loro effetto vasodilatante si traduce in un'azione anti-ipotensiva, risultata utile nella prevenzione dell'ipotensione postprandiale. L'uso di FANS, peraltro, non essendo privo di rischi, è praticamente rimasto aneddotico.

Anticolinesterasici. La piridostigmina può essere di qualche utilità, poiché l'aumento della trasmissione sinaptica colinergica pre-postgangliare e muscarinica terminale può migliorare i deficit lacrimali, salivatori e della motilità intestinale, e ridurre modestamente l'ipotensione ortostatica.

Antidopaminergici. DA-antagonisti periferici come la metoclopramide e il domperidone esercitano una certa azione facilitatoria sul rilascio di NA, ma non hanno specifica indicazione pratica al di fuori di un'azione procinetica.

Ergot derivati. La diidroergotamina mesilato è l'unico ergot derivato che trova indicazione nell'ipotensione ortostatica, specie quella secondaria all'uso di psicofarmaci neurolettici, essendo dotato di una modesta azione venocostrittriva diretta.

Analoghi della vasopressina. Nell'insufficienza autonomica, il rilascio di arginina-vasopressina in condizioni basali è deficitario. Può essere usata la desmopressina (analogo sintetico della vasopressina a più lunga durata d'azione), per via sublinguale o *spray* nasale (200 mcg alla sera), efficace nel ridurre la nicturia e l'ipotensione ortostatica nelle ore del mattino.

Altri farmaci. Fra i farmaci ad azione anti-ipotensiva vanno ricordati la somatostatina (e del suo analogo octreotide), capace di aumentare il tono venoso centrale, e l'eritropoietina, che agisce aumentando la massa eritrocitaria e la viscosità plasmatica. Nelle disautonomie autoimmuni, è contemplata l'associazione di cortico-

steroidi e immunosoppressori, utili per potenziare e mantenere gli effetti della plasmaferesi o dell'IVIG.

Disfunzioni urinarie

In una significativa percentuale di soggetti con disturbi disautonomici urinari è presente ipertrofia prostatica o lassità del pavimento pelvico, il cui trattamento migliora sensibilmente il quadro clinico e permette di procrastinare il ricorso alle terapie farmacologiche.

Negli altri casi si può ricorrere a cateterismo intermittente o all'uso di farmaci, cui possono tuttavia fare seguito importanti effetti collaterali (frequenti infezioni urinarie, aggravamento dell'ipotensione ortostatica). Sul piano funzionale occorre ovviamente distinguere la terapia dell'incontinenza urinaria da quella della ritenzione; gli approcci farmacologici varieranno poi a seconda che si voglia agire sulla contrattilità del detrusore o sul tono sfinterico vescico-uretrale

Incontinenza urinaria – Può dipendere da un'iperattività involontaria del detrusore oppure da una ipotonia del sistema trigono-sfinteriale. Nel primo caso è indispensabile ridurre la contrattilità del muscolo; lo scopo può essere raggiunto con farmaci anticolinergici, calcio-antagonisti o inibitori della sintesi di prostaglandine.

Se questi rimedi non si dimostrano efficaci, può essere indicata l'infiltrazione con botulinotossina-A del muscolo detrusore, dimostratasi efficace nel ridurre l'iperreflessia muscolare, diminuire gli episodi di incontinenza ed incrementare proporzionalmente la capacità funzionale vescicale.

L'incontinenza, peraltro, può dipendere unicamente da una diminuzione del tono del trigono vescicale e dello sfintere vescico-uretrale. In questo caso, può essere utile il ricorso ad agonisti α1-adrenergici come efedrina, pseudoefedrina o fenilpropanolamina.

Ritenzione urinaria – Può dipendere sia da un'ipoattività del muscolo detrusore in presenza di un normale tono sfinterico, sia da un'iperattività dello sfintere vescico-uretrale in presenza di un detrusore normofunzionante.

Nel primo caso, la stimolazione dei recettori muscarinici ACh-m3 postgangliari determina un aumento della contrattilità del muscolo detrusore.

Tra i parasimpaticomimetici disponibili, il betanecolo presenta un'azione relativamente selettiva sull'innervazione vescicale e può risultare efficace soprattutto nelle condizioni di atonia cronica del detrusore.

In alternativa, si possono usare le prostaglandine, dotate di azione eccitatoria sulla muscolatura liscia vescicale. Infine, un'ulteriore possibilità terapeutica è offerta dall'elettrostimolazione delle radici sacrali, che determina un rapido svuotamento vescicale per attivazione del detrusore.

Se la ritenzione urinaria non dipende da un deficit contrattile del detrusore ma da un'iperattività tonica del sistema adrenergico che innerva il trigono e lo sfintere vescico-uretrale, sono invece indicati i farmaci α1-antagonisti come la fenossibenzamina o la prazosina.

Nei soggetti farmacorefrattari, la risoluzione dell'ipertonia muscolare può infine essere ottenuta tramite infiltrazioni di botulinotossina-A.

Disfunzioni gastrointestinali

Una dieta ricca di fibre e un adeguato apporto idrico in associazione al moderato uso di lassativi possono preservare a lungo una normale attività gastro-intestinale. In caso di costipazione grave è indicato l'uso di derivati vegetali e procinetici antagonisti dopaminergici periferici (metoclopramide, domperidone).

Questi ultimi sono stati usati con successo in caso di gastroparesi, pseudo-ostruzione intestinale e costipazione cronica da abuso di lassativi. Nelle forme di diarrea in cui sia dimostrabile un'iperattività peristaltica intestinale può essere utile l'uso di antispastici (mebeverina), anticolinergici o loperamide.

Tuttavia, la diarrea che si associa a disautonomia diabetica sembra dipendere anche da un'ipomobilità intestinale che favorisce la proliferazione batterica. In questo caso, i farmaci procinetici possono rivelarsi paradossalmente benefici e normalizzare l'alvo.

Disfunzioni sessuali

Disfunzione erettile (ED) – Il trattamento attualmente più usato si basa su farmaci proerettili vasodilatatori monodose attivi per via locale (prostaglandinici) o orale antagonisti della PDE-5, fosfodiesterasi espressa dai tessuti erettili sessuali che scinde il cGMP e prolunga l'azione del nitrossido (NO) sviluppato dalla stimolazione erogena.

- Prostaglandina E1 (PGE1, alprostadil). I farmaci PGE1-3 agonisti, inizialmente usati per via intrauretrale o iniettiva intracavernosa (papaverina, alprostadil), sono attualmente sostituiti da crema di alprostadil a rapido effetto (3-30') da applicare in monodose (200 mcg) nel meato uretrale, il cui uso è consigliato nelle ED di modesta e media entità, prima di provare, in caso di inefficacia, gli inibitori della PDE-5.
- Inibitori della fosfodiesterasi PDE-5. Costituiscono la famiglia dei "nafil": 1) sildenafil (25-100 mg p.o., emivita 3-5 ore); 2) tadalafil (emivita 17,5 h, durata d'azione 36 h), 3) vardenafil, di potenza circa 10 volte superiore al sildenafil (5-20 mg p. o., emivita 5,8 h); 4) avanafil, maggiormente selettivo per PDE-5 (azione entro 20-40', emivita 6-17 h, 50-100 mg sublinguale).

Tali farmaci sono di competenza andrologica e richiedono obbligatoriamente la preliminare valutazione di possibili interazioni farmacologiche o l'assoluta incompatibilità con altri farmaci vasoattivi (specie nitroderivati).

Qualora non fossero tollerabili, poco efficaci o non accettati, può essere valutata in sede specialistica l'opportunità di un impianto protesico intracavernoso.

Priapismo – La forma dolorosa ischemica a basso flusso costituisce un'emergenza urologica, indipendentemente dalle cause da cui dipende. Il trattamento si basa sulla detensione dei corpi cavernosi mediante aspirazione di sangue associata ad iniezione di vasocostrittori (α1-agonisti, fenilefrina), lavaggio con salina fredda e nelle forme ricorrenti, uso di dietilstilbestrolo o terbutalina (agonista β2-adrenergico).

Orgasmo ed eiaculazione – Qualora si manifestino in maniera accessuale come espressione di crisi autonomiche epilettiche focali con o senza alterazioni della coscienza, ad accertamenti conclusi vanno trattate con farmaci antiepilettici alla stessa stregua di altri tipi di crisi.

Per contro, vari farmaci antiepilettici (specie fenobarbital, fenitoina, carbamazepina e derivati, topiramato), neurolettici ed antidepressivi (triciclici, SSRI) possono determinare, quali effetti avversi, turbe della libido, dell'orgasmo o dell'eiaculazione (precoce, ritardata o retrograda). In tali casi, va valutata l'opportunità di una graduale modificazione della terapia.

Circa i farmaci SSRI, risulta che tali disfunzioni, in particolare l'eiaculazione precoce, dipendono dal blocco cronico e prolungato del SERT (trasportatore 5-HT), mentre effetti opposti si ottengono con un blocco estemporaneo determinato di SSRI a emivita breve come la dapoxetina.

La dapoxetina è compatibile gli inibitori della PDE-5 ed è stata approvata dall'EMA-AIFA per la terapia dell'eiaculazione precoce primaria o secondaria associata o meno a disfunzione erettile, alla dose di 30 mg 1-2 cps p.o. 1-1,5 h prima del rapporto sessuale, ripetibile al massimo ogni 24 ore.

Disfunzioni cardiache e respiratorie

L'inserzione di un pacemaker è molto discussa, considerando che nell'ipotensione ortostatica severa, per garantire un adeguato livello pressorio, è necessario mantenere la frequenza cardiaca > 100 pulsazioni/min.

Nei soggetti che presentano apnee notturne prolungate per più di 15 minuti all'ora, l'impiego di un supporto ventilatorio a pressione positiva (CPAP) è ritenuto fondamentale per prevenire o curare le possibili gravi conseguenze di un'ipossia intermittente (v. 2° Vol., Cap. 51 Disturbi del sonno).

Riferimenti bibliografici

AAS-AAN. (1996). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology, 46(5), 1470.

Adams, R., Van Bogaert, L., & Van Der Eecken, H. (1961). Nigrostriate and cerebello-nigro-striate degeneration. (Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type). Psychiatr Neurol (Basel), 142, 219-259.

Allan, L. M., Ballard, C. G., Allen, J., et al. (2007). Autonomic dysfunction in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78(7), 671-677.

Bleasdale-Barr, K. M., & Mathias, C. J. (1998). Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. J R Soc Med, 91(7), 355-359.

Biaggioni, I., Arthur Hewitt, L., Rowse, G. J., & Kaufmann, H. (2017). Integrated analysis of droxidopa trials for neurogenic orthostatic hypotension. BMC Neurol, 17(1), 90.

Bradbury, S., & Eggleston, C. (1925). Postural hypotension: A report of three cases. Am Heart J, 1, 73-86.

Brooks, D. J., & Tambasco, N. (2016). Imaging synucleinopathies. Mov Disord, 31(6), 814-829.

Brown, T. P. (2017). Pure autonomic failure. Pract Neurol, (doi: 10.1136/practneurol-2016-001559), 1-9.

Chelimsky, T., Robertson, D., & Chelimsky, G. (2015). Disorders of the Autonomic Nervous System. In R. B. Daroff, J. Jankovic, J. C. Mazziotta & S. L. Pomeroy (Eds.), Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed., pp. Chp. 77, pp. 2016-2045). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.

Cryer, P. E. (2013). Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. In R. M. Buijs & D. F. Swaab (Eds.), Autonomic nervous system (Handbook of Clinical Neurology, Vol. 117, Chpt. 27, pp. 295-307). Amsterdam, New York: Elsevier.

Coon, E. A., & Low, P. A. (2017). Pure autonomic failure without alpha-synuclein pathology: an evolving understanding of a heterogeneous disease. Clin Auton Res, 27(2), 67-68.

Dejerine, J. J., & Thomas, A. (1900). L'atrophie olivo-pontocérébelleuse. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, Paris, 13(330-370).

Donadio, V., Incensi, A., Piccinini, C., et al. (2016). Skin nerve misfolded alpha-synuclein in pure autonomic failure and Parkinson disease. Ann Neurol, 79(2), 306-316.

Fanciulli, A., & Wenning, G. K. (2015). Multiple-system atrophy. N Engl J Med, 372(3), 249-263.

Fang, T., Jozsa, F., & Al-Chalabi, A. (2017). Nonmotor Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. Int Rev Neurobiol, 134, 1409-1441.

Garland, E. M., Hooper, W. B., & Robertson, D. (2013). Pure autonomic failure. In R. M. Buijs & D. F. Swaab (Eds.), Autonomic Nervous System (Handbook of Clincal Neurology, Vol. 117, pp. 243-257). Amsterdam, New York: Elsevier.

Gibbons, C. H., Schmidt, P., Biaggioni, I., et al. (2017). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol, doi:10.1007/s00415-016-8375-x.

Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., et al. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology, 71(9), 670-676.

Goedert, M., & Spillantini, M. G. (1998). Lewy body diseases and multiple system atrophy as alpha-synucleinopathies. Mol Psychiatry, 3(6), 462-465.

Goedert, M., Jakes, R., & Spillantini, M. G. (2017). The Synucleinopathies: Twenty Years On. J Parkinsons Dis, 7(s1), S53-S71.

Goldstein, D. S. (2006). L-Dihydroxyphenylserine (L-DOPS): a norepinephrine prodrug. Cardiovasc Drug Rev, 24(3-4), 189-203.

Graham, J. G., & Oppenheimer, D. R. (1969). Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 32(1), 28-34. Heusser, K., Tank, J., Luft, F. C., & Jordan, J. (2005). Baroreflex failure. Hypertension, 45(5), 834-839.

Hague, K., Lento, P., Morgello, S., Caro, S., & Kaufmann, H. (1997). The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. Acta Neuropathol, 94(2), 192-196.

Isonaka, R., Holmes, C., Cook, G. A., Sullivan, P., Sharabi, Y., & Goldstein, D. S. (2017). Pure autonomic failure without synucleinopathy. Clin Auton Res, 27(2), 97-101.

Kaufmann, H. (2008). L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension: the US experience. Clin Auton Res, 18 Suppl 1, 19-24.

Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J. A., et al. (2017). Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. Ann Neurol, 81(2), 287-297.

Kaufmann, H. (2017). Droxidopa for symptomatic neurogenic orthostatic hypotension: what can we learn? Clin Auton Res.

Kim, Y. E., & Jeon, B. S. (2014). Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis, 4(2), 237-244.

Kobal, J., Melik, Z., Cankar, K., & Strucl, M. (2014). Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. J Neurol, 261(6), 1119-1125.

Kuzdas-Wood, D., Stefanova, N., Jellinger, K. A., et al. (2014). Towards translational therapies for multiple system atrophy. Prog Neurobiol, 118, 19-35.

Mathias, C. J., Mallipeddi, R., & Bleasdale-Barr, K. (1999). Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol, 246(10), 893-898.

McKeon, A., & Benarroch, E. E. (2016). Autoimmune autonomic disorders. In S. J. Pittock & A. Vincent (Eds.), Autoimmune Neurology (Handb Clin Neurol, Vol. 133, pp. Chpt. 22, 405-416). Amsterdam, New York: Elsevier.

Muppidi, S., & Vernino, S. (2013). Autoimmune autonomic failure. In R. M. Buijs & D. F. Swaab (Eds.), Autonomic nervous system (Handbook of Clincal Neurology, Vol. 117, Chpt. 27, pp. 320-327). Amsterdam, New York: Elsevier.

Nakane, S., Higuchi, O., Koga, M., et al. (2015). Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients. PLoS One, 10(3), e0118312.

Palma, J. A., & Kaufmann, H. (2017). Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. Mov Disord Clin Pract, 4(3), 298-308.

Papp, M. I., Kahn, J. E., & Lantos, P. L. (1989). Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci, 94(1-3), 79-100.

Papp, M. I., & Lantos, P. L. (1994). The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. Brain, 117 (Pt 2), 235-243.

Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones.

Pearce, J. M. (2004). From orthostatic hypotension to Shy-Drager syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(12), 1666.

O'Suilleabhain, P., Low, P. A., & Lennon, V. A. (1998). Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. Neurology, 50(1), 88-93.

Quinn, N. (1989). Multiple system atrophy - the nature of the beast. J Neurol Neurosurg Psychiatry, Suppl, 78-89.

Rao, M., & Gershon, M. D. (2016). The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 13(9), 517-528.

Robertson, D., & Garland, E. M. (2015). Dopamine Beta-Hydroxylase Deficiency. In R. A. Pagon, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. Thomas D Bird, D., N. Ledbetter, H. C. Mefford, R. J. H. Smith & K. Stephens (Eds.), GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/.

Schirger, A., Hines, E. A., Jr., Molnar, G. D., & Thomas, J. E. (1962). Idiopathic orthostatic hypotension. Jama, 181, 822-826.

Shy, G. M., & Drager, G. A. (1960). A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. Arch Neurol, 2, 511-527.

Singer, W., Berini, S. E., Sandroni, P., et al. (2017). Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. Neurology, 88(12), 1129-1136.

Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Cairns, N. J., Lantos, P. L., & Goedert, M. (1998). Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Neurosci Lett, 251(3), 205-208.

van der Eecken, H., Adams R., & van Bogaert, L. (1960). Striopallidal-nigral degeneration: a hitherto undescribed lesion in paralysis agitans. J Neuropathol Exp Neurol, 19, 159-161.

Vernino, S., Adamski, J., Kryzer, T. J., Fealey, R. D., & Lennon, V. A. (1998). Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. Neurology, 50(6), 1806-1813.

Vernino, S., Ermilov, L. G., Sha, L., Szurszewski, J. H., Low, P. A., & Lennon, V. A. (2004). Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. J Neurosci, 24(32), 7037-7042.

Winston, N., & Vernino, S. (2009). Autoimmune Autonomic Ganglionopathy. In R. Pourmand (Ed.), Immune-Mediated Neuromuscular Diseases (Frontiers of Neurology and Neuroscience, Vol. 26, pp. 85–93). Basel: Karger.

Woerman, A. L., Watts, J. C., Aoyagi, A., et al. (2017a). a-Synuclein: Multiple System Atrophy Prions. Cold Spring Harb Perspect Med(17 Feb, Epub ahed of print), doi: 10.1101/cshperspect.a024588.

Woerman, A. L., Kazmi, S. A., Patel, S., et al. (2017b). MSA prions exhibit remarkable stability and resistance to inactivation. Acta Neuropathol(Aug 28), doi 10.1007/s00401-00017-01762-00402.

Testi di riferimento

Buijs, R. M., & Swaab, D. F. (Eds.). (2013). Autonomic nervous system (Vol. 117). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clincal Neurology. Amsterdam, New York: Elsevier, xvi, 417 pages.

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., & Pomeroy, S. L. (Eds.). (2015). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). In. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2348 p.

Krediet, C. T. P. (2007). Physical Manoeuvres to Prevent Vasovagal Syncope and Initial Orthostatic Hypotension. Amsterdam: Vossiuspers UvA Amsterdam University Press, x, 109 p.

Pagon, R. A., Amemiya, A., Bean, L. J. H., et al. (Eds.). (1993-2017). GeneReviews. In. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1474/.

Pittock, S. J., & Vincent, A. (Eds.). (2016). Autoimmune Neurology (Vol. 133). In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clincal Neurology. Amsterdam, New York: Elsevier, xiii, 542 p.

Robertson, D., Biaggioni, I., Burnstock, G., Low, P. A., & Paton, J. F. R. (2012). Primer on the autonomic nervous system (3rd ed.). Amsterdam; Boston: Elsevier/AP.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (Eds.). (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). In. New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

Malattie metaboliche genetiche

R. Biancheri, C. Minetti *

Le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie costituiscono un problema rilevante per il neurologo, specie per il neuropediatra. La diagnosi differenziale può essere difficile, poiché molte di esse si manifestano con segni e sintomi clinici simili; per contro, la stessa malattia può manifestarsi con sintomatologia differente secondo l'età d'esordio e lo stadio di sviluppo del SNC del bambino.

Inoltre, alcune malattie metaboliche che prevalgono in età infantile possono talora esordire in età successive e solo un'accurata semeiotica clinica e alcuni iniziali esami di laboratorio permettono di selezionare ristretti settori del metabolismo su cui concentrare più approfonditi accertamenti diagnostici da effettuare presso Centri dotati di specifiche competenze.

La diagnosi precoce è importante per fornire alle famiglie un corretto consiglio genetico e per iniziare tempestivamente le terapie disponibili. Classicamente il sospetto di malattia metabolica si pone di fronte ad una regressione neurologica, anche se tale aspetto non sempre è rilevabile nel singolo soggetto e non tutte le malattie metaboliche prevedono una reale regressione.

Nonostante le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie singolarmente considerate siano malattie rare o orfane (con incidenza ≤ 5:10.000), nella loro globalità epidemiologica sono invece piuttosto numerose, e da un punto di vista fisiopatologico si possono suddividere in tre grandi gruppi.

Malattie che alterano la sintesi o il catabolismo di molecole complesse. Comportano sintomi permanenti, progressivi, indipendenti da eventi intercorrenti e dal tipo di alimentazione. Appartengono a questo gruppo le malattie lisosomiali, perossisomiali e i difetti di glicosilazione delle glicoproteine.

Malattie del metabolismo intermedio. Sono determinate da un'intossicazione acuta o progressiva causata da accumulo di sostanze tossiche a monte di un blocco metabolico. A questo gruppo appartengono le aminoacidopatie, la maggior parte delle organicoacidurie, i difetti del ciclo dell'urea e le intolleranze ai carboidrati. Queste malattie possono esordire acutamente, dopo un intervallo libero da sintomi clinici, con vomito, letargia, coma, danno epatico, oppure manifestarsi con una sintomatologia ingravescente cronica (ritardo di sviluppo progressivo, cardiomiopatia).

Malattie da difettosa produzione o utilizzazione di energia. Si manifestano con sintomi e segni di danno cerebrale, muscolare, miocardio o epatico causato da difettosa produzione o utilizzazione di energia. Appartengono a questo gruppo le glicogenosi (che coinvolgendo principalmente i muscoli scheletrici si è scelto di trattare a parte nel 2° Vol, Cap. 45 Malattie muscolari), i difetti della gluconeogenesi, le acidosi lattiche congenite, i difetti dell'ossidazione degli acidi grassi e i difetti della catena respiratoria mitocondriale. I sintomi sono rappresentati da ipotonia generalizzata, cardiomiopatia, difetto di crescita, alterazioni cardiache, malformazioni e morte improvvisa (SIDS, *Sudden Infant Death Syndrome*).

In base alla sintomatologia clinica ed all'età d'esordio si possono distinguere quattro modalità di presentazione.

Sintomatologia acuta ad esordio nel periodo neonatale - In questa epoca della vita, le crisi epilettiche generalizzate rappresentano uno dei segni più frequenti di malattia metabolica o neurodegenerativa ereditaria e tipicamente non si presentano come crisi generalizzate tonico-cloniche, ma con brevi mioclonie o spasmi, modificazioni del diametro pupillare, apnee/iperpnee, movimenti di suzione. Talvolta il riconoscimento di alcuni episodi clinicamente "minimi" ri-

* Il Capitolo rappresenta l'aggiornamento di quello curato nella precedente edizione 2003 dalla Prof.ssa Rosanna Gatti, che ha permesso di conservarne la struttura originaria integrandolo, dove necessario, con le più recenti acquisizioni.

chiede la registrazione EEG. Condizioni di iporeattività fino al coma rappresentano una modalità di esordio piuttosto frequente in epoca neonatale, così come l'ipotonia muscolare e le alterazioni dei riflessi neonatali primari.

Le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie più frequenti in epoca neonatale sono le aminoacidopatie ed organicoacidurie, alcune encefalomiopatie mitocondriali ed alcune malattie perossisomiali.

Sintomatologia cronica progressiva ad esordio in età infantile precoce (1° anno di vita) - Le principali indicazioni per sospettare una malattia metabolica o neurodegenerativa ereditaria in questa epoca della vita sono un un ritardo, un arresto o una regressione dello sviluppo psicomotorio con grave ipotonia, la presenza di segni neurologici abnormi (ipertono, movimentazione extrapiramidale, atassia), la presenza di visceromegalia, vomito, diarrea e difficoltà di accrescimento, dismorfismi facciali ed alterazioni scheletriche o respiratorie. In questa età sono possibili anche situazioni caratterizzate da "crisi neurologiche acute" con successiva remissione e riacerbazione.

Le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie più frequenti in epoca infantile precoce sono le malattie lisosomiali, alcune aminoacidopatie ed organicoacidurie e le malattie mitocondriali.

Sintomatologia cronica progressiva ad esordio in età infantile tardiva (ad esordio nel 2° anno di vita) - I principali indicatori di una possibile malattia metabolica o neurodegenerativa ereditaria in questa epoca della vita sono rappresentati da progressive difficoltà nella deambulazione, atassia, movimentazioni extrapiramidali, mioclono associato o meno ad epilessia, episodi intermittenti di stupor o coma e regressione delle funzioni cognitive.

Le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie più frequenti in epoca infantile tardiva sono le malattie lisosomiali e le ceroidolipofuscinosi.

Sintomatologia cronica progressiva ad esordio nell'età della fanciullezza e adolescenza (dal 3° al 18° anno di vita) I principali indicatori di una possibile malattia metabolica o neurodegenerativa ereditaria in questa epoca della vita sono rappresentati da una progressiva paraparesi spastica, atassia, mioclono, sintomatologia extrapiramidale, neuropatia periferica, deterioramento cognitivo e comportamentale, episodi di coma, episodi atassici, episodi simil-ictali, progressiva sordità o cecità.

Le malattie metaboliche e neurodegenerative ereditarie più frequenti sono le paraparesi spastiche ereditarie, le atassie cerebellari e spinocerebellari, le epilessie miocloniche progressive, alcune malattie lisosomiali, perossisomiali e mitocondriali.

Considerata l'estensione dell'argomento, si è scelto di descrivere sinteticamente le malattie metaboliche più frequenti, elencati in Tab. 1, rinviando ai trattati dedicati all'argomento per una descrizione più approfondita.

Una sezione a parte è stata riservata alle "Leucoencefalopatie genetiche", sia per la loro importanza clinica, sia per il notevole progresso delle conoscenze raggiunto negli ultimi anni in questo settore.

Tabella 1. Malattie metaboliche genetiche più frequenti.

Malattie lisosomiali
Disordini del metabolismo intermedio
Malattie perossisomiali
Malattie mitocondriali
Altri disordini • Disordini congeniti della glicosilazione • Difetti della sintesi e del trasporto della creatina • Disordini della sintesi dell'EME • Disordini del metabolismo purinico e pirimidinico • Dislipoproteinemie • Malattia di Menkes • Disordini del metabolismo delle vitamine
Leucoencefalopatie genetiche

MALATTIE LISOSOMIALI

Sono un gruppo di malattie ereditarie causate da difetti dell'attività di enzimi lisosomiali o di proteine di membrana che comportano accumulo intra-lisosomiale di metaboliti non degradati.

La loro incidenza complessiva è pari ad 1:5.000 nati, e la loro distribuzione è panetnica, ad eccezione di alcune forme più frequenti in certi gruppi etnici.

I lisosomi sono organelli subcellulari avvolti da membrana che contengono una trentina di enzimi attivi a pH acido responsabili della degradazione di macromolecole, quali proteine, lipidi e carboidrati.

L'interruzione del complesso meccanismo di degradazione dei diversi substrati si traduce nell'accumulo di materiale parzialmente degradato che distende progressivamente i lisosomi causando danno funzionale della cellula.

Il concetto di malattia lisosomiale è tradizionalmente legato al difetto dell'attività di sintesi di enzimi lisosomiali destinati alla degradazione di differenti substrati.

Da esso deriva la classica suddivisione in malattie da difetto di degradazione dei mucopolisaccaridi (mucopolisaccaridosi), degli sfingolipidi (sfingolipidosi), delle glicoproteine (glicoproteinosi) e di altri substrati (difetto di lipasi acida, glicogenosi II).

Tuttavia, il progresso delle conoscenze relative alla fisiopatologia lisosomiale ha dimostrato che l'accumu-

lo di substrati lisosomiali può essere causato, oltre che dal difetto degli enzimi contenuti nei lisosomi, da difetti di trasporto attraverso la membrana lisosomiale, da difetti delle proteine strutturali della membrana o di strutture subcellulari extra-lisosomiali.

In base alla sede del difetto genetico le malattie lisosomiali possono essere oggi classificate come segue in: 1) malattie da difetto degli enzimi intralisosomiali, 2) malattie da difetto di trasporto a livello della membrana e 3) malattie da difetto di proteine strutturali della membrana.

In linea generale, i disturbi lisosomiali esordiscono in modo subacuto dopo i primi mesi di vita ed hanno un decorso lentamente progressivo. Le manifestazioni cliniche compaiono nella sede (o nelle sedi) di degradazione abituale del composto e sono più gravi nel periodo della vita in cui il suo *turnover* è più rapido.

L'espressione di ogni singolo difetto è variabile sia per età di presentazione e durata della malattia (variante neonatale, infantile, giovanile, adulta) sia per sintomatologia (tipo neurologico, tipo generalizzato, etc.) in rapporto a differenti mutazioni. Per contro, esistono situazioni in cui uno stesso fenotipo clinico corrisponde a differenti difetti enzimatici.

In considerazione dell'ampia eterogeneità clinica e biochimica di queste malattie, il sospetto clinico, eventualmente sostenuto dai risultati delle indagini paracliniche, deve essere confermato dalla dimostrazione del difetto enzimatico e dalla presenza del rispettivo materiale non degradato.

La diagnosi molecolare può integrare la diagnosi biochimica in tutte quelle condizioni in cui è effettuabile una correlazione genotipo-fenotipo utile ai fini prognostici, terapeutici e di consulenza genetica.

I recenti successi clinici della terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Gaucher hanno rinnovato l'interesse per la terapia delle malattie lisosomiali, considerate incurabili fino a non molti anni fa.

Malattie da difetto degli enzimi intralisosomiali

Mucopolisaccaridosi

Sono causate dal difetto degli enzimi lisosomiali che intervengono nella degradazione dei mucopolisaccaridi o glucosaminoglicani, molecole complesse costituite da una parte proteica e una parte glucidica, ampiamente distribuite nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo e nelle membrane cellulari.

I mucopolisaccaridi più rappresentati sono dermatansolfato (DS), eparansolfato (HS) e cheratansolfato (KS). In base agli aspetti biochimici si distinguono sette tipi di mucopolisaccaridosi, le cui principali caratteristiche sono elencate nella Tab. 2.

Nell'ambito di ciascun tipo esiste un'ampia variabilità di espressione dei sintomi, ad eccezione del tipo III in cui un fenotipo abbastanza omogeneo corrisponde a quattro differenti difetti enzimatici. Il progressivo deterioramento mentale è causato dall'accumulo neuronale di macromolecole parzialmente degradate.

L'ispessimento delle membrane meningee, causato da deposito di mucopolisaccaridi non degradati, si può esprimere con una sindrome di ipertensione intracranica per ostacolo alla circolazione liquorale oppure con una sindrome da compressione midollare, specie a livello cervicale. Eventuali alterazioni morfologiche dei corpi vertebrali possono contribuire alla patologia da compressione midollare.

I reperti neuroradiologici sono aspecifici e comprendono atrofia corticale e sottocorticale, ridotto contrasto fra sostanza grigia e sostanza bianca, alterazioni di segnale diffuse o lacunari della sostanza bianca ed ispessimento della dura madre.

La sorveglianza neurofisiologica e neuroradiologica è cruciale per programmare opportuni interventi ortopedici o neurochirurgici prima che insorga un danno irreversibile. Il sospetto clinico deve essere confermato dall'aumentata escrezione urinaria di mucopolisaccari-

Tabella 2. Classificazione delle Mucopolisaccaridosi (MPS).

Malattia	Proteina difettosa	Materiale accumulato
MPS I (Hurler, Scheie, Hurler-Scheie)	α-L-iduronidasi	DS, HS
MPS II (Hunter)	Iduronato-2-sulfatasi	DS, HS
MPS IIIA (Sanfilippo) MPS IIIB (Sanfilippo) MPS IIIC (Sanfilippo) MPS IIID (Sanfilippo)	Eparan-N-sulfatasi α-N-acetil-glucosaminidasi acetil-CoA α-glucosaminide N-acetiltransferasi N-acetil-α-D-glucosamina-6-sulfatasi	HS HS HS HS
Morquio-A	N-acetil-α-D-glucosamina-6-solfato-sulfatasi	KS
Morquio-B	β-galattosidasi	KS
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	N-acetil-α-galattosamina-4-sulfatasi	DS
MPS VII (Sly)	β-glucuronidasi	HS, DS
DS: dermatan solfato, HS: eparan solfato, KS: cheratan solfato		

di e dalla precisazione del difetto enzimatico. Il tipo III, a causa delle modeste alterazioni dismorfiche e ossee, può sfuggire al sospetto diagnostico e la diagnosi talvolta può essere effettuata solo in età adulta.

Terapia – Un trattamento enzimatico sostitutivo (ERT, *Enzyme Replacement Therapy*) è disponibile solo per alcune forme: nella MPS I si basa sulla somministrazione di α-L-iduronidasi (laronidasi), utile per ridurre i sintomi non neurologici ed il dolore, nella MPS VI di arilsulfatasi B (Naglazyme).

Sfingolipidosi

Sono causate da un difetto di degradazione degli sfingolipidi, lipidi complessi ampiamente distribuiti nell'organismo, la cui degradazione consiste nel distacco graduale, ad opera di specifiche idrolasi lisosomiali, di singoli componenti fino a ceramide, che viene scisso in sfingosina ed acido grasso. Pur essendo malattie rare, collettivamente hanno un'incidenza di circa 1:18.000 nati vivi e rappresentano la più comune causa di patologie neurodegenerative in età pediatrica.

I fenotipi clinici conseguenti ai singoli difetti enzimatici riflettono la distribuzione nei diversi organi e tessuti degli sfingolipidi non degradati. La classificazione delle sfingolipidosi è riportata nella Tab. 3.

Leucodistrofia metacromatica e Leucodistrofia a cellule globoidi (m. di Krabbe) – Verranno descritte successivamente nella sezione relativa alle Leucoencefalopatie genetiche di questo stesso capitolo.

Malattia di Gaucher – È la più frequente tra le sfingolipidosi ed è causata dal difetto della β-glucocerebrosidasi che scinde il glucosilceramide, liberatosi nel corso del fisiologico *turnover* cellulare, in glucosio e ceramide.

Il glucosilceramide non degradato si accumula nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale, conferendo al citoplasma un aspetto a "carta o seta stropicciata". Le cosiddette "cellule di Gaucher" sono suggestive, ma non specifiche della malattia perché possono essere presenti anche in altre malattie (sindrome mielodisplastica, mieloma multiplo, infezioni micobatteriche). La classificazione fenotipica riconosce tre gruppi ad ereditarietà autosomica recessiva.

• *Tipo 1 o dell'adulto o cronico.* Causato da mutazione del gene GBA1 e più frequente e prevalente negli Ebrei Ashkenazi, si presenta con visceromegalia, soprattutto epato e splenomegalia, fratture ossee, aumentata incidenza di gammopatie, mieloma multiplo ed altre neoplasie. Negli adulti omozigoti vi è anche un aumentato rischio di sinucleinopatie (parkinsonismi, demenza con corpi di Lewy, etc.).

• *Tipo 2 infantile o acuto.* Molto raro e panetnico, esordisce nei primi mesi di vita con disfagia, indifferenza all'ambiente, segni piramidali e successivamente spasmi facciali, del collo e del tronco, strabismo convergente, più rare le manifestazioni epilettiche. La malattia termina entro il 2° anno di vita per crisi di apnea o broncopolmonite da aspirazione, evolvendo nello stadio finale in un quadro di rigidità decerebrata.

• *Tipo 3 giovanile o subacuto.* L'interessamento neurologico si manifesta a partire dal termine della prima decade, generalmente con disturbi della motilità oculare e crisi epilettiche. Nel periodo presintomatico si riscontrano alterazioni EEG e dei potenziali evocati, specie uditivi.

I sintomi clinici, variamente associati fra loro, comprendono alterazioni della motilità oculare, epilessia mioclonica, atassia cerebellare, sintomi extrapiramidali, deterioramento mentale, e modesta splenomegalia.

L'eterogeneità clinica corrisponde a un'eterogeneità molecolare della malattia.

Terapia. Si basa sul trattamento vicariante cronico i.v. con l'enzima, in passato ottenuto da placenta (alglucerasi), ed attualmente per via ricombinante (imiglucerasi). Imminenti strategie alternative si basano sulla somministrazione per os di analoghi del glucosilceramide capaci di inibire la glucosilceramide sintasi (Genz-112638).

Gangliosidosi GM1 – Il difetto della β-galattosidasi, enzima deputato al distacco del galattosio dal ganglioside GM1 e da glicoproteine e mucopolisaccaridi contenenti galattosio in posizione terminale, è responsabile dell'accumulo tessutale di questi substrati. I differenti fenotipi clinici, ereditati secondo modalità autosomica recessiva,

Tabella 3. Classificazione delle Sfingolipidosi.

Malattia	Proteina difettosa	Materiale accumulato
M. di Gaucher	β-glucocerebrosidasi, attivatore saposina C	Glucosilceramide
Gangliosidosi GM1	β-galattosidasi	GM1 ganglioside
Gangliosidosi GM2 (Tay-Sachs)	β-esosaminidasi A	GM2 ganglioside
Gangliosidosi GM2 (Sandhoff)	β-esosaminidasi A e B	GM2 ganglioside
Gangliosidosi GM2 (dif. attivatore)	GM2 attivatore	GM2 ganglioside
Niemann-Pick A e B	Sfingomielinasi	Sfingomielina
M. di Fabry	α-galattosidasi A	Globotriaosilceramide
M. di Farber	Ceramidasi	Ceramide

spaziano dalla più frequente forma grave ad esordio infantile o addirittura neonatale alla forma rara dell'adulto, in rapporto al diverso livello di attività enzimatica residua connesso alla mutazione genetica in causa.

• *Forma infantile (tipo I).* Può presentarsi alla nascita con un quadro di idrope fetale o edemi limitati agli arti inferiori, ma più spesso si manifesta nei primi mesi con ritardo o assenza delle acquisizioni psicomotorie, *facies* con lineamenti grossolani, visceromegalia, disostosi, macchia maculare "rosso ciliegia", ipotonia e, dopo il 1° anno, tetraplegia, cecità, talvolta crisi epilettiche.

• *Forma giovanile (tipo II).* Esordisce tra i 6 e 18 mesi. La visceromegalia è assente e le alterazioni scheletriche sono modeste. Il quadro clinico è caratterizzato da deterioramento neurologico a lenta progressione, fino alla cecità e rigidità decerebrata; frequenti sono le crisi convulsive. La macchia maculare rosso ciliegia e la risposta esagerata ai rumori possono comparire nell'ultimo stadio della malattia, che si conclude entro i primi dieci anni di vita.

• *Forma dell'adulto (tipo III)*. Si manifesta nell'adolescenza o in età adulta con movimenti involontari patologici o con disturbi della marcia e disartria. La disostosi è modesta, manca la visceromegalia e le funzioni mentali sono quasi sempre preservate. Il quadro neurologico è costituito da una sindrome distonica ipercinetica o da una sindrome spino-cerebellare.

Gangliosidosi GM2 – Si tratta di un gruppo di malattie ad ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzate da un difetto di degradazione del ganglioside GM2 e dal suo accumulo pressoché esclusivo nei neuroni sotto forma di inclusioni citoplasmatiche lamellari denominate "corpi zebrati".

Il ganglioside GM2 è degradato dall'enzima lisosomiale β-esosaminidasi, che distacca la N-acetilgalattosamina terminale in presenza di un attivatore proteico necessario per l'interazione enzima-substrato.

La β-esosaminidasi consta di due isoenzimi, A e B, derivati dalla aggregazione di 2 differenti subunità proteiche (α e β). Poiché le tre differenti proteine (subunità α, subunità β, attivatore proteico) partecipanti alla degradazione del ganglioside GM2 sono codificate da geni differenti, ne conseguono tre forme di gangliosidosi GM2 geneticamente distinte.

Ciò spiega perché lo spettro delle manifestazioni cliniche sia così ampio e complesso, variando da quadri neurologici gravi, a decorso rapidamente mortale, fino a soggetti fenotipicamente normali. Metodi sofisticati e sensibili di valutazione della degradazione del ganglioside GM2 su fibroblasti in coltura hanno documentato una sufficiente correlazione tra entità della attività enzimatica residua ed aspetti clinici.

Gangliosidosi GM2 variante B e variante B1. È assente o quasi la β-esosaminidasi A. Si distinguono tre fenotipi.

• *Fenotipo infantile o malattia di Tay-Sachs.* Corrisponde alla descrizione originaria della malattia di Tay-Sachs, più frequente tra gli Ebrei Ashkenazi. Esordisce in età infantile con una "iperekplexia" (abnormi sobbalzi massivi ai rumori improvvisi) seguita da arresto e perdita delle acquisizioni psicomotorie, macrocefalia, difetto visivo e progressivo peggioramento delle condizioni generali e neurologiche. Caratteristica precoce è la macchia maculare rosso ciliegia, il cui colorito rossastro risalta intensamente particolarmente sullo sfondo di cellule ganglionari retiniche rese biancastre dall'accumulo lipidico. L'exitus avviene entro il 3°-4° anno.

• *Fenotipo giovanile*. È caratterizzato dalla comparsa oltre il 3° anno di disturbi della marcia e disartria; raro è l'esordio con disturbi del comportamento. Il decorso è caratterizzato da un lento deterioramento psicomotorio con manifestazioni epilettiche e segni di compromissione piramidale e cerebellare variamente associati a quadri coreoatetosici, distonici o discinetici, evolvendo nello stadio terminale in tetraparesi spastica. L'*exitus* avviene nella seconda decade.

• *Fenotipo cronico dell'adulto*. È molto eterogeneo e variabile anche in una stessa famiglia. I sintomi sono spesso sfumati fino all'adolescenza e si evidenziano alla fine della seconda o nella terza decade. Prevalgono disturbi della marcia, disartria, piede cavo, atrofia muscolare, fascicolazioni e fibrillazioni; meno comuni i movimenti involontari patologici, la demenza, le turbe del comportamento ed autonomiche, variamente associati tra loro. I segni neurologici variano in funzione dell'entità delle lesioni midollari (cordoni laterali e corna anteriori), corticali e diencefaliche (gangli della base).

Gangliosidosi GM2 variante 0 (malattia di Sandhoff). È molto più rara della variante B, ed è caratterizzata dal difetto di entrambi gli isoenzimi A e B della β-esosaminidasi. Si distinguono un fenotipo infantile, sovrapponibile a quello della classica malattia di Tay-Sachs salvo la predilezione etnica, la lieve visceromegalia e la modesta disostosi, un fenotipo giovanile e un fenotipo dell'adulto sovrapponibili a quelli descritti a proposito della variante B.

Malattia di Niemann-Pick A e B – È un disordine del metabolismo lipidico a trasmissione autosomica recessiva causato dal difetto della sfingomielinasi.

Il difetto enzimatico si esprime in una forma con interessamento viscerale e neurologico (tipo A) e in una forma solo viscerale (tipo B).

Il tipo A, a prevalenza tra gli Ebrei Ashkenazi, esordisce nei primi mesi di vita con epatosplenomegalia, difetto dello sviluppo fisico e psicomotorio, infiltrazione polmonare, frequente macchia rosso ciliegia al fondo oculare ed *exitus* entro i primi 2-3 anni.

Il tipo B, panetnico, comporta epatosplenomegalia, eventuali rallentamenti della crescita e non influenza la durata della vita. La presenza nel midollo osseo di tipiche cellule schiumose moriformi definite "a nido d'ape" è il marker morfologico della malattia, che va comunque confermata dal dosaggio enzimatico.

Malattia di Fabry – È una malattia multisistemica molto rara a trasmissione X-*linked* (incidenza: 1:117.000, circa 300 persone colpite in Italia) causata da mutazioni di GLA (Xq22.1), codificante per l'α-galattosidasi A.

Ne consegue un progressivo accumulo di glicosfingolipidi neutri (specie globotriaosilceramide, Gb-3) nel plasma e nei lisosomi delle cellule endoteliali, muscolari striate e lisce, reticoloendoteliali, corneali e neuroperiferiche somestesiche ed autonomiche.

Alla base del difetto enzimatico sono finora state identificate oltre 600 mutazioni genetiche, nel 60% di tipo *missense,* che rendono l'enzima ipofunzionante.

In base all'età d'esordio si distinguono tre forme cliniche.

• *Tarda infanzia.* La malattia si manifesta con acrodistesie associate a dolore neuropatico urente cronico alle estremità degli arti (o anche all'addome), riferibile alla presenza di una neuropatia periferica d tipo *"small fiber".* I cambiamenti di temperatura, gli stress o l'esercizio fisico scatenano esacerbazioni acute che si estendono ad altre parti del corpo ("crisi di Fabry"). Fra i segni precoci, tipiche sono le manifestazioni cutanee sotto forma di piccole macchie rossastre localizzate alle parte inferiore dell'addome, all'inguine, allo scroto, alle cosce, ed ai glutei, costituite da angiocheratomi a carattere innocuo che tendono ad estendersi a tutta la superficie cutanea risparmiando il viso. Coesiste una distrofia corneale a tipo "cornea verticillata" rilevabile all'esame con lampada a fessura.

• *Adolescenza*. In questo periodo le manifestazioni cutanee si ampliano e si estendono progressivamente a tutta la superficie cutanea risparmiando il viso, e compaiono dolori addominali con difficoltà digestive e dimagramento, segni di interessamento viscerale (cardiaco e renale) e autonomico (ipo-anidrosi con disturbi della termoregolazione ed aumento della temperatura corporea sotto esercizio).

• *Età giovanile-adulta.* Il quadro clinico comprende frequentemente cefalea, ipoacusia, tinnito, vertigine, disturbi cardiaci (cardiomiopatia), insufficienza renale ed episodi cerebrovascolari ischemici (TIA, infarti).

Nelle femmine portatrici, il difetto viene compensato dalla funzione del cromosoma X sano in modo diverso nei vari tessuti, e pur potendo restare asintomatico, più spesso si manifesta in maniera rilevante, ancorché meno marcata, e di norma, in età più avanzata rispetto ai maschi affetti.

Diagnosi. È estremamente importante che sia precocemente effettuata, anche di fronte ad una sintomatologia relativamente modesta ed incompleta e ciò vale anche nei casi asintomatici, per i disturbi sistemici e neurologici a lungo termine causati dalla malattia, in particolare l'ictus ischemico giovanile. La diagnosi è usualmente ritardata di anni, e spesso viene effettuata sui congiunti di un soggetto già diagnosticato, o alternativamente, in fase di *screening* prenatale.

Terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Si basa sulla somministrazione precoce, anche alle portatrici asintomatiche, dell'enzima lisosomiale ricombinante α-Gal A o algasidasi beta, capace di degradare il Gb-3), a dosi di 1 mg/kg i.v. ogni 2 sett.), per contrastare la malattia e normalizzare l'aspettativa di vita, altrimenti inferiore alla media di 20 anni (M) e 10 anni (F). Un altro farmaco approvato da EMA è il migalastat 1 cps. p.o./die, stabilizzante il trasporto intralisosomiale di α-Gal A.

Lipogranulomatosi di Farber – È una malattia molto rara ad ereditarietà autosomica recessiva, causata da difetto della ceramidasi acida che scinde il ceramide in sfingosina ed acido grasso. La forma classica esordisce nei primi mesi di vita con tumefazioni articolari dolorose, noduli sottocutanei in corrispondenza delle articolazioni colpite e delle parti del corpo sottoposte a pressione, pianto rauco, difficoltà respiratorie e all'alimentazione, scarsa crescita e febbre.

Le manifestazioni neurologiche sono prevalentemente periferiche e muscolari. Possono coesistere opacità corneali e macchia rosso ciliegia maculare, meno tipica di quella della malattia di Tay-Sachs. L'*exitus* si verifica nei primi anni di vita.

Glicoproteinosi

La degradazione delle glicoproteine, costituenti ubiquitari delle cellule, delle strutture extracellulari e dei liquidi biologici, avviene ad opera di endoglicosidasi e di esoglicosidasi, i cui relativi difetti si trasmettono con modalità autosomica recessiva.

Meno frequenti delle sfingolipidosi e delle mucopolisaccaridosi, le glicoproteinosi si presentano con una sintomatologia sovrapponibile. Il sospetto clinico, sostenuto dalla presenza di oligosaccariduria patologica, deve trovare conferma nel dosaggio enzimatico specifico, che permette di distinguere Fucosidosi, Mannosidosi, Mucolipidosi I ed Aspartilglucosaminuria.

Malattia da accumulo di acido sialico libero (m. di Salla)

Questa malattia verrà descritta nella sezione relativa alle Leucoencefalopatie genetiche in questo stesso capitolo.

Cistinosi - Il deposito intracellulare di cistina è causato dal difetto del suo trasportatore intralisosomiale.

I primi organi ad essere colpiti sono i reni e gli occhi, successivamente sono interessati anche tiroide, fegato, muscoli, pancreas e SNC.

• *Forma infantile o nefropatica.* È la più frequente (95% circa dei casi) e più grave, comportando depositi cristallini renali, causa di tubolopatia con s. di Fanconi evolvente in un'insufficenza renale completa verso i 6-12 anni, e depositi di cistina nella cornea, causa di fotofobia e lacrimazione.

• *Forma giovanile.* Molto rara, si manifesta in genere verso i 12-13 anni, con una sintomatologia sovrapponibile alla precedente, ed evolve in insufficienza renale completa tra i 20 e i 30 anni.

• *Forma adulta o benigna.* Non causa mai disfunzioni renali e di solito viene scoperta casualmente durante un esame oftalmologico che rivela depositi di cistina a livello della cornea o della congiuntiva, generalmente asintomatici.

Terapia. L'unico farmaco specifico è la cisteamina (Cystagon). Somministrato per os 4 volte al giorno è capace di ritardare o addirittura impedire l'insorgenza dell'insufficienza renale se il trattamento è iniziato prima dei 2 anni, quando la funzione renale è ancora intatta o poco colpita.

MALATTIE DA DIFETTO DI PROTEINE DELLA MEMBRANA

Malattia di Danon

Nel 1981 Danon e coll. descrissero due pazienti con cardiomiopatia, miopatia, ritardo mentale e un quadro istochimico e ultrastrutturale della biopsia muscolare suggestivo della Glicogenosi II, ma con normale attività della maltasi acida. In uno dei pazienti originari e in altri 9 casi, in maggior parte giapponesi, sono state identificate mutazioni di *LAMP2* (Xq24), che codifica per una proteina che protegge la membrana lisosomiale dalla proteolisi, fungendo da recettore di proteine destinate al degrado. Le madri portatrici hanno sintomi cardiaci più lievi e a esordio tardivo.

Mucolipidosi IV

È un'affezione molto rara prevalente tra gli Ebrei Ashkenazi, causata da mutazioni di *MCOLN1* (19p13.2) codificante per mucolipina-1, proteina lisosomiale di trasporto e controllo proteolitico.

Si manifesta nei primi mesi di vita con opacità corneali e ritardo dello sviluppo psicomotorio e, a partire dalla 2°-3° decade, con grave ritardo mentale, tetraparesi spastica e movimenti atetosici.

Ceroidolipofuscinosi (m. di Batten)

Si tratta di un gruppo di encefalopatie neurodegenerative ereditarie clinicamente eterogenee aventi in comune un accumulo lisosomiale intracellulare di pigmento autofluorescente con le caratteristiche istochimiche del ceroide e della lipofuscina. L'acronimo NCL (*neuronal ceroid lipofuscinoses*) sottolinea il preferenziale accumulo di lipofuscina nei neuroni corticali rispetto alle cellule di altri tessuti, causa della loro progressiva degenerazione nel corso della malattia.

Le NCL sono caratterizzate da atrofia cerebrale ingravescente con deterioramento motorio e mentale progressivo, epilessia, perdita dell'acuità visiva e morte precoce. In base all'età di esordio, alla progressione dei sintomi e al difetto molecolare, sono state distinte diverse entità e alcune varianti, illustrate nella Tab. 4.

• *Forma infantile.* Si manifesta in bambini normali alla nascita, insorgendo all'età di 6-24 mesi con un quadro caratterizzato da ritardo dello sviluppo psicomotorio, epilessia, mioclonie, microcrania e cecità.

L'EEG dimostra una progressiva attenuazione del ritmo cerebrale sino al quadro del *vanishing* EEG. La RM dimostra un'atrofia cerebrale progressiva di entità variabile, un'ipointensità talamica ed un'iperintensità della sostanza bianca periventricolare posteriore.

• *Forma tardo-infantile.* Esordisce verso i 2-4 anni con un'epilessia seguita da regressione psicomotoria, demenza e segni piramidali ed extrapiramidali. Successivamente, tra i 4 ed i 6 anni insorge un deficit visivo che evolve rapidamente in cecità. La RM dimostra una progressiva atrofia cerebrale e cerebellare.

• *Forma giovanile.* Si manifesta tra i 4 e i 10 anni con rapida perdita della capacità visiva ed epilessia. La RM dimostra atrofia cerebrale e, in minor misura, cerebellare negli stadi tardivi.

• *Forma adulta.* Si manifesta attorno ai 30 anni.

L'ereditarietà è autosomica recessiva, eccetto per la forma adulta, ove può essere anche dominante. La Tab. 5 sintetizza le caratteristiche ultrastrutturali delle diverse forme.

DISORDINI DEL METABOLISMO INTERMEDIO

Aminoacidopatie

Le aminoacidopatie sono malattie ad ereditarietà autosomica recessiva, ad eccezione di un difetto di degradazione della tirosina a trasmissione dominante.

Sono caratterizzate da un alterato catabolismo degli aminoacidi, tranne i difetti di sintesi della serina. È documentata una eterogeneità genetica, anche per forme che in passato erano considerate un'unica entità clinica, quali ad esempio la fenilchetonuria.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche e molecolari delle ceroidolipofuscinosi neuronali (NCLs).

Forme cliniche	***Gene/Locus***	Soggetti %	**Età di esordio**	**Sintomi d'esordio**
Infantile				
INCL	*PPT1*	50%	6-24 m.	DCM, deficit visivo, epilessia
Santavuori-Haltia		50%	3-38 a.	Decorso cronico, DCM, deficit visivo, epilessia, disturbi comportamentali
Tardo-infantile (LINCL)				
Classica (cLINCL, Jansky-Bielschowsky)	*PPT1*	8%	2-8 a.	DCM, deficit visivo, epilessia
	TPP1	80%		
	CLN5-6-8	12%		
Variante finlandese (fLINCL)	*CLN5*	94%	4-7 a.	DCM, deficit visivo, epilessia
Variante giovanile precoce (vLINCL)	*CLN6*	8-15%	18 m.-8 a.	DMC, deficit visivo, epilessia
Variante turca (tLINCL)	*CLN8*	Sconosciuta	3-7.5 a.	DM, deficit visivo, epilessia
Giovanile (JNCL, malattia di Batten, di Spielmeyer-Vogt)				
	PPT1	21%	4-10 a.	Deficit visivo, DCM, epilessia
	TPP1	7%		
	CLN3	72%		
Northern epilepsy (NE) o epilessia progressiva con ritardo mentale				
	CLN8	100%	5-10 a.	DC, epilessia, talvolta problemi visivi
Adulto (ANCL, malattia di Kuf)				
	PPT1 *CLN3* *CLN4*	Sconosciuto	15-50 a.	Tipo A: DCM, epilessia Tipo B: disturbi comportamentali, DCM
DC= declino cognitivo; DCM= declino cognitivo-motorio; DM= declino motorio; DMC= declino motorio-cognitivo				

Tabella 5. Caratteristiche genetiche, ultrastrutturali e deficit enzimatico delle ceroidolipofuscinosi neuronali (CLN).

Forme	**OMIM**	**Gene, *Locus***	**Eredità**	**Quadro TEM**	**Linfociti**	**Deficit enzimatico**
NCL1	CLN1	*PPT1*, 1p34.2	AR	GROD		PPT1
NCL2	CLN2	*TPP1*, 11p15.4	AR	CV		TPP1
NCL3	CLN3	*CLN3*, 16p12.1	AR	FP	Vacuolati	Sconosciuto
NCL4 A NCL4 B	CLN4 A CLN4 B	*CLN6*, 15q23 *DNAJC5*, 20q13.33	AR AD	Misto		
NCL5	CLN5	*CLN5*, 13q22.3	AR	FP	Non vacuolati	
NCL6	CLN6	*CLN6*, 15q23	AR	CV, FP, RL		
NCL8	CLN8	*CLN8*, 8p23.3	AR	CV o GROD-*like*		
CV= profili curvilinei; FP= profili a impronta digitale (*Finger Print*); GROD= depositi granulari osmiofili; RL= complessi rettilinei; PPT1 = palmitoil-proteina tioesterasi 1; TEM= Microscopia elettronica in trasmissione; TPP1 = tripeptidil peptidasi 1.						

Iperfenilalaninemie

Sono un gruppo di malattie caratterizzate dal blocco del sistema di idrossilazione della fenilalanina (Phe) a tirosina, con elevazione dei livelli di fenilalanina nei liquidi biologici. Si distinguono l'iperfenilalaninemia (HPA) da difetto della fenilalanina idrossilasi (PAH) e quelle da difetto del cofattore tetraidrobiopterina (BH4).

Iperfenilalaninemia da difetto di PAH – È la forma autosomica recessiva più comune, causata da mutazioni di PHA (12q23.2) che determinano danno mielinico per ridotta sintesi proteica e deficit neurotrasmettitoriale. In base all'entità dell'iperfenilalaninemia, alla tolleranza dietetica a Phe e al decorso si distinguono tre forme:

1. HPA I o PKU: fenilchetonuria classica;
2. HPA II o PKU con aumentata tolleranza della fenilalanina;
3. HPA III o non-PKU benigna, che non richiede alcuna misura terapeutica.

Lo *screening* neonatale obbligatorio dal 1992 e la dieta carente di Phe nei soggetti con PHA ha pressoché eliminato il fenotipo clinico della PKU, che non trattato si esprime con microcefalia, ritardo psicomotorio, crisi epilettiche nel 25% dei casi e in età adulta con grave oligofrenia, agitazione psicomotoria e comportamenti autolesivi. Le malformazioni o l'aborto per embriopatia da PHA materna vanno prevenuti con dieta carente di Phe prima e durante la gravidanza.

Iperfenilalaninemie da difetto di tetraidrobiopterina (BH4) – Rappresentano l'1-3% delle HPA. Sono noti tre difetti enzimatici:

1. difetto di GTP-cicloidrolasi 1 (*GCH1,* 14q22.2): ridotta sintesi di BH4;
2. difetto di 6-piruvoil tetraidropterina sintasi (*PTS,* 11q23.1): ridotta sintesi di BH4;
3. difetto di diidropteridina reduttasi (*DHPR,* 4p15.32): ridotta rigenerazione di BH4.

La carenza di BH4, cofattore comune delle idrolasi degli aminoacidi aromatici, causa HPA e insufficiente produzione di dopamina e serotonina.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche include: disturbi della suzione e della deglutizione; irritabilità; ipertermia inspiegabile; crisi miocloniche; ritardo dello sviluppo psicomotorio ad esordio precoce; distonie e coreoatetosi; segni piramidali.

La terapia si basa sulla restrizione dietetica di fenilalanina e sulla somministrazione del cofattore sintetico e dei precursori dei neurotrasmettitori carenti.

Tirosinemie

Sono stati identificati quattro difetti enzimatici nella via catabolica della tirosina, responsabili del suo aumento nel sangue e dell'elevata escrezione urinaria dei suoi metaboliti.

Tirosinemia tipo I (TYRSN1) – Causata da difetto della fumarilacetoacetato liasi (*FAH,* 15q25.1), si esprime a livello epatico e renale in forma acuta, subacuta e cronica. Sono anche descritte crisi dolorose agli arti e all'addome accompagnate da irritabilità, vomito, iperreflessia ed opistotono, e talora paralisi ascendente con insufficienza respiratoria ed *exitus.*

Tirosinemia tipo II (TYRSN2, tirosinosi oculo-cutanea) – Causata da difetto della tirosina aminotransferasi (*TAT,* 16q.22), si manifesta con ipercheratosi palmo-plantare, lesioni corneali, lieve ritardo mentale, disturbi della coordinazione motoria e comportamenti autoaggressivi. I sintomi sono ben controllati dalla dieta a ridotto contenuto in tirosina.

Tirosinemia tipo III – Causata da difetto della 4-idrossi-fenilpiruvato diossigenasi epatica (*HPD,* 12q24.31), si manifesta con un quadro neurologico variabile che comprende atassia, tremore, crisi epilettiche e possibile ritardo mentale.

Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)

Molto rara (1:150.000 nati vivi) è causata da mutazioni di *BCKDHA* (19q13.2), *BCKDHB* (6q14.1) e DBT (1p21.2), che codificano per le subunità E1a, E1b e E2 del complesso della 2-chetoacido deidrogenasi (BCKAD), che degrada gli aminoacidi a catena ramificata leucina, isoleucina e valina (BCAA). L'abnorme accumulo di BCAA (specie leucina) nel sangue e nelle urine che ne deriva comporta una grave encefalopatia neonatale con difficoltà alla suzione, sopore, apnee intermittenti, crisi di opistotono e movimenti clonici stereotipati, evolvente dopo 7-10 giorni in coma e insufficienza respiratoria centrale.

Oltre alla forma acuta neonatale esistono rare forme a decorso cronico, diagnosticate tardivamente nell'ambito di accertamenti per ritardo psicomotorio, ed ancora più rare forme intermittenti scatenate da elevato apporto di proteine o condizioni che stimolano il catabolismo proteico.

Iperglicinemia non chetotica (NKH) o Encefalopatia da glicina (GCE)

È causata da difetti della degradazione epatica della glicina (*AMT,* 3p21.31; *GLDC,* 9p24.1; *GCSH,* 16q23.2) che determinano un aumento plasmatico e soprattutto liquorale. La glicina è un agonista allosterico dei recettori GLU-NMDA e $GABA_A$-GLY, che nei primi mesi di vita sono eccitatori, ed un suo eccesso in tale periodo probabilmente si traduce in effetti neuroeccitotossici.

I neonati affetti sono apatici, ipotonici, presentano apnee, movimenti irregolari dei globi oculari, mioclonie spontanee diffuse, crisi epilettiche e un quadro EEG con *suppression burst.* La prognosi è caratterizzata da *exitus* precoce o da sopravvivenza sino al 4°-5° anno di vita in condizioni di grave encefalopatia con epilessia e spasticità. Sono descritte anche forme atipiche ad esordio più tardivo con modesto ritardo dello sviluppo psicomotorio, tremori e crisi epilettiche generalizzate.

Disordini del metabolismo degli aminoacidi solforati

Comprendono Il difetto della cistationina-β-sintasi o omocistinuria classica ed il difetto di sulfito ossidasi.

Difetto della cistationina-β-sintasi o omocistinuria classica

È un disordine multisistemico causato da mutazioni di *CBS,* 21q22.3, che coinvolge in modo prevalente l'occhio, i sistemi scheletrico, nervoso e vascolare. La dislocazione del cristallino è la lesione oculare più comune entro la prima decade; meno frequenti il glaucoma, l'atrofia ottica, la degenerazione retinica, il distacco di retina e la cataratta. Le alterazioni scheletriche comprendono osteoporosi ed anomalie morfologiche (dolicostenomelia, petto carenato, valgismo delle ginocchia, etc.).

Il ritardo mentale è il sintomo preminente; sono riportate anche alterazioni psichiche (depressione, disturbi della personalità e del comportamento), crisi epilettiche e sintomi neurologici focali, determinati da occlusioni tromboemboliche che possono

colpire ogni vaso in qualunque età (infanzia inclusa) e rappresentano la più frequente causa di morte.

L'elevata eliminazione urinaria di omocistina e l'aumento della metionina nel sangue sono suggestivi per la diagnosi di omocistinuria, che richiede la conferma del difetto enzimatico nella coltura dei fibroblasti cutanei.

Difetto di sulfito ossidasi

Mutazioni di SUOX (21q22.3) determinano dismorfismi facciali, microcefalia, dislocazione del cristallino (50% dei casi), difetto di crescita e crisi convulsive.

Difetto della sintesi di serina

Causata da mutazioni della 3-fosfoglicerato deidrogenasi (*3PGDH,* 1p12), o della fosfoserina fosfatasi (*PSPH,* 7p11.2) o della fosfoserina aminotransferasi (*PSAT1,* 9q21.2), s'associa a ridotta sintesi di glicina e 5,10-metilenetetraidrofolato, si esprime con microcefalia, epilessia, ritardo psicomotorio o polineuropatia e risponde positivamente alla terapia con L-serina.

Iperammoniemie primitive

I difetti genetici di ciascuno dei sei enzimi che nel fegato trasformano l'ammoniaca in urea e dei due trasportatori transmembrana di alcuni aminoacidi causano un accumulo di NH_3 fortemente tossico per l'organismo, specie per il SNC, ove insorgono edema astrocitario, alterazioni della microcircolazione cerebrale e perdita neuronale seguita da gliosi reattiva a distribuzione variabile. Le iperammoniemie primitive causate da difetti del ciclo dell'urea sono illustrate nella Tab. 6.

Le iperammoniemie secondarie sono causate dall'inibizione del ciclo dell'urea da parte di metaboliti presenti in alcuni errori metabolici congeniti (acidosi organiche, difetto del metabolismo degli acidi grassi,

Tabella 6. Difetti del ciclo dell'urea.

Malattia	**Prevalenza**	**Gene/*Locus***	**Presentazione**	**Fenotipo biologico**			
				NH_3	Aminoacidi plasma	Orotato urine	Dosaggio enzima
Deficit di N-acetilglutamato sintasi	Molto rara	*NAGS,* 17q21.31	Neonatale	↑	↑Arg ↑Orn	N	fegato
Deficit di carbamilfosfato sintasi	<1:60.000	*CPS1,* 2q34	Neonatale o tardiva	↑↑	↓Cit ↑Gln	N	fegato
Deficit di ornitina transcarbamilasi	1:30.000	*OTC,* Xp11.4	M: neonatale o tardiva F: asintomatiche o cefalea, epilessia, ecc.	↑↑	↓Cit ↑Gln	↑	fegato
Citrullinemia per deficit di argininosuccinico sintasi	rara	*ASS1,* 9q34.11	Neonatale o tardiva	↑	↑↑Cit	↑	leucociti
Argininosuccinico aciduria per difetto di argininosuccinato liasi	rara	*ASL,* 7q11.21	Neonatale o tardiva tricoressi nodosa	↑↑	↑↑ Acido arginino succinico	↑	leucociti
Argininemia per difetto di arginasi-1	~ 50 casi	*ARG1,* 6q23.2	Diplegia spastica progressiva, crisi epilettiche	↑	↑ ↑ Arg	↑	eritrociti
Sindrome HHH (iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrullinemia)	~ 30 casi	Trasporto mitocondriale ornitina	Neonatale o tardiva	↑ dopo pasto	↑ Orn ↑ Omocitr	↑	–
Intolleranza alle proteine con lisinuria	frequente in Finlandia	Trasporto epiteliale aminoacidi basici	Difetto crescita, visceromegalia, osteoporosi, eritrofagocitosi, opistotono, ritardo mentale. Sintomi polmonari in età adulta	↑ dopo pasto	↓Lys, ↑ Gln, Ala Ser, Pro, Gly	↑	–

difetto piruvato deidrogenasi, difetto piruvato carbossilasi) o sviluppati in corso di patologie acquisite.

Sintomatologia – La gravità delle manifestazioni cliniche varia in rapporto al livello di iperammoniemia ed all'età del soggetto. L'iperammoniemia grave è tipica delle forme ad esordio neonatale e si esprime con ipotonia, sopore e coma, e decorso rapido con *exitus* per insufficienza cardiorespiratoria.

L'iperammoniemia persistente delle forme ad esordio tardivo si manifesta sia con una sintomatologia neurologica costituita da crisi di cefalea, confusione, agitazione notturna, ritardo mentale, sia con sintomi generali quali vomito, avversione per cibi proteici, difetto di crescita ed epatomegalia. Le forme tardive a decorso cronico possono esprimersi con episodi iperammoniemici acuti caratterizzati da coma e crisi epilettiche.

Terapia – Le crisi iperammoniemiche acute richiedono una rapida disintossicazione (dialisi peritoneale, sodio benzoato, sodio fenilacetato, arginina) associata ad un appropriato apporto calorico per ridurre il catabolismo proteico, mentre la terapia di mantenimento contempla una riduzione dell'apporto proteico, un'integrazione con arginina o citrullina ed un trattamento cronico con benzoato o fenilacetato.

Acidurie organiche

Sono un gruppo eterogeneo di condizioni ad ereditarietà autosomica recessiva, definite dall'accumulo di acidi monoaminocarbossilici nei liquidi biologici. Questa definizione molto ampia porta ad includere affezioni eterogenee e legate indifferentemente a disturbi congeniti del metabolismo degli aminoacidi, in particolare degli aminoacidi ramificati, dei lipidi e degli idrati di carbonio.

Poiché l'eliminazione urinaria degli acidi organici varia spontaneamente in maniera difficilmente spiegabile, oltre in funzione della dieta o dell'assunzione di farmaci, ogni organicoaciduria patologica va correlata al blocco di una specifica via metabolica, basandosi sull'identificazione del difetto enzimatico o del suo cofattore e sul fenotipo clinico.

Propionicoacidemia (PPA)

Il propionil-CoA che deriva dalla degradazione di alcuni aminoacidi essenziali (isoleucina, valina, metionina, treonina) e, in minor misura, del colesterolo e dalla ß-ossidazione degli acidi grassi a catena dispari è convertito a metilmalonil-CoA tramite la propionil-CoA carbossilasi, le cui mutazioni (*PCCA,* 13q32.3; PCCB, 3q22.3) determinano accumulo di acido propionico e dei suoi precursori, acidosi, inibizione del ciclo dell'urea e di sistemi enzimatici intramitocondriali.

Le manifestazioni acute (letargia, coma, chetoacidosi, disidratazione) esordiscono in generale alla nascita, dopo un intervallo libero di qualche giorno o qualche settimana. Sono note forme che esordiscono oltre il periodo neonatale con ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipertonia, crisi epilettiche e sintomi generali (vomito, rifiuto del cibo, difetto di crescita). Infine è anche possibile un esordio in età adulta con corea e demenza.

Metilmalonicoacidemia (MMA)

Mutazioni della metilmalonil-CoA mutasi (MUT, 6p12.3), enzima che catalizza la conversione del metilmalonil-CoA in succinil CoA con Vit. B12 come cofattore, causa manifestazioni acute sovrapponibili a quelle descritte per la propionicoacidemia, spesso associate a ipoglicemia, iperammoniemia e pancitopenia.

Sono stati osservati casi con sindrome extrapiramidale acuta e necrosi bilaterale del globo pallido. Anche per la MMA sono note forme ad esordio tardivo con decorso cronico. La terapia è dietetica o vitaminica.

Glutarico acidemia tipo I

È causata da mutazioni della glutaril-CoA deidrogenasi (*GCDH,* 19p13.13) che catalizza la degradazione del glutaril-CoA, metabolita intermedio del catabolismo di lisina e triptofano. Il difetto enzimatico, dimostrabile nei leucociti e nei fibroblasti, determina accumulo di acido glutarico, tossico sui neuroni straiatali in coltura, acido 3 drossiglutarico e, occasionalmente, acido glutaconico, eliminati in elevate quantità nelle urine.

La malattia si manifesta primi anni di vita con una prevalente sintomatologia extrapiramidale e in alcuni soggetti con una megaencefalia senza rilevanti sintomi neurologici.

N-Acetilasparticoaciduria (malattia di Canavan)

(v. Leucoencefalopatie genetiche).

Malattie perossisomiali

I perossisomi, descritti come organelli intracitoplasmatici dotati di membrana, hanno un ruolo essenziale nel metabolismo cellulare, come dimostra la gravità del quadro clinico della malattia di Zellweger ove essi sono completamente assenti. Presenti in diversa misura nel citoplasma di tutte le cellule (ad eccezione degli eritrociti), sono particolarmente abbondanti nel fegato e nel SNC prevalgono negli oligodendrociti rispetto ai neuroni ed agli astrociti.

Devono il loro nome al perossido di idrogeno (H_2O_2) che viene continuamente prodotto da ossidasi locali e che la catalasi intraperossisomale utilizza in processi di detossificazione (ad es. l'etanolo è ossidato ad acetaldeide secondo la reazione $H_2O_2 + R'H_2 \rightarrow R' + 2H_2O$)

o scinde direttamente se l'H_2O_2 è in eccesso ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$).

Queste reazioni biochimiche possono considerarsi una specie di via finale comune rispetto a molte altre reazioni intraperossisomiali fondamentali per il metabolismo cellulare: importazione degli acidi grassi attraverso la carnitina aciltransferasi, β-ossidazione degli acidi grassi a catena < C-22, degli intermedi della sintesi degli acidi biliari, degli acidi fitanico, pristanico e pipecolico e degli acidi grassi dicarbossilici; biosintesi iniziale di plasmalogeni; biosintesi di colesterolo, dolicolo e di acidi grassi polinsaturi; allungamento della catena degli acidi grassi; detossificazione di substrati citolesivi (etanolo, acetaldeide, acido gliossilico, glicoli, etc.); catabolismo di alcuni aminoacidi (ad es. D-serina).

L'approccio diagnostico biochimico prevede in prima istanza la determinazione degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), dell'acido fitanico, dell'acido pristanico, dei plasmalogeni e degli acidi organici, con successiva conferma dei risultati attraverso studi enzimatici e molecolari.

Esistono circa 20 varietà di disturbi perossisomiali che causano malattie assai eterogenee ad ereditarietà autosomica recessiva, tranne l'adrenoleucodistrofia X-*linked*, malattia che in gran parte si esprime con una sintomatologia neurologica.

Si distinguono: 1) disordini della biogenesi dei perossisomi, che determinano un'alterazione di numerose funzioni perossisomiali e 2) disordini da difetto di un singolo enzima come illustrato nella Tab. 7.

Disordini della biogenesi dei perossisomi

Spettro della sindrome di Zellweger

Include una varietà di rare malattie infantili autosomiche recessive causate da mutazioni dei geni *PEX,* responsabili di fenotipi di gravità variabile, che includono oltre alle varianti della sindrome vera e propria, anche quelli molto simili dell'adrenoleucodistrofia neonatale (NALD) e della malattia infantile di Refsum (IRD).

I neonati affetti presentano dismorfismi cranio-facciali tipici (fronte alta, fontanella ampia, sopracciglia sottili, radice del naso allargata, epicanto, palato ogivale, micrognazia, cute del collo ridondante); deformità scheletriche (piede equino varo, contratture articolari); difetto di suzione; accrescimento deficitario; criptorchidismo o ipertrofia clitoridea e calcificazioni puntiformi (specie nella rotula). Nella maggior parte dei casi coesiste un'insufficienza epatica e surrenalica.

Le alterazioni neurologiche comprendono retinite pigmentosa con atrofia ottica, cataratta e opacità corneali, sordità neurosensoriale, grave ipotonia muscolare, ritardo psicomotorio e crisi convulsive. L'*exitus* avviene generalmente entro il 1° anno di vita.

La RM evidenzia malformazioni del SNC (soprattutto displasie corticali di tipo polimicrogirico ed eterotopie neuronali), alterazioni della sostanza bianca, cisti germinolitiche e talvolta ipoplasia del verme cerebellare.

Condrodistrofia rizomelica puntata (RCDP)

È causata da mutazioni di PEX7 (6q23.3), codificante per il recettore PTS2 delle proteine della matrice perossisomiale, e si manifesta principalmente come una displasia ossea caratterizzata da accorciamento simmetrico prossimale degli arti, difetti dei nuclei di ossificazione, allargamento metafisario e fissurazione dei corpi vertebrali.

Tipiche della sindrome sono calcificazioni puntiformi presenti soprattutto nella rotula, nell'articolazione scapolo-omerale, nella colonna e nella cartilagine tracheale, che scompaiono entro pochi mesi. Coesistono cataratta bilaterale, contratture articolari, *facies* peculiare e grave ritardo psicomotorio, e in alcuni casi, ittiosi e alterazioni dei genitali esterni (ipoplasia delle grandi labbra, ipospadia, criptorchidismo).

La forma più frequente è quella classica, caratterizzato dal difetto delle prime tappe della sintesi dei plasmologeni e della fitanico ossidasi e dalla presenza della tiolasi perossisomiale nella forma immatura, ma sono anche segnalati casi con difetti isolati degli enzimi che intervengono nella sintesi dei plasmalogeni.

Disordini da difetto di un singolo enzima

Adrenoleucodistrofia X-linked/Adrenomieloneuropatia

Sono malattie a variabile espressione neuro-endocrina, causate da mutazioni di ACOX1 (17q25.1) che codifica un trasportatore perossisomiale ATP dipendente transmembrana. La diagnosi biochimica si basa sulla determinazione dei livelli plasmatici dei VLCFA seguita da conferma attraverso diagnosi molecolare.

I diversi fenotipi vengono distinti in base all'età di esordio, alla durata della malattia, alla sede e al tipo di alterazioni. Si riconoscono: 1) forme cerebrali di adrenoleucodistrofia ad esordio infantile, adolescenziale o adulto; 2) l'adrenomieloneuropatia; 3) una forma di malattia di Addison isolata con sintomi di insufficienza surrenalica e 4) una forma asintomatica con fenotipo esclusivamente biochimico. I soggetti che presentano questi ultimi due fenotipi possono dimostrare solo lievi alterazioni neurofisiologiche ed RM, ma rischiano pur sempre di sviluppare sintomi neurologici in futuro.

Adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) – È trattata nella sezione dedicata alle Leucoencefalopatie genetiche in questo stesso capitolo.

• *Adrenomieloneuropatia (AMN).* È caratterizzata da paraparesi spastica, disturbi della sensibilità profonda, soprattutto agli arti inferiori, disturbi sfinterici e disfun-

zioni sessuali di varia entità con esordio tra i 14 e i 60 anni. Il 50% circa dei soggetti presenta una modesta compromissione delle funzioni cognitive. L'insufficienza surrenalica non è costante. Il decorso è solitamente lento.

Il 15% circa delle femmine portatrici manifesta quadri neurologici simili a quelli dell'adrenomieloneuropatia, ma ad esordio più tardivo e più lievi, caratterizzati da remissioni ed esacerbazioni analoghe a quelle della sclerosi multipla, solo raramente associate ad insufficienza surrenalica.

Tabella 7. Aspetti clinici e biologici delle malattie perossisomiali.

Malattie	ZS	NALD	IRD	RCDP	Difetto PDB	Fenotipi	Zellweger-*like*		ALD-X-legata	Refsum
Età esordio	nascita	nascita	1-16 m	nascita	< 1 a	nascita	nascita	nascita	6 aa-adulto	10-15 aa
Età *exitus*	<1 a	1½-10 aa	>10 aa	1->16 aa	–	< 1 a	<1 a	<5 aa	variabile	Età adulta
– Dismorfismo facciale	+++	++	+	+++		+++	+++	–	–	–
– Alterazioni neurologiche										
ipotonia	+++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	–	–
ipo-areflessia	+++	++	+	–	+++	+++	+++	–	–	++
convulsioni	+++	++	+	–	+++	+++	+++	+++	++	–
nistagmo	+++	++	+	–		+++	++	+++	+	+
difetto uditivo	+++	+++	+++	++		+++	+++	+++	+	++
deterioramento	–	++	+	–		–		++	+++	++
– Alterazioni oculari										
cataratta	+++	+	–	+++		+++	+++	–	–	++
disturbi pigmento retinico	+++	+++	++	–	–	+++	+++	+++	–	+++
atrofia/displasia n. ottico	+++	+++	+	–		+++	+++	+++	++	+
– Alterazioni epatiche										
epatomegalia	+++	++	+	–		+++	+++	+	–	–
fibrosi/cirrosi micronodulare	+++	++	+	–		+++	+	–	–	–
– Alterazioni surrene										
atrofia	+	+++	–	–		+	+	–	+++	–
ridotta risposta ACTH	++	++	+	–		++	+	–	+++	–
– Altre alterazioni										
cisti renali	+++	–	–	–		+++	+	–	–	–
criptorichidismo/clitoridemegalia	+++	++	+	–		+++	+	+	–	–
condrodisplasia punctata	++	–	–	+++		++	–	–	–	–
– Difetto migrazione neuronale	+++	++	+	–	+++	+++	++	–	–	–
– Perossisomi	assenti	assenti	assenti	alterati	presenti	presenti	presenti	presenti	presenti	presenti
– Metaboliti diagnostici										
VLCFA (plasma)	↑	↑	↑	normali	↑	↑	↑	↑	↑	normali
acidi biliari (plasma)	↑	↑	↑	normali	↑	↑	↑	normali	normali	normali
acido pipecolico (plasma)	↑	↑	↑	normale	normale	normali	normale	normale	normali	normali
acido fitanico (plasma)	↑	↑	↑	↑	normale	normale	normale	normale	normali	↑
plasmalogeni (G. rossi)	↓	↓	↓	↓	normali	normali	normali	normali	normali	normali
– Sintesi plasmalogeno	alterata	alterata	alterata	alterata	normale	normale	normale	normale	normale	normale
– β-ossidazione VLCFA	alterata	alterata	alterata	normale	alterata	alterata	alterata	alterata	alterata	normale
– Difetto genetico	multiplo	multiplo	multiplo	multiplo bifunz.	proteina	DHAPAT	tiolasi	aCoss	primen	fitoss
gene o locus	PEX 1,2,5 6,10,12,13 16,19	PEX 1,5,6 10,12,13	PEX1	PEX7					Xq 28	

ZS= sindrome Zellweger; NALD= adrenoleucodistrofia neonatale, IRD= malattia di Refsum infantile; RCDP= condrodistrofia rizomelica puntata; DHAPAT= diidrossiacetonfosfato aciltransferasi; aCoss = acil CoA ossidasi; pr. mem = proteino membrana perossisomiae; fit oss = fitassico ossidasi
VLCFA = Ac. fitanico, ac. pristanico, plasmalogeni, ac. organici

Malattia di Refsum

È una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni di *PHYH* (10q13), codificante per la fitanoil-CoA idrossilasi (fitanico ossidasi), il cui difetto determina un accumulo generalizzato di acido fitanico (FA) a cui fa seguito una ridotta fosforilazione ossidativa per malfunzionamento della catena respiratoria a livello del complesso I-II, I-III, II-III e IV e inibizione della Na^+/K^+ ATPasi di membrana (Busanello, 2010).

Si manifesta con una tetrade patognomonica costituita da retinite pigmentosa, polineuropatia, atassia cerebellare ed iperproteinorrachia. Possono coesistere altri segni, quali sordità neurogena, anosmia, ittiosi, displasie epifisarie e alterazioni cardiache.

La malattia inizia generalmente nella seconda decade con un difetto della visione notturna e disturbi della deambulazione, ed evolve in maniera progressiva alternando periodi di remissione spontanea ed esacerbazioni in occasione di episodi febbrili, interventi chirurgici, gravidanza, potendo perfino causare morte improvvisa senza cause apparenti. La diagnosi è confermata dal riscontro di elevati livelli plasmatici di FA.

Poiché non esiste una produzione endogena di FA, ma esso è abbondantemente contenuto in comuni alimenti, (vegetali, specie cereali, e grassi delle carni), la loro esclusione dalla dieta ne riduce l'accumulo, arrestando o migliorando i sintomi preesistenti. L'efficacia del trattamento è correlata alla precocità dell'inizio delle misure dietetiche.

MALATTIE MITOCONDRIALI

C. Bruno, F. M. Santorelli

Comprendono un gruppo eterogeneo di malattie riferibili a deficit di produzione energetica causata da una disfunzione metabolica mitocondriale, ma comunemente, per malattie mitocondriali in senso stretto, si intendono le patologie che risultino da un'alterazione dei geni, siano essi mitocondriali o nucleari, che regolano e controllano il funzionamento dei complessi della catena respiratoria con un conseguente deficit di fosforilazione ossidativa.

Dal punto di vista genetico, la catena respiratoria ha caratteristiche uniche, in quanto è formata da proteine codificate da due diversi sistemi genetici, il genoma nucleare ed quello mitocondriale.

I mitocondri sono organelli intracellulari costituiti da quattro compartimenti (membrana esterna, spazio intermembranale, membrana interna e matrice mitocondriale) nei quali avvengono importanti processi vitali per la cellula, quali il ciclo della carnitina, la reazione del complesso della piruvato deidrogenasi, il ciclo di Krebs ed il sistema catena respiratoria (la fosforilazione ossidativa). Essi sono dotati di un proprio DNA (mtDNA) costituito da una doppia elica circolare di 16.569 paia di basi, che possiede un proprio codice genetico e contiene solamente 37 geni: 24 geni che codificano molecole indispensabili alla sintesi delle subunità proteiche dei complessi della catena respiratoria (2 RNA ribosomali, rRNA (12S e 16S), e 22 RNA di trasferimento, tRNA) e 13 geni che codificano alcune delle subunità stesse. Nello specifico di questi 13 geni strutturali, 7 (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6) codificano per subunità del complesso I, 1 codifica per la subunità Citocromo *b* del complesso III, 3 (Citocromo I, II, III) codificano per subunità del complesso IV, e 2 (ATPasi 6 e ATPasi 8) codificano per subunità del complesso V. Ognuno di questi complessi contiene inoltre subunità codificate da geni nucleari, che sono importate dal citoplasma ed assemblate insieme con le subunità codificate dal DNA mitocondriale, nei rispettivi oloenzimi localizzati nella membrana mitocondriale interna. Il complesso II, del quale la succinato deidrogenasi (SDH) è uno dei componenti, è codificato interamente da geni nucleari. Il DNA mitocondriale si caratterizza inoltre per alcune caratteristiche peculiari:

- il codice genetico mitocondriale differisce dal codice "universale" in 4 dei 64 codoni;
- il DNA mitocondriale è estremamente compatto in quanto ad informazioni genetiche e non contiene introni;
- il DNA mitocondriale si modifica spontaneamente in misura maggiore rispetto a quello nucleare e numerose mutazioni non patogene diventano parte integrante e stabile del genoma; tale fenomeno viene particolarmente utilizzato nella medicina forense e per studi antropologici potendo in parte spiegare le caratteristiche degenerative del DNA mitocondriale associate all'invecchiamento;
- la trascrizione e la replicazione del DNA mitocondriale presentano caratteristiche peculiari che esulano però dagli scopi di questo Capitolo.

La genetica mitocondriale differisce dalla genetica mendeliana per alcuni aspetti fondamentali. Durante la fecondazione, i mitocondri presenti nel nuovo individuo (zigote) provengono solo dalla cellula uovo (oocita). Una madre portatrice di una mutazione del mtDNA trasmetterà tale mutazione a tutti i propri figli, ma solo le figlie trasmetteranno a loro volta la mutazione alla loro progenie (*eredità matrilineare*).

Al contrario dei geni nucleari che sono presenti nell'uomo in duplice copia (allele materno ed allele paterno), all'interno di ogni cellula vi sono centinaia di mitocondri (con conseguenti molecole di mtDNA) che durante la divisione cellulare si distribuiscono in modo

casuale tra le cellule figlie (*poliplasmia*). In un individuo normale, tutte le molecole di mtDNA sono identiche (*omoplasmia*). Mutazioni deleterie del mtDNA generalmente colpiscono solo alcuni genomi mitocondriali; perciò, all'interno di ogni cellula e quindi in ogni tessuto sono presenti due popolazioni miste di mtDNA: una normale ed una mutata (*eteroplasmia*).

Solo quando il numero di genomi mutati supera un certo valore critico (*effetto soglia*) si inizierà ad avere una riduzione dell'attività OXPHOS (fosforilazione ossidativa), con conseguente comparsa di manifestazioni cliniche di malattia.

L'espressione fenotipica (sia clinica che morfologica e biochimica) di una mutazione deleteria sarà quindi determinata dalla proporzione di genomi normali e mutati in uno specifico tessuto od organo. Tuttavia, la proporzione dei genomi mutati rispetto a quelli *normali* necessari a determinare un danno funzionale varia da tessuto a tessuto in base alla dipendenza energetica del tessuto stesso.

Al momento della divisione cellulare *(segregazione mitotica)*, la percentuale di genomi di DNA mitocondriale mutato può cambiare nelle cellule figlie, cosicché non solo il genotipo, ma anche il fenotipo, e di conseguenza il quadro clinico di un soggetto, possono modificarsi nel tempo.

Le prime mutazioni patogene osservate nel genoma mitocondriale, scoperto nel 1963 e completamente sequenziato nel 1981, vennero riportate solo nel 1988, quando Holt et al. descrissero una delezione in pazienti con oftalmoplegia esterna progressiva, e Wallace et al. riportarono una mutazione puntiforme nel gene codificante la subunità 4 del complesso I (ND4) in una famiglia con neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON, v. oltre). Da allora la mappa di morbidità del DNA mitocondriale si è progressivamente ampliata, superando nel 2007 le 200 mutazioni puntiformi riconosciute, alle quali vanno aggiunte i numerosi riarrangiamenti del DNA mitocondriale (delezioni e duplicazioni).

A tutt'oggi, studi di prevalenza mostrano che le mitocondriopatie colpiscono circa 47-11:100.000 abitanti, ma il dato è probabilmente sottostimato.

Infatti, sia l'estrema variabilità dell'espressione di queste malattie, sia le difficoltà che talora pongono in termini diagnostici spiegano un certo grado di sottostima nella diagnosi e giustificano l'impressione che le patologie correlate alla fosforilazione ossidativa siano le cause più frequenti di patologia neuromuscolare pediatrica (seguite a ruota dalle malattie da accumulo lisosomiale nella loro globalità e dalla distrofia muscolare di Duchenne), nonostante si manifestino frequentemente anche con sintomi extra-muscolari. Negli ultimi anni, inoltre, sono stati identificati numerosi difetti in geni nucleari che:

- codificano per subunità della catena respiratoria;
- sono necessari all'assemblaggio ed al corretto funzionamento delle subunità stesse;
- sono implicati nel corretto funzionamento del complesso apparato di trascrizione e traduzione mitocondriale;
- coinvolgono funzioni di controllo di qualità o di omeostasi intramitocondriale;
- permettono la comunicazione tra i due codici.

Ciò ha fortemente stimolato la ricerca sulle malattie mitocondriali, non solo ad eredità materna ma anche ad eredità mendeliana (Fig. 1) come ad es. dimostra il crescente numero di alterazioni dei geni assemblanti le subunità del Complesso III e del Complesso IV finora identificate come responsabili di patologia ereditaria di tipo recessivo.

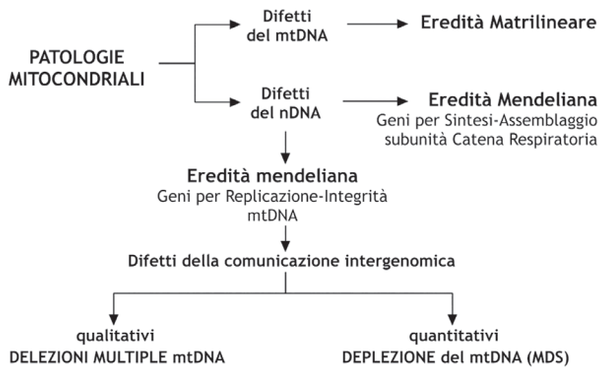


Fig. 1. Modalità di trasmissione genetica delle malattie mitocondriali.

Mutazioni in *BCS1*, un assemblatore del complesso III della catena respiratoria, sono state descritte in pazienti con tubulopatia prossimale e coinvolgimento epatocerebrale. Deficit del complesso IV sono associati a mutazioni del gene *SURF1*, la causa più frequente di *sindrome di Leigh*.

Infine, numerose evidenze dimostrano che le alterazioni geneticamente determinate di proteine a localizzazione mitocondriale come la fratassina, la paraplegina e la parkina, coinvolte rispettivamente nella malattia di Friedreich, di Strümpell-Lorrain e di Parkinson e destinate al mantenimento dell'omeostasi dei gruppi ferro-zolfo, al controllo di qualità dei complessi della fosforilazione ossidativa ed alla regolazione del proteasoma, rappresentano altrettanti *markers* di differenti processi neurodegenerativi cronici.

Sintomatologia

Da quanto sopra, è evidente come la complessità del metabolismo mitocondriale, il suo ruolo centrale nella produzione energetica e il suo duplice controllo genico siano tutti elementi che contribuiscono alla straordina-

ria eterogeneità clinica delle malattie mitocondriali ed alla loro conseguente difficoltà diagnostica.

Poiché il DNA mitocondriale è ubiquitario e tutti i tessuti ed organi sono dipendenti dal metabolismo ossidativo, mutazioni del DNA mitocondriale possono interessare ogni organo, e ciò spiega perché i disordini da difetti del DNA mitocondriale siano tipicamente multisistemici.

In generale, sindromi dovute a difetti di geni nucleari sono più stereotipate rispetto a quelle da mutazioni del DNA mitocondriale. Il fenomeno dell'eteroplasmia, della segregazione mitotica e dell'effetto soglia, spiegano perché differenti tessuti nello stesso individuo e diversi individui nella stessa famiglia possono essere colpiti in misura differente dalla stessa mutazione. Le sindromi complete, tuttavia, sono rare e spesso presenti in un singolo membro della famiglia.

La maggior parte dei soggetti con mutazioni del DNA mitocondriale presentano varie combinazioni non sindromiche, come è ben esemplificato dai parenti materni di soggetti con tipiche sindromi ad ereditarietà materna, quali MERRF o MELAS (v. oltre). Questi individui, infatti, possono rimanere completamente asintomatici o alternativamente presentare pochi e sfumati sintomi, risultando così difficilmente inquadrabili sul piano diagnostico, soprattutto se si tratta di casi isolati.

Qualsiasi combinazione dei segni e sintomi riportati dovrebbe quindi allertare il medico sulla possibilità di una patologia mitocondriale quale causa, ma ciò richiede che egli sia consapevole della molteplicità di sintomi clinici e di manifestazioni proteiformi con cui le malattie mitocondriali possono presentarsi.

Particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di segni sfumati presenti nel ramo materno, quali bassa statura, storia di crisi emicraniche, riduzione delle capacità visive ed uditive, endocrinopatie, in particolare il diabete mellito, e complessi disturbi neurologici e psichiatrici.

Non bisogna dimenticare, tuttavia, che numerose malattie mitocondriali sono causate da difetti di geni nucleari e sono quindi trasmesse con ereditarietà mendeliana, pur potendo riconoscere una trasmissione non mendeliana ed assumere l'aspetto di una forma sporadica.

Diagnosi

Si basa su un processo multidisciplinare articolato in tappe successive. Diversi elementi, che però non devono necessariamente coesistere, possono suggerire o indirizzare la diagnosi. Le informazioni ricavate dall'anamnesi personale e famigliare e dall'esame clinico (intolleranza allo sforzo e presenza di patologia multisistemica) vanno integrate con il risultato delle neuroimmagini (RM) e degli esami bioumorali (accumulo di acido lattico a riposo o a seguito di uno sforzo).

Diagnostica di laboratorio – Gli esami di primo livello comprendono un prelievo di sangue (da effettuare senza laccio emostatico) ed una raccolta delle urine dopo un pasto o un periodo di digiuno, o meglio ancora una raccolta delle urine delle 24 ore.

Lattacidemia e piruvicemia. I tassi plasmatici di acido lattico (L) e di acido piruvico (P) riflettono lo stato energetico dei tessuti e sono quindi un importante indice dei difetti della catena respiratoria. Normali tassi plasmatici di L e P, tuttavia, di per sé non permettono di escludere la presenza di una malattia mitocondriale.

Rapporto lattato/piruvato. (L/P) Rappresenta un indice del potenziale di ossido-riduzione della cellula atto ad identificare la tappa metabolica geneticamente alterata. I difetti della catena respiratoria che alterano il potenziale di ossido-riduzione comportano un aumento del rapporto L/P fino a 40-250:1 (valori normali < 25:1), mentre quelli del complesso piruvato deidrogenasi, che non alterano lo stato di ossido-riduzione, non aumentano il rapporto L/P.

Tassi L, P e rapporto L/P nel liquor. Sono assai più utili dei corrispondenti valori plasmatici, risultando spesso alterati anche quando questi ultimi risultano normali, in particolare nei bambini con encefalopatia.

Acidi organici urinari e rapporto sierico alanina/arginina. In età pediatrica, questi parametri risultano solitamente aumentati nei bambini affetti dalla sindrome MELAS.

Creatinchinasi plasmatica (CK). Nella maggior parte delle malattie mitocondriali, la CKemia è normale o solo modicamente aumentata. Un'importante eccezione è data dalla miopatia da deplezione del DNA mitocondriale, ove la CKemia può superare 1000 UI/L, sia nella forma congenita che in quella infantile, e questo dato dovrebbe allertare soprattutto quando la biopsia muscolare dimostra la presenza di *ragged red fibers*.

Neuroradiologia – Nel sospetto di una patologia mitocondriale, la RM cerebrale offre importanti elementi diagnostici, dimostrando nella sindrome di Leigh segnali simmetrici ed iperintensi a livello del putamen, del globo pallido, del nucleo caudato e dei nuclei subtalamici, nella sindrome di Kearn-Sayre diffuse anomalie di segnale nella sostanza bianca e nella sindrome MELAS lesioni infartuali ischemiche nelle regioni posteriori degli emisferi.

Spettroscopia RM – Può essere utilizzata per determinare i valori cerebrali di lattato, di colina ed N-acetil aspartato indicatori di danno della sostanza bianca e deplezione neuronale. La Spettroscopia RM muscolare con ^{31}P può inoltre contribuire allo studio del muscolo scheletrico a riposo e durante l'esercizio fisico.

Biopsia muscolare - È di fondamentale importanza per la diagnosi di patologia mitocondriale, permettendo di espletare:

- indagini istologiche in microscopia ottica: la colorazione tricromica di Gomori modificata permette di visualizzare le ragged red fibers tipiche di molte miopatie mitocondriali;
- indagini istochimiche in microscopia ottica, per verificare l'attività di alcuni enzimi mitocondriali quali citocromo c ossidasi, succinato deidrogenasi, ecc.;
- indagini biochimiche, per misurare l'attività degli enzimi della Catena Respiratoria, del complesso della piruvico deidrogenasi, della ß-ossidazione degli acidi grassi e determinare i livelli di coenzima Q10;
- indagini genetiche, estese sia al DNA mitocondriale che al DNA nucleare.
- indagini ultrastrutturali mediante microscopia elettronica in trasmissione (TEM) per evidenziare particolari alterazioni della struttura del mitocondrio o eventuali proliferazioni anomale.

Malattie mitocondriali da alterazioni del DNA mitocondriale

A seconda delle caratteristiche molecolari e genetiche delle mutazioni del mtDNA, questo gruppo di difetti comprende sindromi causate da riarrangiamenti su larga scala del mtDNA, o da mutazioni puntiformi del mtDNA.

Riarrangiamenti del mtDNA

Si può trattare di delezioni parziali del mtDNA o, più raramente, di duplicazioni parziali. Entrambi i tipi di mutazione sono eteroplasmici, dato che coesistono sempre con una quota di mtDNA normale (*wild*).

Queste alterazioni grossolane del mtDNA sono quasi invariabilmente associate con i seguenti quadri clinici: la sindrome di Kearns-Sayre, l'oftalmoplegia esterna progressiva, e la sindrome di Pearson.

Sindrome di Kearns-Sayre (KSS) – È una grave malattia sporadica caratterizzata dalla triade: 1) oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) con ptosi palpebrale bilaterale, 2) retinite pigmentosa e 3) insorgenza entro i 20 anni.

Frequentemente si associano un ritardo staturo-ponderale per arresto di crescita, una sindrome cerebellare progressiva, una deterioramento mentale, una sordità neurosensoriale, un'iperproteinorrachia e blocchi di conduzione cardiaca. La prognosi resta grave anche dopo l'impianto di *pace-maker*, poiché i soggetti generalmente non superano i 30-40 anni di vita.

Miopatia oculare sporadica – Insorge nell'età adulta con un'oftalmoplegia esterna progressiva con ptosi palpebrale bilaterale, spesso associata ad ipostenia prossimale di grado variabile, atrofia muscolare e intolleranza all'esercizio. Un terzo dei soggetti può manifestare una neuropatia periferica solitamente sensitivo-motoria ed un altro importante sottogruppo anche una miocardiopatia ipertrofica.

Sindrome di Pearson – È una rara malattia della prima infanzia caratterizzata da anemia sideroblastica, pancitopenia ad insorgenza connatale, ed insufficienza del pancreas esocrino con malassorbimento.

Nei pochi bambini che sopravvivono oltre i primi anni si assiste ad un progressivo miglioramento della situazione ematologica e gastrointestinale, mentre insorgono i segni caratteristici della sindrome di Kearns-Sayre.

Il viraggio del fenotipo clinico da una malattia internistica ad una grave encefalopatia degenerativa rappresenta il classico esempio di un'avvenuta segregazione mitotica, consistente in una diminuzione dei genomi mutati nelle cellule del midollo osseo (tessuto ad alta capacità replicativa) ed in un incremento del numero di delezioni in tessuti a bassa capacità replicativa, quali il muscolo ed il parenchima cerebrale.

Le sindromi associate a riarrangiamenti del mtDNA sono nella maggior parte dei casi sporadiche. Le duplicazioni geniche, ma non le singole delezioni, solo raramente sono trasmesse per via matrilineare.

Poiché molecole di genoma mitocondriale deleto sono state riscontrate anche in oociti umani, è possibile che un meccanismo ancora sconosciuto intervenga nel prevenire la trasmissione verticale o l'espansione della popolazione di molecole mutate. L'espansione clonale di un singolo evento mutazionale sembra essere responsabile dei riarrangiamenti mitocondriali. Solo successivamente l'intervento della segregazione mitotica e l'effetto soglia influenzerebbero la distribuzione nei vari tessuti e quindi l'espressione del fenotipo.

Mutazioni puntiformi del mtDNA

Si tratta di singole sostituzioni nucleotidiche o micro inserzioni/microdelezioni nella molecola del mtDNA che si traducono in altrettanti quadri clinici.

Le mutazioni possono riguardare sequenze codificanti i geni per tRNA, mRNA o rRNA. A differenza dei macroriarrangiamenti, che sono per lo più sporadici, la stragrande maggioranza delle mutazioni puntiformi vengono trasmesse per via matrilineare.

Poiché, come già ricordato, nella specie umana i polimorfismi del mtDNA sono numerosi, le mutazioni patogene possono essere distinte dai polimorfismi non patogeni sulla base dei seguenti criteri: 1) la mutazione deve alterare un residuo (nucleotidico e/o aminoacidico) fortemente conservato durante l'evoluzione delle specie; 2) la segregazione del fenotipo patologico con la mutazione deve essere molto stretta; in pratica, la mutazione non dovrebbe essere individuata in una vasta collezione di campioni di controllo; 3) la mutazione dovrebbe essere eteroplasmica, e 4) dovrebbe essere riscontrata in famiglie clinicamente simili ma etnicamente diverse.

Eteroplasmia e multietnicità suggeriscono che la mutazione è avvenuta di recente, e che è in atto una selezione negativa che si oppone alla fissazione stabile della mutazione stessa.

Sebbene più di 250 mutazioni puntiformi siano state finora descritte in associazione con uno spettro eterogeneo di presentazioni cliniche, le mutazioni di gran lunga più frequenti sono solo quattro, e vengono associate a sindromi cliniche piuttosto ben definite. Tali mutazioni sono: la mutazione 3243A>G associata alle sindromi MELAS/PEO, la mutazione 8344A>G associata alla sindrome MERRF, la mutazione 8993T>G associata alla sindrome NARP, e la mutazione 11778A>G associata alla sindrome LHON.

MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) - È definita dalla presenza delle seguenti manifestazioni: 1) episodi simil-ictali causati da lesioni cerebrali focali spesso localizzate nelle aree parieto-occipitali; 2) acidosi lattica o comunque livelli anormali di lattato nel sangue (e nel liquor); 3) *ragged red fibers* alla biopsia muscolare.

Altri segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale comprendono deterioramento mentale progressivo, episodi di tipo emicranico con aura, spesso preceduti da crisi di nausea e vomito, epilessia focale o generalizzata e sordità neurosensoriale.

La malattia è trasmessa per via materna e l'esordio è variabile, dalla primissima infanzia all'età giovanile-adulta. La patogenesi degli episodi ictali è incerta, anche se le alterazione mitocondriali istochimicamente documentate nelle cellule dei vasi cerebrali e muscolari spingono a suggerirne una genesi ischemica.

La sindrome MELAS è tipicamente associata alla mutazione A>G al residuo nucleotide 3243G, nel gene *MT-TL1* codificante il tRNA per la Leucina (UUR). Sono state in seguito riportate altre mutazioni puntiformi associate a MELAS, anche se si tratta di casi più rari. La correlazione genotipo-fenotipo per la mutazione 3243A>G non è molto stretta, poiché le manifestazioni cliniche ad essa associate non sono limitate alla MELAS tipica. Ad esempio, la mutazione 3243A>G è stata identificata anche in numerose famiglie affette da PEO matrilineare, da miopatia isolata, cardiomiopatia isolata, o in famiglie con una sindrome matrilineare che associa diabete mellito e sordità neurosensoriale.

MERRF *(Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers*) - È caratterizzata dall'associazione di mioclono, epilessia, ipostenia ed ipotrofia muscolare, atassia cerebellare, ipoacusia e deterioramento mentale.

L'entità delle manifestazioni cliniche può variare notevolmente nell'ambito della stessa famiglia, e si pensa che ciò dipenda dalla quantità di mtDNA mutato rispetto al normale (eteroplasmia) e dalla variabilità nella distribuzione tissutale della mutazione (segregazione mitotica). La maggior parte delle famiglie affette è portatrice della transizione 8344A>G, nella sequenza del tRNA per la lisina. Più di rado è stata osservata la mutazione in posizione 8356 ed in posizione 8363 nel medesimo gene.

NARP (*Neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa*) - Può comprendere, oltre ai segni sopra descritti, crisi epilettiche e decadimento mentale. La malattia esordisce generalmente in età adulta. A differenza delle patologie già illustrate, la biopsia muscolare non mostra la presenza di tipiche *ragged red fibers*. La malattia è stata associata alla trasversione 8993T>G, nella sequenza codificante la subunità 6 dell'ATPasi mitocondriale (complesso V della catena respiratoria).

La stessa mutazione, con un grado di eteroplasmia nettamente più elevato rispetto al fenotipo NARP, è stata anche riscontrata in piccoli pazienti affetti da sindrome di Leigh. Più di rado sono state osservate altre mutazioni nel gene ATPasi-6.

LHON *(Leber's Hereditary Optic Neuropathy)* **-** Esordisce in età giovanile (fra i 18 e i 30 anni), con netta prevalenza nel sesso maschile, e si manifesta con una perdita della visione centrale improvvisa, indolore, acuta o subacuta, bilaterale già all'inizio o localizzata dapprima in un occhio, e dopo settimane o mesi, anche nell'altro.

Il deficit visivo centrale può stabilizzarsi, ma nella maggior parte dei casi lo scotoma centrale continua a espandersi negli anni, generando una cecità più profonda, rimanendo di solito l'unica manifestazione di malattia. Infrequente è la coesistenza di alterazioni del ritmo cardiaco (sindrome di pre-eccitazione ventricolare), distonia, tremore posturale ed atassia cerebellare.

L'esame oftalmoscopico evidenzia un quadro di atrofia ottica primaria (papilla bianca ed escavata) tipicamente accompagnata da una microangiopatia teleangiectasica peripapillare.

Analogamente al fenotipo NARP, anche nella LHON la biopsia muscolare non evidenzia la presenza di fibre *ragged red fibers*. La malattia è stata associata a numerose mutazioni puntiformi del mtDNA. Di queste, alcune vengono considerate "primarie", ed interessano certe subunità del complesso respiratorio I (nt 3460, nt 11778, nt 14484, nt 14459). Sono state descritte altre mutazioni, impropriamente definite "secondarie", l'importanza delle quali non è stata ancora definita.

Altre mutazioni puntiformi del mtDNA – Piuttosto numerose, sono state associate a diversi fenotipi clinici in singoli pazienti o in poche famiglie. Ad esempio, una mutazione in posizione 1555 nel gene codificante il rRNA 12S è causa della *Sordità familiare non sindromica indotta dall'assunzione di aminoglicosidi*. Si pensa che tale mutazione produca alterazioni strutturali della regione ove il tRNA si lega al ribosoma, facilitando il legame degli aminoglicosidi e potenziandone gli effetti

inibitori sulla traduzione proteica degli mRNA mitocondriali.

Difetti della comunicazione intergenomica nucleo-mitocondriale

Nonostante il mtDNA sia trasmesso per via matrilineare, sono stati descritti quadri clinici nei quali la trasmissione genetica della malattia è di tipo mendeliano. Questa caratteristica suggerisce che tali sindromi siano causate da mutazioni in geni nucleari che solo secondariamente incidono sull'integrità del genoma mitocondriale.

Si conoscono due gruppi di difetti genetici della comunicazione nucleo-mitocondriale: 1) alterazioni qualitative del mtDNA (delezioni multiple del mtDNA), e 2) alterazioni quantitative del mtDNA (deplezione tessuto-specifica del mtDNA).

Delezioni multiple del mtDNA – Sono in genere associate all'*oftalmoplegia esterna progressiva* a trasmissione autosomico-dominante (adPEO), una sindrome complessa ad esordio in età adulta (20-30 anni) caratterizzata, oltre che da PEO, da ipoacusia neurosensoriale, polineuropatia sensitivo-motoria, atassia cerebellare, tremore e moderata acidosi lattica.

La presenza di familiarità e l'evidenza di trasmissione maschio-maschio da una generazione all'altra, nonchè la biopsia muscolare con le tipiche alterazioni della fosforilazione ossidativa, spingono fortemente a sospettare una adPEO.

La maggiore complicanza dell'adPEO è l'insorgenza di alterazioni miocardiche che talora possono condurre ad ipertrofia con secondaria dilatazione del cuore. Talora si associano rigidità, acinesia e disturbo psichiatrico bipolare.

L'*oftalmoplegia esterna progressiva* a trasmissione autosomica recessiva (arPEO), più rara, esordisce invece in età pediatrica, e la PEO è qui spesso associata ad una grave cardiomiopatia ipertrofica intrattabile che richiede il trapianto.

Studi di genetica molecolare ed analisi mutazionali su ampie casistiche hanno dimostrato che mutazioni nel gene *POLG1* (15q26.1), codificante per l'unità catalitica della DNA polimerasi gamma, rappresentano la causa maggiore di adPEO e di arPEO. Cause meno frequenti sono mutazioni in altri due geni (*SLC25A4,* 4q35.1, codificante un'isoforma del traslocatore mitocondriale di adenina; e *TWNK,* 10q24.31, codificante una DNA-elicasi mitocondriale).

Delezioni multiple del mtDNA sono riscontrabili anche in alcune forme della sindrome autosomica recessiva MNGIE, descritta nel paragrafo successivo.

Sindromi da deplezione del mtDNA (MDS) – Le MSD sono caratterizzate da trasmissione autosomica recessiva e da una riduzione pressoché completa del mtDNA (valori <5% del normale) che può essere tessuto-specifica o a carattere più o meno diffuso e causare quadri multisistemici.

Sul piano clinico si conoscono diverse forme: 1) una forma neurogastrointestinale, 2) una forma miopatica grave precocissima, con o senza la comparsa di tubulopatia di DeToni-Fanconi; 3) una forma di epatocerebrale rapidamente progressiva con esito in insufficienza epatica; 3) una forma encefalomiopatica tardo infantile, con esordio in genere dopo il primo anno di età, caratterizzata da miopatia rapidamente progressiva.

Forma neurogastrointestinale (MDS1-MDS4B-MDS8B). Nota come MNGIE (*Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*), si presenta sotto tre varianti: MDS1 (mutazioni del gene *TYMP,* 22q13.33, codificante per timidina fosforilasi), MDS4B (mutazioni di *POLG1*, codificante per l'unità catalitica della DNA polimerasi gamma) e MDS8B (mutazioni di *RRM2B,* 8q22.3, codificante per la ribonucleotide reduttasi inducibile dalla proteina p53).

Esordisce nella 2°-5° decade di vita con un'oftalmoplegia esterna progressiva (PEO), alterazioni della motilità gastrointestinale (spesso a tipo pseudo-ostruttivo), cachessia, leucoencefalopatia diffusa e neuropatia periferica di tipo assonale.

Forma miopatica grave (MDS2). È causata da mutazioni di *TK*, 16q21, (codificante per la timidina chinasi mitocondriale), ed esordisce con grosse difficoltà alla suzione, grave ipotonia muscolare assiale e ritardo nella crescita ponderale. Il decesso si verifica in genere entro 3-4 anni dall'esordio. Esistono presentazioni cliniche che richiedono un'attenta diagnosi differenziale rispetto alle atrofie muscolari spinali (SMA).

Forma epatocerebrale (MDS3-MDS6-MDS7). È probabilmente la forma più comune di deplezione del mtDNA, causata da mutazioni in diversi geni (MDS3: *DGUOK,* 2p13.1, deossiguanosina chinasi; MDS6: *MPV17,* 2p23.3, proteina della membrana mitocondriale interna essenziale per la fosforilazione ossidativa; MDS7: *TWNK*, mtDNA elicasi).

Esordisce nell'infanzia con difficoltà nella crescita staturo-ponderale, vomito persistente, acidosi lattica ed ipotonia. Il fegato diventa precocemente steatosico e questo stato evolve in cirrosi micronodulare. La RM dell'encefalo talora evidenzia un quadro analogo a quello della sindrome di Leigh.

Sindrome di Alpers-Huttenlocher (MSD4A: mutazioni di POLG1). È un malattia mitocondriale più grave delle altre che esordisce nella prima infanzia con una tipica triade: rapida regressione psicomotoria, epilessia farmacoresistente e grave epatopatia cirrotica. La malattia è caratterizzata da degenerazione laminare corticale con atrofia cerebrale ingravescente documentabili alla TC-RM, da alterazioni EEG diffuse e da alterazioni

dei potenziali corticali visivi (PEV). correlate in alcuni casi a cecità corticale.

Il decorso è progressivo, e spesso si conclude entro i primi 3 anni con uno stato epilettico o un'insufficienza epatica fatali.

Forma encefalomiopatica (MDS5-MDS9). Sono descritte tre varianti, di cui due associate ad aciduria metilmalonica (MDS5: mutazioni di *SUCLA2,* 13q14.2, codificante per la succinil-CoA-sintasi e MDS9, mutazioni di *SUCLG1,* 2p11.2,codifcante per l'α-subunità della succinil-CoA ligasi), ed una terza associata a tubulopatia renale (MDS8A: mutazioni di *RRM2B,* 8q22.3, codificante per la, ribonucleotide reduttasi inducibile dalla proteina p53).

L'esordio è caratterizzato da ritardo psicomotorio con irritabilità ed ipotonia muscolare; successivamente compaiono sordità neurosensoriale, grave tetraparesi spastica distonica, movimenti atetoidi o coreiformi, difficoltà all'alimentazione, ritardo di crescita e insufficienza respiratoria. La RM dimostra un quadro di atrofia cerebrale, cerebellare e troncoencefalica, con coinvolgimento bilaterale dei gangli della base, molto simile a quello della sindrome di Leigh.

Il campo delle malattie mitocondriali è in continuo sviluppo non solo per la comprensione delle sindromi cliniche ma anche per la migliore conoscenza dei meccanismi alla base delle varie patologie del complesso apparato mitocondriale.

Ad esempio, sono state recentemente descritte due nuove categorie nosologiche: 1) malattie dovute ad alterazioni della composizione lipidica della membrana mitocondriale interna (difetto di cardiolipina nella *sindrome di Barth*); 2) difetti di motilità, fissione e fusione mitocondriali, rappresentati da mutazioni in *OPA1* (3q29) nell'atrofia ottica dominante (ADOA) e mutazioni in *MFN2,* 1p36.22 (mitofusiona) nella neuropatia di Charcot-Marie-Tooth CMT2A2A.

Sempre più spesso, infatti, emergono nuove malattie neurodegenerative in cui una possibile patogenesi mitocondriale è suggerita dalla localizzazione intramitocondriale di proteine mutate, come l'atassia di Friedreich, la paraparesi spastica familiare causata da mutazioni nel gene codificante la paraplegina e la m. di Parkinson ereditaria con mutazioni in *PINK1* (1p36.12).

In ultimo, va segnalato che la deplezione di mtDNA può essere anche secondaria ad altri processi, come ad es. la miosite a corpi inclusi, o anche all'uso terapeutico nella AIDS di analoghi nucleosidici anti-HIV, come l'idovudina, la zalcitabina e la didanosina, che bloccano la replicazione del mtDNA,o la zidovudina, che inibisce la mtDNA polimerasi.

Conclusioni

Le malattie mitocondriali sono probabilmente sottostimate (forse anche per un limite tecnologico dei "protocolli di diagnosi mutazionale"). Nel contempo, però, alcuni difetti della catena respiratoria sono secondari e non primitivi e quasi invariabilmente stanno alla base della progressiva disfunzione neuronale osservabile nelle più frequenti malattie neurodegenerative.

In età pediatrica, come nell'adulto, le presentazioni possono essere sistemiche precoci ed atipiche (epatopatia, pancitopenia, malassorbimento, atrofia dei villi, pseudo-ostruzione intestinale, tubulopatia prossimale, cardiomiopatia, endocrinopatia multipla), oppure neurologiche aspecifiche (ritardo psicomotorio, convulsioni, regressione, ipo- ipertonia, miopatia prossimale). Può esistere una variabilità fenotipica, anche in presenza di una mutazione del nDNA, e ciò basta a spiegare peché le mitocondriopatie non rientrino nel noto modello "un gene = una malattia".

Terapia

I trattamenti finora disponibili sono largamente insoddisfacenti e ricadono in tre gruppi: agenti farmacologici e nutrizionali, modifiche della composizione dietetica (dieta chetogena), terapia fisica.

I farmaci attualmente in uso includono: antiossidanti (coenzima Q10, vitamina C, vitamina E, menadione); agenti rivolti al controllo dell'acidosi lattica (dicloroacetato); agenti che correggono deficienze biochimiche secondarie (carnitina, creatina); cofattori della catena respiratoria che possano "spingere" l'attività dei mitocondri intatti (nicotinamide, tiamina, riboflavina, succinato e coenzima Q10) ed infine ormoni (ormone della crescita, corticosteroidi).

Sono pochissimi gli studi controllati e tutti chiaramente con un numero molto esiguo di soggetti arruolati. Le difficoltà di valutare l'efficacia degli interventi è chiaramente correlata all'incredibile variabilità clinica di ciascuna patologia oltre alla rarità delle singole sindromi.

ALTRI DISORDINI METABOLICI

Difetti congeniti della glicosilazione

I difetti congeniti della glicosilazione (CDG) sono malattie ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzate da difettosa N-glicosilazione delle glicoproteine.

Si tratta di malattie multisistemiche, con compromissione neurologica più o meno evidente. Si riconoscono sette difetti enzimatici differenti, responsabili di forme diverse (CDG Ia-e e CDG IIa e IIb). Il termine CDG X include i casi non ancora caratterizzati dal punto di vista biochimico e molecolare.

Di fronte al sospetto clinico di CDG, la diagnosi prevede un 1° test di *screening* tramite *isoelectrofocusing*

delle sialotransferrine su *spot* di sangue seguito da una determinazione enzimatica e molecolare del difetto.

CDG Ia – È la forma più comune. Caratterizzata da difetto di fosfomannomutasi 2, si manifesta con una compromissione neurologica medio-grave, dimorfismi multipli, anomala distribuzione del grasso sottocutaneo ed inversione dei capezzoli.

Nei primi anni di vita, sono presenti difetto di crescita, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, strabismo convergente, eventuali episodi di insufficienza epatica o cardiaca. Tra i 3 e i 10 anni predominano la retinite pigmentosa, il ritardo mentale, l'atassia cerebellare e la neuropatia periferica con atrofia agli arti inferiori ed episodi ictali ischemici. In età adulta, si sviluppano precocemente i segni di invecchiamento (cute raggrinzita, osteoporosi, ecc). Le neuroimmagini (TC, RM) dimostrano la presenza di una tipica atrofia cerebellare/pontocerebellare.

Altre forme – Sono piuttosto rare. La *forma tipo Ib* è esclusivamente epatica-intestinale e non presenta sintomatologia neurologica, mentre le *altre forme* presentano compromissione neurologica variabile, dimorfismi e, in alcuni casi, alterazioni della mielinizzazione centrale e periferica.

Difetti di sintesi e di trasporto della creatina

La creatina e la fosfocreatina hanno un ruolo essenziale dal punto di vista energetico. La creatina è sintetizzata a livello epatico e pancreatico attraverso reazioni catalizzate dagli enzimi arginina:glicina amidinotransferasi (GATM o AGAT) e guanidinoacetato metiltransferasi (GAMT). La creatina raggiunge muscoli ed encefalo attraverso un sistema di trasporto attivo transmembrana (CRTR). La creatina e la fosfocreatina intracellulari sono convertite in modo non-enzimatico a creatinina che viene escreta a livello urinario.

I disordini da deficit di creatina sono distinti in difetti della sintesi di creatina ad ereditarietà autosomica recessiva (*GATM,* 15q21.1, OMIM 602360 e *GAMT,* 19p13.3, OMIM 601240) o X-*linked* del trasportatore di creatina (*SLC6A8,* Xq28 o CRTR, OMIM 300036).

Caratteristiche cliniche – Le principali caratteristiche cliniche di tutte e tre le forme sono: ritardo mentale con importante compromissione del linguaggio e crisi epilettiche. Il deficit di GAMT si presenta sotto diverse varianti fenotipiche:

- *forme gravi*, caratterizzate da epilessia intrattabile, ritardo globale dello sviluppo psicomotorio ad esordio precoce, sintomi extrapiramidali e alterazioni di segnale alla RM encefalica a livello dei nuclei della base;
- *forme intermedie*, con ritardo mentale moderato-grave, atipie comportamentali con note autistiche ed ipercinesia ed epilessia controllata dai comuni farmaci antiepilettici;
- *forme lievi*, con ritardo mentale lieve, tratti autistici e ritardo di linguaggio.

È interessante sottolineare che, nonostante il difetto di creatina sia presente anche a livello muscolare, i segni riferibili alla miopatia scheletrica sono solo sfumati e mancano segni di cardiomiopatia.

Caratteristiche biochimiche e molecolari – I pazienti affetti da difetto di sintesi della creatina presentano deplezione sistemica di creatina e fosfocreatina, mentre i soggetti con difetto di trasporto hanno una deplezione intracellulare, ma livelli normali o elevati di creatina extracellulare (urinaria).

Un comune denominatore delle tre forme è la deplezione della creatina a livello cerebrale, misurabile *in vivo* attraverso la spettroscopia RM, considerato quindi esame diagnostico. Le caratteristiche biochimiche relative a creatina, creatinina e guanidinoacetato nelle diverse forme sono sintetizzate nella Tab. 8.

Tabella 8. Caratteristiche cliniche e biochimiche dei difetti di sintesi e trasporto della creatina.

Deficit	Quadro clinico	Quadro biochimico	Test diagnostico	OMIM
GAMT 19p13.3	Ritardo mentale Compromissione linguaggio Epilessia Segni piramidali ed extrapiramidali	Creatina cerebrale ↓ Guanidinoacetato ↑ Creatina e creatinina (plasma e urine) ↓ Rapporto ac. urico/creatinina nelle urine ↑	Spettroscopia RM Dosaggio guanidinoacetato su urine, plasma e liquor Dosaggio creatina, creatinina, ac. urico nelle urine	601240
GATM (AGAT) 15q21.1	Ritardo mentale Compromissione linguaggio (Epilessia)	Creatina cerebrale ↓ Escrezione di guanidinoacetato ↓ Creatina e creatinina (plasma e urine) ↓	Spettroscopia RM Dosaggio guanidinoacetato su urine, plasma e liquor Dosaggio creatina e creatinina nelle urine	602360
SLC6A8 (CRTR) Xq28	Ritardo mentale Compromissione linguaggio Epilessia	Creatina cerebrale ↓ Creatinina urine ↓ con Cr/Crn ↑ Ac. urico/creatinina urine ↑	Spettroscopia RM Dosaggio creatina, creatinina ed ac. urico nelle urine	300036

Nonostante l'escrezione urinaria di creatinina sia direttamente correlata al *pool* di creatina intracellulare, la valutazione della escrezione di creatinina nella raccolta urinaria delle 24 ore ha una affidabilità ridotta, in quanto numerose condizioni possono inficiarne i risultati.

L'accumulo di guanidinoacetato nei tessuti e liquidi biologici è patognomonico del difetto di GAMT. Nel difetto di GATM (AGAT) i livelli sono al di sotto della norma, mentre nel difetto di CRTR i livelli non sono alterati. La determinazione enzimatica dell'attività di GAMT e GATM (AGAT) su fibroblasti o linfoblasti permette accertare l'esistenza delle patologie da alterata sintesi, mentre l'analisi molecolare dei tre geni responsabili consente una definitiva caratterizzazione.

Trattamento – Si basa sulla supplementazione orale con creatina (nei difetti di GATM (AGAT) e GAMT) associata a dieta a basso contenuto proteico con restrizione di arginina e supplementazione di ornitina nei difetti di GAMT. La supplementazione orale con creatina nei difetti di CRTR non sembra essere in grado di ottenere risultati significativamente positivi.

Disturbi della sintesi dell'eme

L'eme è il gruppo prostetico di proteine come emoglobina, mioglobina, catalasi perossidasi e citocromo C, ed il suo deficit di sintesi si traduce in un gruppo di malattie definite porfirie congenite. A seconda della sede in cui è maggiormente espresso il difetto genetico, le porfirie si distinguono in eritropoietiche ed epatiche.

Ciascun difetto enzimatico è caratterizzato da uno specifico tipo di accumulo e di eliminazione di prodotti intermedi della sintesi dell'eme, alcuni dei quali a contatto dell'aria formano polimeri che inferiscono alle urine un tipico colore rosso cupo. Solo quattro difetti enzimatici nella sintesi epatica si accompagnano a disturbi neurologici, come illustrato nella Tab. 9.

Il coinvolgimento del sistema nervoso è riferibile all'effetto tossico di metaboliti in eccesso, alla produzione di una sostanza ad azione vasocostrittrice nelle arterie, nei nervi e alla mancanza di derivati porfirinici essenziali per il metabolismo della mielina. Le alterazioni del nervo sono scarse e costituite da rigonfiamento della guaina mielinica, limitate zone di demielinizzazione e pallore assonale.

Le porfirie ad ereditarietà dominante hanno una espressione clinica variabile. Il difetto enzimatico può rimanere asintomatico per tutta la vita oppure manifestarsi con episodi ricorrenti, variabili per frequenza e gravità, scatenati da barbiturici, estrogeni, alcool, digiuno, infezioni o fattori ignoti.

Porfiria acuta intermittente – È la più comune tra le porfirie epatiche con una prevalenza compresa tra 1:10.000 e 1:100.000 a seconda delle regioni. Il difetto genetico consiste nella riduzione dell'enzima porfobilinogeno deaminasi (HMBS, 11q23.3) che trasforma il porfobilinogeno in uroporfirina I. Pertanto, ogni incremento spontaneo o causato da particolari farmaci dell'attività dell'enzima δ-aminolevulinico sintasi, deputato alla sintesi del porfobilinogeno, si traduce in un eccesso di questo composto che, non potendo essere degradato, è eliminato massivamente nelle urine assieme ad altre uroporfirine.

Il difetto enzimatico è espresso nei linfociti, nella coltura dei fibroblasti cutanei, negli eritrociti, negli amniociti e nel tessuto epatico. I sintomi clinici ricorrenti si manifestano solo in circa un terzo dei portatori del difetto enzimatico. La malattia colpisce soprattutto il sesso femminile oltre la pubertà e in alcune donne gli

Tabella 9. Porfirie epatiche ad espressione neurologica.

Forme	Porfiria Acuta intermittente (IAP)	Coproporfiria ereditaria (HCP)	Porfiria variegata (PV)	Difetto porfobilinogeno sintasi
Ereditarietà	AD	AD	AD	AR
Difetto enzimatico deaminasi	porfobilinogeno ossidasi	coproporfirinogeno ossidasi	protoporfirinogeno sintasi	porfobilinogeno
Sintomi cutanei	-	rari	+	-
Sintomi neurologici	+	+	+	+
Urine				
δ-aminolevulinico	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)
Porfibilinogeno	(+++)	(+++)	(+++)	+
Uroporfirina	++	+	+	+
Coproporfirina	N	++	++	+++
Feci				
Coproporfirina	N	+++	+	N
Protoporfirina	N	+	+++	N

Escrezione aumentata +; moderatamente aumentata ++; molto aumentata +++; solo in alcuni pazienti (+), solo durante gli episodi acuti (+++). AD= autosomica dominante; AR= autosomica recessiva; N= normale

attacchi sono correlati al ciclo mestruale o si evidenziano durante la gravidanza o dopo il parto.

Si manifesta con attacchi di frequenza e gravità variabile perduranti giorni o mesi, ma in genere a risoluzione completa. Il sintomo iniziale è rappresentato da dolore addominale moderato o intenso, generalizzato o localizzato di tipo colico, frequentemente associato a stipsi, vomito, febbre e leucocitosi che possono simulare una malattia infiammatoria intestinale, pur restando l'addome sempre trattabile e senza aree di resistenza. I sintomi clinici si associano spesso ad alterazioni di alcune costanti biologiche, specie ad iposodiemia ed ipomagnesiemia

Sintomatologia neurologica. È prevalentemente costituita da deficit motori a tipica distribuzione multineuropatica agli arti superiori ed agli arti inferiori, ove è colpito soprattutto il settore della loggia antero-esterna della gamba, con conseguenti disturbi della deambulazione. Frequente è la compromissione di nervi cranici che porta a disfagia, oftalmoplegia e atrofia ottica; non rara, e responsabile della maggior parte dei casi mortali, è la compromissione dei muscoli respiratori; eccezionalmente si associano anche crisi epilettiche. I disturbi sensitivi sono rappresentati da parestesie, dolori ed ipostesie. I deficit neuroperiferici possono in alcuni casi perdurare per mesi o anni.

Sintomatologia autonomica. È rivelata da ipotensione posturale, crisi di tachicardia parossistica, ritenzione urinaria ed ipersudorazione.

Sintomatologia psichica. È assai polimorfa, potendo variare da uno stato disforico-depressivo con insonnia, a quadri stuporosi o di delirium con agitazione ed allucinazioni.

Diagnosi. Dev'essere sempre sospettata di fronte ad una multineuropatia motoria ad esordio acuto, soprattutto in presenza di disturbi addominali, di disturbi psichici e di urine apparentemente normali che appena emesse diventano di colore rosso bruno (colore vino Porto), a causa della polimerizzazione del porfobilinogeno a uroporfirina (pigmento scuro).

Il dosaggio dell'attività della porfobilinogeno deaminasi negli eritrociti, linfociti o fibroblasti cutanei delle forme latenti non è affidabile per la frequente sovrapposizione tra i valori di controllo e quelli dei soggetti affetti.

Terapia. Il trattamento è mirato al blocco della sintesi dell'eme tramite un elevato apporto di glucosio (20 g/ora i.v.). Se entro 48 ore non vi è miglioramento si ricorre all'infusione di ematina (4 mg/kg I.V. in 10-15 minuti ogni 12 ore per 3-4 giorni).

Importante è la prevenzione degli episodi acuti istruendo i malati ad evitare i fattori scatenanti. Nelle donne con crisi durante il ciclo mestruale è consigliata la somministrazione giornaliera per via sottocutanea o nasale di antagonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Disordini del metabolismo purinico e pirimidinico

I disturbi congeniti del metabolismo purinico e pirimidinico sono meno numerosi di quelli in altre aree metaboliche e in considerazione del loro ruolo biologico fondamentale è possibile che alcuni difetti siano incompatibili con la vita.

Sindrome di Lesch-Nyhan – Il difetto dell'ipoxantina guanina fosforibosiltransferasi causato da mutazioni di HPRT1, Xq26.2-q26.3 e trasmesso con modalità X-*linked,* è il più comune dei difetti del metabolismo purinico. Esiste un'ampia eterogeneità molecolare documentata da differenti mutazioni puntiformi o microdelezioni a livello del gene, alcune delle quali correlate a definiti fenotipi clinici.

L'ipoxantina in eccesso, non riconvertita in adenosina ed utilizzata per la sintesi purinica, è deaminata dalla xantina ossidasi fino ad acido urico.

Ne consegue una grave iperuricemia con iperuricuria e un aumentato rischio di nefropatia uratica.

Sintomatologia neurologica. Esordisce classicamente entro il 1° anno con un ritardo dello sviluppo psicomotorio ed ipotonia. Successivamente compaiono segni extrapiramidali (distonia e coreoatetosi), segni piramidali e, in un'elevata percentuale di soggetti, si sviluppa un comportamento autolesivo, non motivato da insensibilità al dolore per deficit delle sensibilità nocicettive, come accade invece nelle neuropatie ereditarie sensitive ed autonomiche (HSAN).

I soggetti cominciano a rosicchiarsi le dita, le labbra le guancie e la lingua, apparentemente insensibili al dolore, fino a causarsi gravi lesioni mutilanti. Questo comportamento si associa a deterioramento mentale con crisi di agitazione psicomotoria. La mancanza di documentabili alterazioni strutturali del SNC suggerisce l'ipotesi che alla base del quadro neurologico vi sia un'alterazione funzionale neurotrasmettitoriale nei gangli della base.

Sintomatologia renale. Compare nella tarda infanzia o nell'adolescenza con segni clinici variabili ed incompleti. L'iperuricemia e soprattutto l'iperuricuria sono parametri suggestivi per la diagnosi, che trova conferma nel dosaggio enzimatico nei globuli rossi o nei fibroblasti. L'enzima HPRT1 è presente nei villi coriali e nelle cellule coltivate di liquido amniotico, per cui è anche possibile effettuare una diagnosi prenatale.

Terapia. Il trattamento con allopurinolo (antagonista competitivo della xantina ossidasi) è efficace solo per prevenire la patologia renale. I risultati della terapia genica a livello sperimentale fanno sperare nella possibilità di trasferire il gene HPRT1 tramite un vettore retrovirale nelle cellule del midollo osseo dei malati.

Difetto dell'adenilosuccinasi – È stato riportato in soggetti con ritardo mentale grave, autismo, crisi convulsive, ipoplasia del verme cerebellare e movimenti patologici.

Disordini del metabolismo pirimidinico a presentazione neurologica – Vanno ricordati l'oroticoaciduria e due difetti enzimatici (pirimidino deidrogenasi e diidrossi piriminidasi) associati a ritardo mentale e crisi epilettiche.

Dislipoproteinemie

Mentre le iperlipoproteinemie sono essenzialmente causa di patologia cerebrovascolare, nel gruppo delle ipolipoproteinemie vanno ricordate due forme che si esprimono con neuropatia periferica.

Abetalipoproteinemia (sindrome di Bassen-Kornzweig) – A trasmissione autosomica recessiva, è causata da mutazioni di *MTP* (4q23), codificante per l'apolipoproteina B microsomiale di trasporto dei trigliceridi nel sistema linfatico attraverso la mucosa intestinale.

Il difettoso assorbimento dei lipidi si traduce in una carenza delle vitamine liposolubili ed in particolare della vitamina E, di cui sono ben noti gli effetti antiossidanti, particolarmente importanti per preservare i doppi legami nella catena degli acidi grassi polinsaturi.

L'alto tenore in acidi grassi insaturi dei fotorecettori retinici e del sistema nervoso spiegano, almeno in parte, la sensibilità di queste strutture ai fenomeni di lipoperossidazione. Gli aspetti neuropatologici consistono in estese demielinizzazioni delle vie lunghe spinali (sensitive ascendenti e sovraspinali discendenti), delle vie afferenti ed efferenti cerebellari e dei nervi periferici.

Sintomatologia. Inizia precocemente con sintomi riferibili al malassorbimento dei grassi (steatorrea, difetto di crescita) comportando a partire dal 2° anno disturbi neurologici ingravescenti che si consolidano in età adulta, costituiti da ritardo mentale, riduzione del visus con cecità notturna riferibile a degenerazione tapeto-retinica, atassia statica, disartria cerebellare, ipoestesia ed areflessia profonda, cifoscoliosi e piede cavo.

Diagnosi. Il sospetto clinico ed oftalmoscopico è confermato dall'ipocolesterolemia, dall'acantocitosi e, in ultima analisi, dall'assenza dell'apolipoproteina B.

Terapia. Si basa sulla supplementazione di vit. E a dosi elevate (100 mg/kg/p.o/die) per prevenire le manifestazioni della malattia e migliorare quelle in atto in rapporto alla precocità di inizio del trattamento, in associazione a somministrazione di altre vitamine liposolubili (A e K).

Ipobetalipoproteinemia – È trasmessa con modalità dominante e allo stadio omozigote realizza un quadro sovrapponibile a quello dell'abetalipoproteinemia. Gli eterozigoti sono solitamente asintomatici.

Malattia di Menkes

È un raro disturbo dell'assorbimento e del trasporto del rame, trasmesso con modalità X-*linked*, in cui la disfunzione dei numerosi sistemi enzimatici rame-dipendenti si traduce in un'estesa degenerazione dei neuroni corticali e delle cellule di Purkinje del cervelletto, gliosi e demielinizzazione della sostanza bianca.

Sintomatologia. Tipicamente si manifesta con un arresto dello sviluppo psicomotorio, con crisi epilettiche e con un particolare aspetto dei capelli, che sono scarsi, corti, fragili, decolorati e all'esame microscopico appaiono ritorti ("pili torti").

Altri sintomi sono: microcefalia, lieve dismorfismo facciale (asimmetria, bozze frontali prominenti, guance paffute), ipotermia, difetto di crescita, infezioni respiratorie, pallore della papilla ottica, nistagmo, malformazioni diverse (idrouretere, ernia, petto incavato, criptorchidismo, ecc.), ematomi sottodurali, alterazioni ossee (osteoporosi, ossa wormiane, allargamento a coppa delle metafisi delle ossa lunghe, reazione periostea diafisaria, ecc.) e tortuosità dei vasi sanguigni all'esame angiografico.

La prognosi è spesso infausta, considerando che i bambini generalmente non superano il 2° anno, ma esistono casi atipici con decorso meno grave.

Diagnosi. Può essere suggerita da un'ipoceruloplasminemia ed ipocupremia, ma richiede la conferma in vitro di un accumulo di rame nei fibroblasti cutanei in coltura. Lo studio del metabolismo del rame nei fibroblasti, negli amniociti coltivati e nei villi coriali consente la diagnosi della condizione di portatrice e la diagnosi prenatale.

Le femmine portatrici hanno spesso alterazioni dei capelli d'intensità minore di quella presente nei malati.

La diagnosi molecolare è utile in quanto la conoscenza della mutazione nella famiglia a rischio, oltre a garantire la condizione di portatrice, abbrevia il tempo di risposta della diagnosi prenatale.

Disordini del metabolismo delle vitamine

Le vitamine, in particolare quelle idrosolubili, sono spesso precursori coenzimatici la cui ridotta funzione può essere causata da disordini geneticamente determinati dell'assorbimento e della utilizzazione delle vitamine.

Ogni vitamina, dopo l'assorbimento intestinale ed il passaggio nella cellula, deve raggiungere la appropriata localizzazione subcellulare ed essere convertita nel corrispondente coenzima, che a sua volta si lega all'apoenzima per dare origine all'enzima cataliticamente efficace.

Il blocco di ciascuna di queste tappe determina il difetto di una specifica attività enzimatica o, spesso, di più attività enzimatiche che hanno in comune lo stesso coenzima.

La Tab. 10 riporta la sintomatologia dei più noti disordini genetici del metabolismo delle vitamine, la cui

Tabella 10. Disordini del metabolismo delle vitamine e sintomatologia neurologica.

Vitamina	Disordine genetico	Sintomi e segni neurologici	Altri sintomi	Diagnosi	Terapia
	Fattore gastrico intrinseco	>1-2 a.: RPM, neuropatia, mielopatia, psicosi	Anemia macrocitica	B12 plasma ↓	Cbl
	Assorbimento intestinale	come sopra	Anemia macrocitica, proteinuria	come sopra	Cbl
	Transcobalamina II (*TCN2,* 22q12.2)	<1 a: come sopra	Anemia macrocitica, difetto di crescita, difetto immunologico	TCN2 plasma ↓	Cbl
Cobalamina (Cbl)	MMCoA mutasi (Cbl A, B)	<1 a.: ipotonia, RPM	Acidosi, difetto di crescita	MM-aciduria	OHCbl
	MMCoA mutasi e metionina sintetasi (Cbl C, D, F)	<1 a.: letargia, RPM, crisi epilettiche >1 a. (raro): mielopatia, demenza, spasticità	Anemia macrocitica, crisi emolitiche, difetto di crescita	MM-aciduria, omocistinuria, ipometioninemia	OHCbl
	Metionina sintetasi (Cbl E, G)	<1 a.: letargia, RPM	Anemia macrocitica, pancitopenia, vomito, difetto di crescita	omocistinuria, ipometioninemia	OHCbl
Folati	Difetto assorbimento	<1 a.: crisi epilettiche, deterioramento, calcificazioni cerebrali	Anemia macrocitica, stomatite, diarrea, difetto crescita	folati plasma ↓	ac. folico ac. folinico
	Difetto N(5,10) metilene-tetraidrofolato reduttasi	<1 a.: ritardo mentale lieve, crisi epilettiche, microcefalia, manifestazioni psichiatriche	Trombosi, dislocazione del cristallino	folati plasma ↓ omocistinuria, ipo-normo metioninemia	B6-B12 ac. folinico betaina
	Difetto di piruvato carbossilasi, propionil-CoA, ß-metil-crotonil-CoA carbossilasi	Letargia, ipotonia, crisi epilettiche, precoce RPM	Acidosi, vomito iperammoniemia, difetto crescita, rash cutanei	organicoaciduria specifica enzima fibroblasti ↓	biotina
Biotina	Biotinidasi (BTD)	<(>)1 a: crisi epilettiche, ipotonia, RPM, stridore laringeo	Alopecia, rash cutanei, congiuntivite	biotinidasi siero ↓ biotina	biotina
Piridossina	Piridossina dipendenza	Crisi epilettiche neonatali	-	risposta clinico-EEG alla B6 i.v. (50-200 mg)	B6
Ac. nicotinico	M. Hartnup	Atassia, RM lieve, disturbi del comportamento	rash cutaneo, pellagra-simile	aminoacidi neutri nelle urine ↑	Ac. nicotinico
Cbl= cobalamina; MMCoA= metilmalonil-CoA; OHCbl= idrossicobalamina; RM= ritardo motorio; RPM= ritardo psicomotorio.					

espressione si manifesta solitamente già a partire dal 1° anno di vita.

Si tratta di patologie rare, ad ereditarietà autosomico-recessiva, la cui diagnosi è gratificata dalla risposta favorevole alla terapia vitaminica essendo l'insuccesso terapeutico in alcuni casi probabilmente legato ad un ritardo dell'integrazione vitaminica. Per il difetto di biotinidasi, che ha una prevalenza di circa 1-9:100.000 nati, è stato proposto un depistaggio neonatale per assicurare l'inizio precoce della terapia vitaminica nei soggetti portatori del difetto.

LEUCOENCEFALOPATIE GENETICHE

Il termine *leucoencefalopatie* si riferisce alle malattie che coinvolgono selettivamente o prevalentemente la sostanza bianca del SNC indipendentemente dal meccanismo fisiopatologico sottostante. Il termine *leucodistrofia* andrebbe invece riservato alle malattie metaboliche in cui la perdita della mielina è secondaria alla instabilità della membrana mielinica per via di una sua alterata composizione.

Nel corso degli anni, alcuni termini sono stati utilizzati con diverso significato dai diversi Autori fino a quando nel 1957 Poser introdusse il concetto di *dismielinizzazione* (puntualizzante l'inappropriata, ritardata o arrestata formazione della mielina o un suo alterato processo di mantenimento) in contrapposizione a quello di *demielinizzazione* (cioè distruzione della mielina normalmente costituita). Tali termini sono stati utilizzati anche per distinguere tra disordini ereditari ed acquisiti.

Tuttavia, sia la visualizzazione RM "in vivo" delle diverse tappe del processo di mielinizzazione a parti-

Tabellla 11. Classificazione delle leucoencefalopatie genetiche.

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti	OMIM
Disturbo primario della formazione della mielina	
Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	312080
Difetto della mielinizzazione secondario ad alterato *coupling* oligodendrociti/astrociti	
Leucoencefalopatia ipomielinizzante da difetto di connessina 47 (GJA12)	608804
Difetto della mielinizzazione secondario a disfunzione primaria di neuroni o astrociti	
M. lisosomiali: Malattia di Salla	604369
Gangliosidosi GM1 e GM2	230500, 268800, 272800
Ceroidolipofuscinosi	256730, 204500
Malattia di Alexander	203450
Difetto della mielinizzazione sconosciuto	
Ipomielinizzazione e cataratta congenita	610532
Sindrome di Cockayne	216400
Tay syndrome (tricotiodistrofia)	601675
Difetto molecolare sconosciuto	
Ipomielinizzazione con atrofia del cervelletto e dei nuclei della base	
Ipomielinizzazione con ipodontia e ipogonadismo ipogonadotropo	
Leucodistrofie	
Leucodistrofia a cellule globoidi o malattia di Krabbe	245200
Leucodistrofia metacromatica	250100
Adrenoleucodistrofia X-linked	300100
Altre leucoencefalopatie	
Malattia di Alexander	203450
Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali (MLC)	604004
Vanishing White Matter Disease	603896
Malattia di Canavan	271900
L-2 idrossiglutaricoaciduria	236792

re dalla vita fetale fino alla piena maturazione grazie alla possibilità di distinguere strutture non mielinizzate, parzialmente mielinizzate e completamente mielinizzate, sia le aumentate conoscenze sul ruolo delle proteine strutturali della mielina e sulle interazioni tra astrociti-oligodendrociti e tra oligodendrociti-neuroni durante la formazione mielinica hanno aperto nuove prospettive nosografiche. Attualmente vengono utilizzati i seguenti termini:

- *Ipomielinizzazione:* deficit significativo e permanente di deposizione mielinica;
- *Demielinizzazione:* processo di perdita della mielina causata da alterazioni primarie e selettive di oligodendrociti o della membrana mielinica, su base acquisita o genetica;
- *Dismielinizzazione:* disturbato processo di mielinizzazione con conseguente mielinizzazione irregolare, ma non necessariamente combinato con perdita di mielina;
- *Mielinizzazione ritardata:* processo di mielinizzazione ritardato, ma in progressione.

È possibile quindi differenziare *leucoencefalopatie demielinizzanti acquisite* (v. 2° Vol., Cap. 37 Malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC) e *leucoencefalopatie genetiche* che verranno trattate in questo capitolo, distinguendo: 1) forme ipomielinizzanti; 2) leucodistrofie; 3) altre forme di leucoencefalopatia, come illustrato nella Tab. 11. In generale, un'estrema eterogeneità clinica caratterizza i pazienti affetti da una leucoencefalopatia genetica.

Sintomatologia generale

Sul piano *motorio*, la disfunzione diffusa della conduzione assonale nei fasci piramidali e spinocerebellari si traduce in ipostenia, spasticità ed incoordinazione cerebellare a distribuzione simmetrica bilaterale e ad evoluzione lentamente progressiva.

Possono coesistere crisi epilettiche, specie nella leucodistrofia a cellule globoidi (m. di Krabbe) e nell'adrenoleucodistrofia X-*linked*, ma nelle altre forme sono in genere tardive o assenti.

Si associa un *deterioramento cognitivo e comportamentale*, generalmente tardivo e in secondo piano rispetto al deficit motorio, ma che può costituire uno dei primi sintomi di malattia, ad es. nell'adrenolecodistrofia X-*linked.*

Non sempre la presentazione clinica è caratterizzata da segni e sintomi particolarmente allarmanti, come nel caso della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali, in cui s'osserva una caratteristica la discrepanza tra disturbi neurologici relativamente lievi e neuroimmagini RM deponenti per una grave compromissione del SNC. In questi soggetti, l'eccessivo incremento della circonferenza cranica nel 1° anno di

vita può essere associato ad uno sviluppo psicomotorio inizialmente normale o solo lievemente ritardato, a differenza di quanto accade nella malattia di Canavan o nella malattia di Alexander, in cui la macrocrania si associa ad una compromissione neurologica più grave.

Va sottolineato che, accanto alle forme a difetto genetico noto, esistono leucoencefalopatie la cui diagnosi si basa sulla definizione clinico-neuroradiologica, ma il cui difetto genetico è tuttora ignoto, e che esistono anche forme non classificate. Una percentuale pari al 50% dei casi pediatrici affetti da leucoencefalopatia resta ancora privo di possibilità di diagnosi eziologica, rappresentando le forme ipomielinizzanti non diagnosticate il gruppo più numeroso.

Leucoencefalopatie Ipomielinizzanti

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti da disturbo primario della formazione della mielina

Malattia di Pelizaeus–Merzbacher (PMD) – È una malattia X-*linked*, dovuta a mutazioni del gene che codifica per la proteina PLP. La diagnosi molecolare si effettua attraverso l'analisi mutazionale del gene *PLP1* che nella forma classica evidenzia abitualmente una duplicazione. Differenti mutazioni provocano differenti fenotipi clinici, dalla forma connatale, alla forma classica infantile, alla paraplegia spastica tipo 2 (SPG2). La forma *connatale* è caratterizzata da nistagmo, ipotonia e difficoltà alimentari, presenti sin dal 1° mese di vita; nella forma classica *infantile* l'esordio avviene nel 1° anno di vita con nistagmo, ritardo psicomotorio, con comparsa successiva di atassia, coreoatetosi e spasticità. La RM dimostra una ipomielinizzazione diffusa con ridotto volume della sostanza bianca e del corpo calloso ed ampliamento del sistema ventricolare (Fig. 2).

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti da difetto della mielinizzazione secondaria ad alterato coupling oligodendrociti/astrociti

Leucoencefalopatia ipomielinizzante da difetto di connessina 47 (GJA12) – Descritta da Uhlenberg et al. (2004), presenta un quadro clinico e neuroradiologico sovrapponibile a quello della malattia di Pelizaeus-Merzbacher, rispetto alla quale le funzioni cognitive rimangono maggiormente preservate e la compromissione neurologica ha un decorso più lento.

La connessina 47 è particolarmente espressa dagli oligodendrociti, ove forma numerose *gap junctions* fra avvolgimenti mielinici, assone e prolungamenti astrocitari, permettendo complesse funzioni di interscambio ionico, trasferimento di substrati energetici (ATP) dall'oligodendrocita all'assone e di avvolgimento della guaina mielinica attorno ad esso.

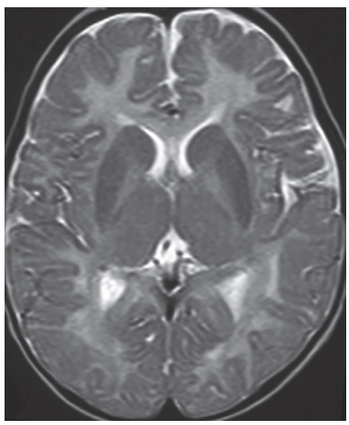


Fig. 2. Malattia di Pelizaeus-Merzbacher. T2-RM. Anomala iperintensità della sostanza bianca sopratentoriale dovuta a ipomielinizzazione, con l'eccezione dei tratti piramidali nel braccio posteriore delle capsule interne. Anche il ginocchio del corpo calloso non è mielinizzato (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti da difetto di mielinizzazione secondario a disfunzione primaria di neuroni o astrociti

Alcune malattie lisosomiali ad esordio precoce, nell'età in cui il processo di mielinizzazione è particolarmente attivo, possono presentarsi con un quadro RM di tipo ipomielinizzante. In questo contesto, la malattia di Salla rappresenta la principale forma.

Le gangliosidosi GM1 e GM2 infantili e alcuni casi di ceroidolipofuscinosi neuronale infantile, già trattate in precedenza, nonostante siano tradizionalmente considerate malattie della sostanza grigia, possono manifestarsi con un quadro neuroradiologico di tipo ipomielinizzante, non solo come conseguenza di processi di degenerazione Walleriana, ma anche per un alterato processo di mielinizzazione probabilmente legato all'anomala interazione tra oligodendrociti e neuroni malfunzionanti.

Evidenze neuropatologiche hanno infatti dimostrato che in alcuni casi di gangliosidosi GM1 il grado di mielinizzazione è ridotto rispetto all'età, suggerendo che il difetto metabolico interferisce direttamente sullo sviluppo mielinico, verosimilmente attraverso l'accumulo massivo di sostanze non degradate che causano depauperamento oligodendrogliale e conseguente ipomielinizzazione assonale.

Malattia di Salla – Si tratta di una malattia autosomica recessiva, tipicamente diagnosticata nella popolazione Finlandese, dovuta ad un difetto di trasporto dell'acido sialico attraverso la membrana lisosomiale e caratterizzata da ritardo psicomotorio, ipotonia e, in alcuni pazienti, nistagmo ad esordio nel 1° anno di vita.

Successivamente si manifestano atassia e lineamenti facciali grossolani.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione di una sialuria patologica, confermata dal difetto di trasporto nei fibroblasti e dall'analisi molecolare del gene *SLC17A5* (6q13). In oltre il 95% dei pazienti finlandesi, è stata identificata una specifica mutazione 115 C→T nell'esone 2 che determina la sostituzione aminoacidica R39C. Tuttavia, al di fuori della Finlandia, sono state identificate altre mutazioni. I meccanismi fisiopatologici alla base del deficit di mielinizzazione sono tuttora ignoti.

L'accumulo di acido sialico all'interno di neuroni e astrociti ha fatto ipotizzare che la disfunzione di tali cellule possa avere un ruolo importante nella patogenesi dell'alterata mielinizzazione. La RM dimostra un'ipomielinizzazione associata a corpo calloso estremamente assottigliato e progressiva atrofia cerebrale e cerebellare.

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti da difetto della mielinizzazione sconosciuto

Ipomielinizzazione e cataratta congenita – Si tratta di una nuova leucoencefalopatia ad ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzata da cataratta congenita bilaterale, normale acquisizione delle primissime tappe dello sviluppo psicomotorio, con successiva comparsa di ritardo posturo-motorio e mentale, lenta compromissione neurologica, ritardo mentale, neuropatia periferica ipomielinizzante e diffusa alterazione della sostanza bianca encefalica di tipo ipomielinizzante.

Il gene responsabile di questa patologia, *FAM126A* (in precedenza *DRCTNNB1A),* è un gene a funzione ignota che determina la perdita di un nuova proteina, denominata "iccina", che è associata strettamente alla membrana cellulare ed è essenziale per la normale mielinizzazione del sistema nervoso centrale e periferico (Zara et al., 2006).

Sindrome di Cockayne – È una patologia autosomica recessiva dovuta a difetto dei meccanismi di riparazione del DNA. Clinicamente si caratterizza per la presenza di ritardo psicomotorio, iposomia, aspetto progeroide che non rappresenta tuttavia un segno precoce, microcefalia, ipoacusia, degenerazione retinica pigmentaria, atrofia ottica e fotosensibilità. È in genere presente una neuropatia periferica di tipo demielinizzante. Oltre alla presenza di ipomielinizzazione, sono caratteristiche le calcificazioni a livello dei nuclei della base.

Tricotiodistrofia o sindrome di Tay – È una malattia autosomica recessiva legata ad un difetto di riparazione del DNA. Le caratteristiche cliniche includono ritardo di crescita e ritardo mentale, microcefalia, ittiosi congenita, capelli friabili, frequenti infezioni dovute alla immunodeficienza. Il quadro neuroradiologico è del tutto sovrapponibile a quello della malattia di Pelizaeus-Merzbacher.

Leucoencefalopatie ipomielinizzanti da difetto molecolare sconosciuto

Ipomielinizzazione con atrofia del cervelletto e dei nuclei della base – È caratterizzata clinicamente dalla presenza di segni extrapiramidali e il quadro RM dimostra l'associazione di ipomielinizzazione e progressiva atrofia dei nuclei della base e del cervelletto.

Ipomielinizzazione con ipodontia e ipogonadismo ipogonadotropo – È caratterizzata da ipomielinizzazione del SNC e periferico, associata a ipogonadismo ipogonadotropo e ad un ritardo di eruzione dentaria con denti permanenti piccoli.

Leucodistrofie

Leucodistrofia a cellule globoidi (malattia di Krabbe)

È una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni di *GALC* (14q31.3) codificante per l'enzima lisosomiale lisosomiale galattocerebrosidasi, che catalizza la degradazione di cerebroside in galattosio e ceramide. Il cerebroside non degradato e accumulato negli oligodendrociti viene deacilato a psicosina, che attraverso un'azione citotossica causa la morte degli oligodendrociti e quindi perdita di mielina.

Forma classica infantile – Esordisce nei primi 6 mesi di vita con irritabilità, spasmi tonici e rigidità; la velocità di conduzione nervosa è ridotta a causa della neuropatia periferica associata. Le neuroimmagini dimostrano lesioni iperdense in TC ed iperintense in RM bilaterali e simmetriche riferibili a deposizione di calcio nel talamo, nei nuclei della base e nella corona radia-

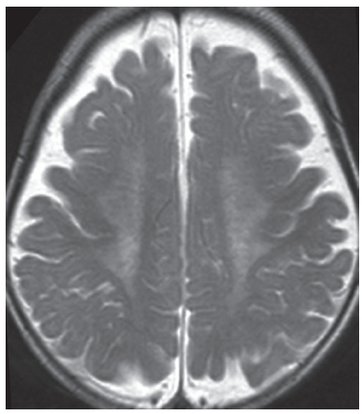


Fig. 3. Leucodistrofia a cellule globoidi. T2-RM. Aree iperintense bilaterali che coinvolgono la sostanza bianca profonda di entrambi i centri semiovali. (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

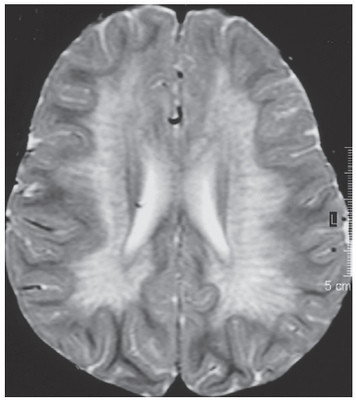


Fig. 4. Leucodistrofia metacromatica. T2-RM Diffusa iperintensità a livello della sostanza bianca di entrambi gli emisferi cerebrali con risparmio delle fibre arcuate e pattern tigroide (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

ta; successivamente si rendono evidenti le alterazioni della sostanza bianca periventricolare ed una diffusa atrofia cerebrale (Fig. 3).

Forma tardo-infantile – Esordisce tra 6 mesi e 3 anni con atassia, disartria e progressiva spasticità. Il preminente coinvolgimento della sostanza bianca occipito-parietale può ricordare l'adrenoleucodistrofia X-*linked*.

Forma giovanile – Esordisce più tardivamente con atrofia ottica, neuropatia periferica, spasticità.

Leucodistrofia metacromatica

È una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni di *ARSA* (22q13.33) codificante per l'enzima lisosomiale lisosomiale arilsulfatasi A, coinvolto nella degradazione dei sulfatidi (esteri solfati del cerebroside). In una minoranza di casi, mutazioni di PSAP (10q22.1) codificante per saposina B, proteina con funzione di attivatore dell'enzima, causano un quadro clinico simile a quello del difetto di arilsulfatasi A. Il danno mielinico deriva da carenza di cerebroside e accumulo di sulfatidi, con conseguente alterata composizione della mielina, instabilità della stessa e demielinizzazione.

Forma tardo-infantile – È caratterizzata da regressione psicomotoria dopo il 1° anno di vita con neuropatia periferica, tetraparesi spastica, atassia e demenza.

Forme giovanili ed adulte – Hanno esordio più tardivo e decorso più lento.

Forme da deficit multiplo di sulfatasi (A, B, C) o malattia di Austin – Associa il quadro di leucodistrofia a quello di mucopolisaccaridosi ed ittiosi. La RM dimostra un danno simmetrico della sostanza bianca periventricolare e del corpo calloso (Fig. 4).

I fasci arcuati sono indenni nelle prime fasi della malattia, ma possono essere coinvolti successivamente. Lo stadio finale è rappresentato da atrofia cerebrale.

Adrenoleucodistrofia X-linked

Come già detto in precedenza, si tratta di un malattia perossisomiale causata da mutazioni del gene che codifica per una proteina di membrana, necessaria per la localizzazione perossisomiale degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA). Di conseguenza, questi ultimi non possono essere metabolizzati ad acidi grassi a catena corta, pertanto i VLCFA vengono incorporati nella mielina destabilizzandola. Caratteristica di questa leucodistrofia è la presenza di una componente infiammatoria secondaria. Esistono diversi fenotipi clinici che vanno da una forma rapidamente progressiva nel bambino in età scolare ad una forma di paraparesi spastica nell'adulto, compatibile con una normale durata di vita.

Forma cerebrale dell'età pediatrica – Esordisce tra 4-8 anni con problemi cognitivi e comportamentali, talvolta crisi epilettiche ed evolve verso spasticità, demenza, segni pseudobulbari, cecità corticale e decesso pochi anni dopo l'esordio. L'insufficienza surrenalica è assai raramente il 1° sintomo, rimanendo quasi sempre latente e solo in pochi soggetti accompagnata da iperpigmentazione cutanea.

Forma cerebrale dell'adolescente – È simile a quella infantile con l'eccezione dell'esordio tardivo.

Forma cerebrale dell'adulto – È rara e si manifesta con turbe psichiche, demenza o sintomi neurologici focali.

La RM dimostra lesioni della sostanza bianca a localizzazione occipitale con coinvolgimento dello splenio del corpo calloso e risparmio delle fibre arcuate (Fig. 5).

Tipicamente si distinguono 3 zone: una esterna di demielinizzazione attiva, una centrale di infiammazione ed una interna di demielinizzazione completa con

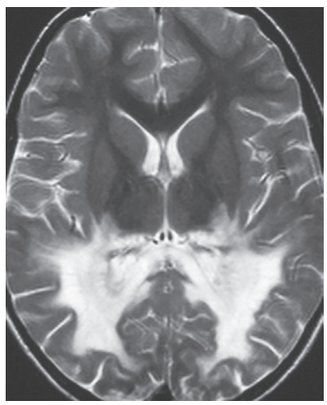


Fig. 5. Adrenoleucodistrofia X-linked. T2-RM. Diffusa iperintensità della sostanza bianca emisferica posteriore con coinvolgimento dello splenio del corpo calloso e tendenza all'estensione anteriore lungo le capsule interna ed esterna (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

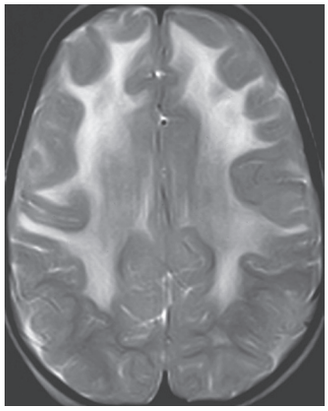


Fig. 6. Malattia di Alexander. T2-RM. Anomala iperintensità di segnale nella sostanza bianca dei lobi frontali con coinvolgimento delle fibre arcuate e aspetto globalmente rigonfio (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

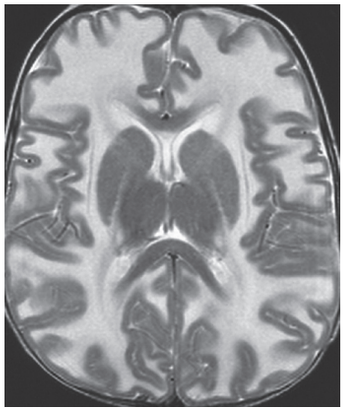


Fig. 7. Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali (MLC) in T2-RM. Iperintensità diffusa della sostanza bianca cerebrale, fibre arcuate incluse, con risparmio del corpo calloso (per gentile concessione del Dr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

cavitazioni e calcificazioni. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto è presente *enhancement*. Il processo avanza in direzione frontale ed i lobi frontali sono interessati per ultimi (tranne in casi eccezionali).

Il trattamento dietetico con il cosiddetto "olio di Lorenzo", basato su una dieta carente in acidi grassi a catena molto lunga con aggiunta di glicerolo trioleato (GTO) e glicerolo trierucato (GTE) nel rapporto 4:1, pur normalizzando i livelli plasmatici dei VLCFA, non produce sostanziali effetti clinici. Il trapianto di midollo osseo sembra indicato per soggetti con danni neurologici lievi o presintomatici con alterazioni certe alla RM.

Altre leucoencefalopatie genetiche

Malattia di Alexander

È causata da mutazioni di *GFAP* (17q21.31) che codifica per la proteina gliale fibrillare acida. Nella maggioranza dei malati sono state identificate mutazioni allo stato eterozigote, insorte *de novo*; si suppone pertanto che la malattia sia trasmessa con modalità autosomica dominante.

Clinicamente la forma infantile esordisce intorno a 6 mesi con ritardo psicomotorio, macrocefalia, crisi epilettiche e progressiva spasticità. La RM dimostra un esteso coinvolgimento della sostanza bianca prevalente a livello frontale, con aspetti di rigonfiamento e cavitazioni, alterazione dei nuclei della base, dei talami e del troncoencefalo e presenza di *enhancement* dopo contrasto (Fig. 6). Oltre alle forme infantili esistono varianti neonatali, giovanili ed adulte.

Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali (MLC)

È una malattia genetica recentemente identificata causata da mutazioni di *MLC1* (22q13.33) nel 70% circa dei casi. Esordisce nel 1° anno di vita con macrocefalia e lenta progressione di sintomi piramidali e atassia; possono coesistere crisi epilettiche. Le funzioni cognitive sono in genere meno compromesse rispetto a quelle motorie. Come già detto, è tipica la discrepanza tra quadro clinico e neuroimmagini: la RM dimostra edema diffuso della sostanza bianca con presenza di cisti sottocorticali tipicamente antero-temporali, talora fronto-parietali (Fig. 7).

Vanishing White Matter Disease

È una malattia autosomica recessiva di recente descrizione, causata da mutazioni di cinque geni *EIF2B* (OMIM 603896) che codificano per un fattore eucariotico iniziatore della translazione, cruciale nel regolare la sintesi proteica in condizioni di stress.

Si suppone che una risposta anomala allo stress, secondaria alla disfunzione genica, provochi la deposizione di proteine denaturate all'interno degli oligodendrociti con conseguente degenerazione mielinica.

Clinicamente, oltre al quadro neurologico cronico caratterizzato da atrofia ottica, crisi epilettiche, atassia e spasticità si verificano episodi di rapido deterioramento in seguito ad infezioni e traumi lievi, che possono determinare letargia o coma. Le funzioni cognitive sono in genere meno compromesse di quelle motorie. L'esordio può essere in età infantile, ma anche giovanile o adulta.

La RM dimostra un coinvolgimento diffuso della sostanza bianca emisferica, cui fa seguito una degenera-

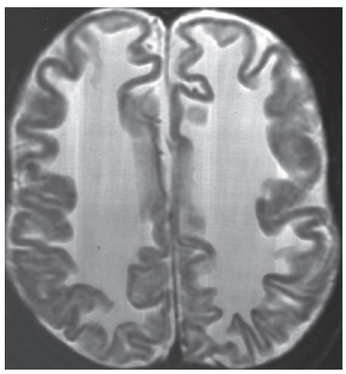


Fig. 8. Malattia di Canavan. T2-RM. Diffuso rigonfiamento e iperintensità della sostanza bianca sopratentoriale con coinvolgimento delle fibre arcuate (per gentile concessione del Dottr. Andrea Rossi, Servizio Neuroradiologia Pediatrica IRCCS G. Gaslini - Genova).

zione cistica della mielina che progressivamente scompare per essere sostituita da liquor. Coesiste un'atrofia cerebellare ingravescente.

Malattia di Canavan

È una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni di *ASPA* (17p13.2) codificante per l'aspartoacilasi, che idrolizza l'ac. N-acetil-L-aspartico (NAA). L'accumulo di NAA e del suo precursore NAAG (N-acetil-aspartil-glutammato) comportano danno eccitotossico oligodendrocitario, con edema mielinico e degenerazione vacuolare della sostanza bianca. Esordisce con ritardo o regressione psicomotoria e macrocefalia nel 1° anno di vita.

Epilessia, atrofia ottica, e spasticità si rendono poi evidenti ed il decesso avviene nella prima decade di vita. Sono state descritte varianti senza macrocefalia e con esordio più tardivo. La RM dimostra un'alterazione della sostanza bianca prevalente a livello sottocorticale e cerebellare, con coinvolgimento tardivo della sostanza bianca centrale (Fig. 8).

Le lesioni RM sono simmetriche e confluenti con aspetto edematoso. Il n. pallido ed il talamo sono coinvolti, mentre il nucleo caudato e il putamen sono risparmiati. Con l'evolvere della malattia si rendono evidenti l'atrofia cerebrale e cerebellare. La spettroscopia RM consente di visualizzare il picco patologico di acido N-acetilaspartico, considerato patognomonico. L'aumento dell'acido N-acetil-aspartico nelle urine supporta il sospetto clinico e neuroradiologico. La conferma diagnostica si ottiene con la documentazione del difetto enzimatico nei leucociti o nella coltura dei fibroblasti.

L-2-idrossiglutaricoaciduria

È una malattia autosomica recessiva caratterizzata da escrezione patologica di acido L-idrossiglutarico. Clinicamente i pazienti presentano lenta regressione psicomotoria, atassia, crisi epilettiche a partire dai 5-6 anni di vita; talora è presente macrocefalia. Le lesioni della sostanza bianca sono tipicamente sottocorticali e risparmiano la sostanza bianca centrale. Il nucleo dentato dimostra alterazioni di segnale, mentre il nucleo caudato e il cervelletto possono essere atrofici.

Riferimenti bibliografici consigliati

Arii, J. and Y. Tanabe (2000). Leigh syndrome: serial MR imaging and clinical follow-up. AJNR Am J Neuroradiol 21(8): 1502-9.

Bargal, R., N. Avidan, et al. (2000). Identification of the gene causing mucolipidosis type IV. Nat Genet 26(1): 118-23.

Barkovich, A. J. (2000). Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol 21(6): 1099-109.

Berra, B., R. Gornati, et al. (1995). Infantile sialic acid storage disease: biochemical studies. Am J Med Genet 58(1): 24-31.

Biancheri, R., A. Rossi, et al. (2005). Homozygosity for the p.K136E mutation in the SLC17A5 gene as cause of an Italian severe Salla disease. Neurogenetics 6(4): 195-9.

Biancheri, R., E. Verbeek, et al. (2002). An Italian severe Salla disease variant associated with a SLC17A5 mutation earlier described in infantile sialic acid storage disease. Clin Genet 61(6): 443-7.

Biancheri, R., F. Zara, et al. (2007). Phenotypic characterization of hypomyelination and congenital cataract. Ann Neurol 62(2): 121-7.

Bohlega, S., K. Tanji, et al. (1996). Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. Neurology 46(5): 1329-34.

Brady, R. O. and R. Schiffmann (2000). Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. Jama 284(21): 2771-5.

Brenner, M., A. B. Johnson, et al. (2001). Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. Nat Genet 27(1): 117-20.

Busanello, E. N., C. M. Viegas, et al. (2010). In vitro evidence that phytanic acid compromises Na(+),K(+)-ATPase activity and the electron flow through the respiratory chain in brain cortex from young rats. Brain Res 1352: 231-8.

de Koning, T. J., B. T. Poll-The, et al. (1999). Continuing education in neurometabolic disorders--serine deficiency disorders. Neuropediatrics 30(1): 1-4.

De Praeter, C. M., G. J. Gerwig, et al. (2000). A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. Am J Hum Genet 66(6): 1744-56.

Di Rocco, M., R. Barone, et al. (2000). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: the Italian experience. J Inherit Metab Dis 23(4): 391-5.

DiMauro, S. (1999). Mitochondrial encephalomyopathies: back to Mendelian genetics. Ann Neurol 45(6): 693-4.

DiMauro, S. and A. L. Andreu (2000). Mutations in mtDNA: are we scraping the bottom of the barrel? Brain Pathol 10(3): 431-41.

DiMauro, S. and E. Bonilla (1997). Mitochondrial encephalomyopathies. The molecular and genetic basis of neurological disease. P. S. Rosemberg RN, Di Mauro S, Barchi RL. Boston, Butterworth-Heinemann: 201-235.

DiMauro, S., E. Bonilla, et al. (1999). Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy? J Child Neurol 14 Suppl 1: S23-35.

Garbern, J., F. Cambi, et al. (1999). The molecular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher disease. Arch Neurol 56(10): 1210-4.
Gardiner, R. M. (2000). The molecular genetic basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci 21(3 Suppl): S15-9.
Gartner, J. (2000). Disorders related to peroxisomal membranes. J Inherit Metab Dis 23(3): 264-72.
Gartner, J., A. Braun, et al. (1998). Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. Neuropediatrics 29(1): 3-13.
Grunewald, S. and G. Matthijs (2000). Congenital disorders of glycosylation (CDG): a rapidly expanding group of neurometabolic disorders. Neuropediatrics 31(2): 57-9.
Herva, R., J. Tyynela, et al. (2000). Northern epilepsy: a novel form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain Pathol 10(2): 215-22.
Hirano, M. and T. H. Vu (2000). Defects of intergenomic communication: where do we stand? Brain Pathol 10(3): 451-61.
Hofmann, S. L., A. K. Das, et al. (1999). Genotype-phenotype correlations in neuronal ceroid lipofuscinosis due to palmitoyl-protein thioesterase deficiency. Mol Genet Metab 66(4): 234-9.
Holt, I. J., Harding, A. E., & Morgan-Hughes, J. A. (1988). Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature, 331(6158), 717-719.
Inoue, K., H. Osaka, et al. (1999). Proteolipid protein gene duplications causing Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular mechanism and phenotypic manifestations. Ann Neurol 45(5): 624-32.
Jaeken, J. and P. Casaer (1997). Carbohydrate-deficient glycoconjugate (CDG) syndromes: a new chapter of neuropaediatrics. Eur J Paediatr Neurol 1(2-3): 61-6.
Kaukonen, J., J. K. Juselius, et al. (2000). Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. Science 289(5480): 782-5.
Kaul, R., G. P. Gao, et al. (1994). Canavan disease: mutations among Jewish and non-Jewish patients. Am J Hum Genet 55(1): 34-41.
Kemp, S., H. M. Wei, et al. (1998). Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Med 4(11): 1261-8.
Leegwater, P. A., G. Vermeulen, et al. (2001). Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. Nat Genet 29(4): 383-8.
Leegwater, P. A., B. Q. Yuan, et al. (2001). Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. Am J Hum Genet 68(4): 831-8.
Lissens, W., L. De Meirleir, et al. (2000). Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Hum Mutat 15(3): 209-19.
Mancini, G. M., A. C. Havelaar, et al. (2000). Lysosomal transport disorders. J Inherit Metab Dis 23(3): 278-92.
Mc Cabe, E. R. B., B. A. Fine, et al. (1996). Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Jama 275(7): 548-53.
Millat, G., C. Marcais, et al. (1999). Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. Am J Hum Genet 65(5): 1321-9.
Minassian, B. A., L. Ianzano, et al. (2000). Mutation spectrum and predicted function of laforin in Lafora's progressive myoclonus epilepsy. Neurology 55(3): 341-6.
Moser, H. W., L. Bezman, et al. (2000). Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy: prognosis based upon age and MRI abnormality and plans for placebo-controlled trials. J Inherit Metab Dis 23(3): 273-7.
Netik, A., S. Forss-Petter, et al. (1999). Adrenoleukodystrophy-related protein can compensate functionally for adrenoleukodystrophy protein deficiency (X-ALD): implications for therapy. Hum Mol Genet 8(5): 907-13.
Neufeld, E. B., M. Wastney, et al. (1999). The Niemann-Pick C1 protein resides in a vesicular compartment linked to retrograde transport of multiple lysosomal cargo. J Biol Chem 274(14): 9627-35.
Nishino, I., J. Fu, et al. (2000). Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature 406(6798): 906-10.
Nishino, I., A. Spinazzola, et al. (1999). Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. Science 283(5402): 689-92.
Papadopoulou, L. C., C. M. Sue, et al. (1999). Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. Nat Genet 23(3): 333-7.
Parfait, B., D. Chretien, et al. (2000). Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. Hum Genet 106(2): 236-43.
Patterson, M. C. (1999). Screening for prelysosomal disorders: carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. J Child Neurol 14 Suppl 1: S16-22.
Regis, S., S. Grossi, et al. (2005). Diagnosis of Pelizaeus-Merzbacher disease: detection of proteolipid protein gene copy number by real-time PCR. Neurogenetics 6(2): 73-8.
Robinson, R. O., A. H. Fensom, et al. (1997). Salla disease--rare or underdiagnosed? Dev Med Child Neurol 39(3): 153-7.
Schuelke, M., J. Smeitink, et al. (1999). Mutant NDUFV1 subunit of mitochondrial complex I causes leukodystrophy and myoclonic epilepsy. Nat Genet 21(3): 260-1.
Servidei, S. (2000). Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. Neuromuscul Disord 10(7): X-XV.
Sleat, D. E., R. M. Gin, et al. (1999). Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. Am J Hum Genet 64(6): 1511-23.
Sonninen, P., T. Autti, et al. (1999). Brain involvement in Salla disease. AJNR Am J Neuroradiol 20(3): 433-43.
Sue, C. M. and E. A. Schon (2000). Mitochondrial respiratory chain diseases and mutations in nuclear DNA: a promising start? Brain Pathol 10(3): 442-50.
Triepels, R. H., L. P. van den Heuvel, et al. (1999). Leigh syndrome associated with a mutation in the NDUFS7 (PSST) nuclear encoded subunit of complex I. Ann Neurol 45(6): 787-90.
Tyynela, J. and J. Suopanki (2000). Biochemical aspects of neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci 21(3 Suppl): S21-5.
Uhlenberg, B., M. Schuelke, et al. (2004). Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. Am J Hum Genet 75(2): 251-60.
Valnot, I., J. C. von Kleist-Retzow, et al. (2000). A mutation in the human heme A:farnesyltransferase gene (COX10) causes cytochrome c oxidase deficiency. Hum Mol Genet 9(8): 1245-9.
van der Knaap, M. S. (2001). Magnetic resonance in childhood white-matter disorders. Dev Med Child Neurol 43(10): 705-12.
van der Knaap, M. S., S. Naidu, et al. (2002). New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. AJNR Am J Neuroradiol 23(9): 1466-74.
van der Knaap, M. S. and J. Valk (2005). Magnetic resonance of myelination, and myelin disorders. Berlin, Springer.
van der Knaap, M. S., N. M. Verhoeven, et al. (2000). Mental

retardation and behavioral problems as presenting signs of a creatine synthesis defect. Ann Neurol 47(4): 540-3.
Vanier, M. T., C. Rodriguez-Lafrasse, et al. (1991). Type C Niemann-Pick disease: biochemical aspects and phenotypic heterogeneity. Dev Neurosci 13(4-5): 307-14.
Wallace, D. C., Singh, G., Lott, M. T., et al. (1988). Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science, 242(4884), 1427-1430.
Wolf, N. I., I. Harting, et al. (2005). Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. Neurology 64(8): 1461-4.
Zara, F., R. Biancheri, et al. (2006). Deficiency of hyccin, a newly identified membrane protein, causes hypomyelination and congenital cataract. Nat Genet 38(10): 1111-3.
Zeviani, M., P. Corona, et al. (1999). Nuclear gene defects in mitochondrial disorders. Ital J Neurol Sci 20(6): 401-8.

Testi di riferimento

Cervós-Navarro, J., & Urich, H. (1995). Metabolic and degenerative diseases of the central nervous system: pathology, biochemistry, and genetics. San Diego, CA: Academic Press.
Reeve, A. K., Simcox, E. M., Duchen, M. R., & Turnbull, D. M. (Eds.). (2016). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders (2 ed.). N. Y.: Springer, xi, 380 p.
Saudubray, J.-M., Baumgartner, M. R., & Walter, J. (Eds.). (2016). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment (6 ed.). In. Berlin, Heidelberg: Springer, xxxi, 658 p.
Schapira, A. H. V., & DiMauro, S. (Eds.). (2002). Mitochondrial disorders in neurology 2 (Rev. ed.). In Blue books of practical neurology ; 26. Boston: Butterworth-Heinemann, xv, 304 p.

Capitolo 48

Malformazioni del SNC ed encefalopatie congenite

MALFORMAZIONI ED ALTRE ANOMALIE DI SVILUPPO DEL SNC

E. Fulcheri

Il SNC si forma, nella sua struttura sommaria e basilare, nel corso dell'organogenesi, vale a dire durante la fase embrionaria del primo trimestre gestazionale. I successivi processi istogenetici e maturativi continuano negli altri due trimestri ed anche dopo la nascita, evidenziando in questo modo come non esista una linea di demarcazione netta tra la vita fetale e la vita neonatale, da considerarsi quale *unicum* nel processo di maturazione e di differenziazione che si conclude in tempi successivi.

A tale proposto, basti pensare che la proliferazione e migrazione neuronale si sviluppano fino alla 3-4° settimana, ma la differenziazione neuronale prosegue dalla 5° settimana gestazionale fino ai 4 anni di vita e la mielinizzazione si conclude parzialmente solo all'epoca della pubertà.

Per quanto riguarda la vita embrionale e fetale, lo sviluppo del SNC rappresenta un processo continuo all'interno del quale, scolasticamente, vengono identificati quattro periodi: la neurulazione (3°-4° settimana), il periodo della formazione delle vescicole cerebrali (4°-7° settimana), la corticogenesi (8°-16° settimana) e la maturazione dopo la 16° settimana.

Differenti tipi di anomalie fanno seguito a disturbi che intervengono dall'inizio del periodo embrionale fino alla fine del periodo fetale (dopo il 5° mese): malformazioni e difetti di sviluppo di campo anatomico, successivamente deformazioni, disgregazioni, associazioni o quadri di anomalie multiple e sindromi cliniche.

In base alle conoscenze di embriologia e di fenogenesi, in molte di esse è possibile stabilire il momento entro cui il fattore patogeno dovrebbe essere intervenuto. Il punto di determinazione teratogenico è di estrema importanza non solo per determinate l'incidenza delle cause, ma anche per poterle monitorare e prevenire.

Occorre sottolineare come molte delle principali lesioni siano compatibili con la vita mentre altre, meno frequenti, siano del tutto incompatibili, e la loro conoscenza ed il loro studio siano necessariamente limitati alla medicina prenatale o neonatale.

È indubbio dunque che l'attività del medico consista principalmente nel poter prevenire le malformazioni e le lesioni congenite del SNC, ma la conoscenza di esse diventa essenziale per poter:

- impostare precoci trattamenti che possano modulare lo strutturarsi del danno, o per lo meno riducano i fenomeni evolutivi ad esso connessi, incluse le possibili complicanze;
- impostare precoci interventi chirurgici ricostruttivi o palliativi;
- esprimere motivati e fondati pareri sul decorso dello sviluppo fetale e sulla possibilità di vita e sulla sua qualità, anche a fronte di decisioni gravi (ad es. un'eventuale IVG, interruzione volontaria della gravidanza).
- evitare di sovrastimare lesioni e danni specie quando questi siano reperto occasionale nell'ambito di quadri plurimalformativi o sindromici.

Eziopatogenesi

Le malformazioni del SNC possono essere riferite sia a cause genetiche, sia ad una notevole varietà di fattori esogeni (Tab. 1) Le cause genetiche comprendono le anomalie cromosomiche e le mutazioni genetiche. I fattori esogeni considerati teratogeni sono innumerevoli, e comprendono le infezioni materne, le radiazioni ionizzanti (National Research Council, 2006), molti

Tabella 1. Eziologia e frequenza delle malformazioni del SNC osservate durante il 1° anno di vita.

Cause sospettate	*%*
Genetiche	
• Malattie genetiche autosomiche	15-20
• Citogenetiche (anomalie cromosomiche)	5
Sconosciute	
• Poligeniche • Multifattoriali (interazioni genetico-ambientali) • Interazioni sinergiche di teratogeni	65
Ambientali	
• Condizioni materne: diabete; endocrinopatie; deficit nutrizionali, digiuno; dipendenza da sostanze d'abuso	4
• Infezioni materne: rosolia, toxoplasmosi, sifilide, herpes, citomegalovirus, varicella, encefalite equina venezuelana, parvovirus B19, Zika virus.	3
• Cause meccaniche (deformazioni): abnorme costrizione del cordone ombelicale, disparità fra dimensioni dell'utero e dei suoi contenuti	1-2
• Esposizione preconcezionale a sostanze chimiche, farmaci, radiazioni, ipertermia (ad esclusione di mutageni ed agenti infettivi)	<1

(modificata da Brent e Beckmann, 1990)

agenti chimici (tossici, farmaci, alcol, etc.) e le malattie materne, specie quelle dismetaboliche congenite ed il diabete mellito (Brent e Beckman, 1990; Brent, 2004).

Importanti campagne di prevenzione, ad esempio dei danni da alcolismo, sono state da tempo condotte nei paesi più civilizzati con eccellenti risultati, mentre per altri agenti le relativamente scarse conoscenze sui meccanismi di tossicità e prevenzione non hanno ancora portato ad una piena presa di coscienza.

Accanto all'identificazione di cause genetiche di varie malformazioni del SNC, per altre è probabile un'origine multifattoriale, sia come predisposizione genetica che possa facilitare l'espressione di un danno a fronte di stati carenziali o tossici, o viceversa, che fattori esogeni possano esasperare tale predisposizione fino a causare un'espressione fenotipica di malattia.

Resta da considerare che le malformazioni e le anomalie più gravi si determinano in epoche estremamente precoci di sviluppo, allorquando la donna prende conoscenza dello stato di gravidanza e non ha ancora potuto attuare alcuna forma di prevenzione o posto in atto meccanismi e comportamenti protettivi. Ne deriva che la prevenzione più efficace è quella attuata in epoca preconcezionale.

A seconda dello stadio di sviluppo del sistema nervoso si osservano malformazioni, displasie, difetti di sviluppo e migrazione o deformità, le cui caratteristiche indicano il momento in cui si è determinato il danno.

Questo sistema risulta molto utile per diagnosticare correttamente la lesione, ma ancor più, per poter risalire anamnesticamente al periodo in cui si era verificata, e conseguentemente alle condizioni ambientali ed allo stato di salute della madre di quel momento.

Tale lavoro è di estrema importanza ai fini della "consulenza sulla patologia della riproduzione umana" che, affiancandosi alla "consulenza genetica", sembra essere oggi l'unico sistema per seguire la coppia nelle gravidanze future e stabilire il rischio malformativo connesso ad ulteriori gravidanze.

Classificazione

La classificazione dei disturbi dello sviluppo del SNC è da sempre un argomento estremamente complesso e molto controverso, dato l'elevato numero delle forme malformative o displastiche finora descritte e la loro varietà ed eterogeneità eziologica e patogenetica.

Dopo la distinzione di tre categorie generali di disturbi, cioè anomalie della citogenesi, dell'organogenesi e dell'istogenesi (peraltro non mutuamente esclusive, DeMyer, 1971), la difficoltà ad accordare la crescente mole di conoscenze genetiche e molecolari con quelle morfologiche ha spinto a proporre altre classificazioni, fra cui una pragmatica, basata sugli aspetti morfologici di ogni malformazione ed il momento temporale in cui essa si manifesta durante lo sviluppo del SNC (van der Knaap, 1988).

Successivamente, però, è prevalso il criterio eziologico genetico-molecolare (Tortori-Donati et al., 2005), peraltro non privo di problematiche, poiché molti geni agiscono sequenzialmente in serie, e più geni possono essere coattivati simultaneamente sovrapponendo le loro espressioni; inoltre, alcuni geni si esprimono precocemente e poi tornano dormienti, per riesprimersi in tempi successivi per altri scopi, mentre altri, che inizialmente regolano il differenziamento cellulare e successivamente continuano ad esprimersi nella vita adulta per mantenere la sopravvivenza e l'integrità di particolari classi neuronali.

Per tale motivo, la classificazione è stata successivamente integrata con la valorizzazione dei complessi *pattern* di espressione genetica correlati alle tappe ed ai gradienti di sviluppo del nevrasse embrionale nei suoi tre assi di accrescimento, verticale, longitudinale ed orizzontale (Sarnat e Sarnat, 2008), o limitatamente a parti di esso (Barkovich et al., 2012).

Poiché l'impostazione basata su *pattern* genetici e gradienti è troppo complessa ed inadatta a scopo didattico, le principali malformazioni del SNC saranno trattate in funzione delle sedi anatomiche e dei sistemi funzionali colpiti, valorizzando il momento evolutivo in cui ciascun difetto di sviluppo si viene a determinare (Tab. 2).

Tabella 2. Inquadramento dei difetti di sviluppo del SNC.

A. Anomalie della citogenesi	**B. Anomalie dell'istogenesi**
Mutazioni genetiche • Malattie metaboliche genetiche *Aberrazioni cromosomiche* • Delezioni • Trisomie (9, 13, 18, 21) • Alterazioni degli organuli citoplasmatici • Sindromi malformative del SNC senza anomalie cromosomiche • Sindromi malformative estranee al SNC	*Sindromi neurocutanee o facomatosi* • Neurofibromatosi • Sclerosi tuberosa • Angiomatosi (encefalo-trigeminale, cerebello-retinica) • Sindrome di Proteo • Facomatosi pigmentarie
C. Anomalie dell'organogenesi	
Difetti di chiusura del tubo neurale e displasie della linea mediana (disrafie) • Anencefalia, acrania • Craniorachischisi, cranio bifido e encefalocele – Sindrome di Meckel • Iniencefalia • Malformazioni aqueduttali • Difetti del canale centrale midollare – Siringomielia, siringobulbia, Idromielia • Difetti vertebro-meningo-midollari – Spina bifida – Meningocele, meningomielocele, mielomeningocistocele, diatematomielia, doplomielia – Sindromi di Chiari e di Dandy-Walker *Difetti di diverticolazione* • Gruppo oloprosencefalia (alobare, semilobare, lobare, aplasia olfattoria)	*Difetti di formazione delle commissure e strutture della linea mediana* • Agenesia del corpo calloso – Sindrome di Aicardi • Agenesia e displasia del setto pellucido – Displasia ottico-settale – Sindrome di Morsier *Difetti e malformazioni ostruttive*: idrocefalo *Difetti e malformazioni cerebellari e troncoencefaliche* • Agenesia cerebellare • Aplasia del verme • Rombencefalosinapsi • Ipoplasia ponto-neocerebellare • Aplasia dei granuli • Eterotopia cerebellare • Eterotopia olivare • Displasia olivare-dentata
Difetti e malformazioni dello sviluppo corticale I. *Abnorme proliferazione o apoptosi neuronale e gliale* • Microcefalia congenita grave • Megalencefalia • Disgenesia corticale con proliferazione cellulare abnorme senza neoplasia • Disgenesia corticale con proliferazione cellulare abnorme con neoplasia II. *Abnorme migrazione neuronale* • Anormalità neuroependimali: eterotopie laminari e nodulari • Migrazione transmantello abnorme e generalizzata – spettro della lissencefalia-pachigiria, s. di Miller-Dieker • Migrazione transmantello abnorme, tardiva e localizzata, radiale o tangenziale • Migrazione terminale abnorme e difetti della membrana limitante piale – malformazioni *cobblestone*	III. *Abnorme sviluppo postmigrazionale* • Polimicrogiria • Schizencefalia • Disgenesie corticali secondarie ad errori congeniti del metabolismo – mitocondrali – perossisomali • Dispasie corticali focali o FCD (senza neuroni dismorfici, FCD I-III) • Microcefalia da sviluppo postmigrazionale IV. *Difetti di sviluppo secondari* • Poroencefalia e idranencefalia • Emiatrofia cerebrale • Sclerosi lobare • Stato marmorato e placche fibromieliniche • Lesioni corticali minime o diffuse
(Integrata fra Prayson, 2008 e Barkovich, 2012)	

ANOMALIE DELLA CITOGENESI

Comprendono tutte le mutazioni genetiche, le aberrazioni cromosomiche e le alterazioni degli organuli citoplasmatici.

Mutazioni genetiche – Causano disturbi del metabolismo (aminoacidopatie, mucopolisaccaridosi, lipidosi, etc.) le leucodistrofie e le degenerazioni neuronali assoniche.

Aberrazioni cromosomiche – Sono responsabili dei quadri più comuni ed a più alta incidenza, e dipendono da delezioni (per esempio cromosoma 5 e 18) o trisomie, quali la trisomia 13 (*sindrome di Patau*), 18 (*sindrome di Edward*) e 21 (*sindrome di Down*); que-

ste ultime possono essere facilmente diagnosticate in epoca prenatale con l'esame del cariotipo su liquido amniotico o villi coriali. Va comunque precisato che il quadro fenotipico contemplato da una data aberrazione cromosomica non è prevedibile, potendo sensibilmente variare per completezza e gravità.

Nella trisomia 2, in particolare, il quadro fenotipico può presentarsi con espressività differente da soggetto a soggetto, e, nello stesso soggetto, con anomalie appena accennate alla nascita che si sviluppano e rendono clinicamente manifeste solo successivamente, nel corso dell'accrescimento fino alla pubertà.

Prescindendo dalla gravità del quadro espressivo, le aberrazioni cromosomiche si possono associare ad altre malformazioni (ad esempio la trisomia 21 con le cardiopatie congenite, etc.). I difetti, in questo caso, oltre a rientrare in quadri polimalformativi gravi, richiedono un preciso inquadramento anatomo-patologico (per i nati morti o per le morti in età pediatrica) o clinico (per i nati vivi) al fine di poter effettuare una corretta consulenza sul rischio per gravidanze future.

Alterazioni degli organuli citoplasmatici – Comprendono le mitocondriopatie e i disturbi dei perossisomi (v. oltre, v. 2° Vol., Cap. 48, Malattie metaboliche genetiche, pag…)

Sindromi malformative del SNC senza anomalie cromosomiche – Possono essere autosomiche o secondarie a danni tossici prenatali che determinano alterazioni precoci dei sistemi di sviluppo, e si manifestano con ritardo mentale.

Sindromi malformative estranee al SNC – Incidono sullo sviluppo o sulla funzione del SNC in maniera indiretta.

ANOMALIE DELL'ISTOGENESI

Costituiscono un gruppo relativamente omogeneo di alterazioni che si manifestano con sindromi neurocutanee (sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, angiomatosi encefalo-trigeminale, etc.), neoplasie e disturbi della bi della migrazione.

La complessità fenomenologica e clinica di questi quadri ne ha motivato una trattazioni separata (v. oltre, "Sindromi neurocutanee o facomatosi").

ANOMALIE DELL'ORGANOGENESI

Si manifestano nei primi 60 giorni di sviluppo embrionale, sono molteplici e possono essere raggruppati per campi, cioè settori anatomici danneggiati.

Il concetto di *campo formativo* si riferisce a territori anatomici contigui o anche assai lontani e differenti fra loro. L'alterato sviluppo di tali campi porta a varie classi di difetti (Tab. 2 C), la cui descrizione è oggetto delle parti che seguono.

DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE E DISPLASIE DELLA LINEA MEDIANA (DISRAFIE)

Consistono in difetti di chiusura del polo rostrale o caudale del tubo neurale che si manifestano entro il primo mese di gestazione. In talia, la prevalenza dei difetti del tubo neurale è circa 6:10.000 (nati vivi, nati morti ed IVG), rappresentati per il 50% da casi di spina bifida, per il 40% da anencefalie e il restante 10% da encefalocele.

Aspetti embriologici

Il SNC compare all'inizio della 3° settimana concezionale come placca neurale, ispessimento ectodermico sul dorso dell'embrione.

Per comprendere le varie tappe dello sviluppo del SNC e la progressiva formazione delle varie strutture anatomiche nervose, occorre premettere una schematica suddivisione dei periodi durante i quali progressivamente le cellule maturano, si spostano e di organizzano: 1) neurulazione, dalla 3° alla 4° settimana; 2) formazione delle vescicole cerebrali, dalla 4° alla 7° settimana; 3) corticogenesi, dalla 8° alla 16° settimana e 4) maturazione (dalla 16° settimana in poi).

Neurulazione (3°-4° settimana) – Definisce il processo di trasformazione della placca neuroectodermica nel tubo neurale. In una prima fase si assiste all'ispessimento del neuroepitelio in multistrato con frequenti mitosi. Il complesso meccanismo della neurolazione non è ancora ben conosciuto. Tuttavia, si sa con certezza che fattori intrinseci quali l'allungamento delle cellule neuro epiteliali, il rimodellamento ed il riarrangiamento (parzialmente indotti dalle caratteristiche del citoscheletro ed in particolare dai microtubuli) come pure i cicli di replicazione cellulare interagiscono con fattori estrinseci; entrambi garantiscono un armonico e coordinato movimento morfogenetico.

Successivamente i margini laterali della placca neurale si sollevano per formare le pieghe neurali e queste, a loro volta, nel corso dello sviluppo si innalzano progressivamente fino a quando i margini, ripiegandosi verso la linea mediana, si fondono originando il tubo neurale. La fusione inizia dal polo rostrale e procede verso il polo caudale; tuttavia, le due estremità ritardano nel fondersi, costituendo in tal modo due aperture o neuropori, rispettivamente rostrale e caudale, in comunicazione con il sacco amniotico.

Il neuropolo craniale si chiude definitivamente quando l'embrione è allo stadio di 18-20 somiti, vale a

dire al 24° giorno dopo il concepimento; il neuroporo caudale poco dopo (26° giorno). In questa fase, il tubo neurale appoggia sui somiti che, allineati lungo la notocorda, formano la struttura portante dell'embrione e nel contempo costituiscono le unità elementari e primordiali delle formazioni mesenchimali deputate alla costituzione della struttura metamerica del soma.

Completata la chiusura dei neuropori craniale e caudale, le componenti mesenchimali iniziano ad avvolgere progressivamente il tubo neurale, strutturandosi in modo da formare il canale neurale e vascolarizzarlo. Estremamente interessante è dunque la formazione e la conseguente chiusura del polo caudale.

Formatosi il tubo neurale, la parete è costituita da cellule neuroepiteliali che si estendono per tutto lo spessore della parete stesse formano un epitelio pseudostratificato spesso. A chiusura del tubo neurale completata, le cellule neuroepiteliali incominciano a dare origine ad un altro tipo cellulare più specializzato costituito da neuroblasti. Questi formano lo strato mantellare, zona che circonda lo strato neuroepiteliale e darà origine alla sostanza grigia del midollo spinale.

Lo strato più esterno del midolo spinale è lo strato marginale, che contiene assoni che provengono dai neuroblasti dello strato mantellare destinati a mielinizzarsi e formare la sostanza bianca del midollo spinale.

A seguito di una continua proliferazione di cellule dello strato mantellare, le due pareti laterali del tubo neurale presentano due ispessimenti, uno ventrale verso i corpi vertebrali, l'altro dorsale, verso i processi laterali e spinosi delle vertebre.

I due ispessimenti ventrali, o lamine basali, contengono i neuroni delle corna ventrali e formano le aree motorie del midollo spinale, mentre i due ispessimenti dorsali, o lamine alari, formano le aree sensitive.

Un solco longitudinale, o solco limitante, segna il confine tra le due lamine; al centro si trova il canale dell'ependima e dorsalmente, a separare le lamine alari di destra e di sinistra, si struttura la lamina del tetto, mentre ventralmente, a separare la lamina basale di destra e di sinistra, si struttura la lamina del pavimento. Entrambe questa lamine sono prive di neuroblasti e servono esclusivamente quali strutture di passaggio per le fibre nervose che passano da un lato all'altro.

Da queste osservazioni sintetiche sullo sviluppo del SNC emerge chiaramente come le strutture mesenchimali che racchiuderanno il tubo neurale lungo tutto il corpo (nel canale vertebrale del soggetto adulto) si formano in seguito alla presenza del SNC e quindi sono ad esso collegate e vincolate.

Lo stesso accade per il prosencefalo e l'encefalo, che determinano ed inducono la formazione di strutture di chiusura e protezione (la scatola cranica nel feto per ossificazione diretta membranosa).

Ogni difetto o agenesia del tubo neurale, quindi, comporta danni e arresti di sviluppo più o meno estesi delle strutture secondarie di contenimento quale conseguenza esterna non di rado più appariscente o eclatante.

Un esempio è dato dalla anencefalia ove il neurocranio e la volta cranica in particolare non si formano a seguito della mancata formazione o dell'iposviluppo del prosencefalo; ed ancora la spina bifida quale difetto minore della incompleta chiusura del canale neurale.

Formazione delle vescicole cerebrali (4°-7° settimana) – Inizia con l'allargamento della porzione craniale del tubo neurale, che successivamente sviluppa tre dilatazioni sacculari o vescicole cerebrali primarie.

La prima è denominata prosencefalo, la seconda mesencefalo e la terza, posteriore, rombencefalo.

Le tre dilatazioni danno luogo, incurvandosi, a due flessure, l'una nel mesencefalo e la seconda alla giunzione con il midollo spinale.

Alla 5° settimana di vita embrionaria il prosencefalo risulta costituito da due parti: 1) il telencefalo, formato da una porzione mediana e da due estroflessioni sacculari laterali che corrispondono agli emisferi cerebrali primitivi e 2) il diencefalo, caratterizzato dall'estroflessione delle vescicole ottiche.

La seconda vescicola, o mesencefalo, svilupperà il tetto, il tegmento mesencefalico e le aree di passaggio mesencefalo-diencefaliche, mentre la terza, il romboencefalo, evolve in una porzione rostrale, o metencefalo, che svilupperà il ponte ed il cervelletto, ed in una caudale, o mielencefalo, separata dalla prima dalla flessura pontina, che darà origine al bulbo; contemporaneamente si sviluppa il midollo spinale a cui il bulbo è connesso, in corrispondenza del quarto paio di somiti e dell'eminenza caudata.

Corticogenesi e maturazione (inizio 8° e 16° settimana) – Sono processi tardivi che si completano più lentamente dei precedenti, specie l'ultimo. Le varie tappe di sviluppo del SNC sono schematizzate nella Tab. 3.

Anencefalia

Definisce la mancanza del cervello e del cervelletto (*oloanencefalia*) o del solo cervello con persistenza del cervelletto in continuità con parte del mesencefalo, il ponte, il bulbo ed il midollo spinale (*meroanencefalia*). Se ne deduce che la prima, oloanencefalia, è conseguenza di un danno completo di tutta l'estremità rostrale del tubo neurale, comprendente sia il prosencefalo che il mesen-

Tabella 3. Tappe ontogenetiche di sviluppo del SNC e delle sue cavità.

Divisioni	Cavità	Sottodivisioni	Strutture principali
Prosencefalo	Ventricolo laterale	Telencefalo	Corteccia cerebrale Gangli della base Sistema limbico
	Terzo ventricolo	Diencefalo	Talamo Ipotalamo
Mesencefalo	Acquedotto cerebrale	Mesencefalo	Tetto Tegmento
Romboencefalo	Quarto ventricolo	Metencefalo	Ponte Cervelletto
		Mielencefalo	Bulbo
Tubo neurale	Canale ependimale	Midollo spinale	Midollo spinale

cefalo ed il romboencefalo, mentre la seconda, meroanencefalia, è causata da un danno al solo prosencefalo e parte del mesencefalo, con risparmio del prosencefalo.

Il danno primario consiste nel mancato sviluppo degli emisferi che precocemente vanno in contro a grave atrofia e distruzione (motivo per cui, alla lettera, il termine di anencefalia non sarebbe corretto).

Il mancato sviluppo cerebrale determina l'assenza del rivestimento mesenchimale denso che originerà le ossa del cranio, il periostio e i tessuti epicranici (muscoli e cute), la cui assenza più o meno completa, o *acrania*, può anche dipendere da mutazioni di *HHAT* (1q32.2, *Hedgehog AcylTransferase*) o da bande fibrose amniotiche.

La massa cerebrale è sostituita da una massa "cerebro-vasculosa" nella quale in effetti la componente nervosa è rappresentata solo dalle strutture rudimentali dei nervi cranici, dai plessi corioidei e da piccoli cumuli di glia, mentre per la maggior parte è costituita da vasi e da membrane simil-piali addensate e conglomerate.

La fragilità e propensione al danno delle strutture esposte contribuiscono alla deposizione di fibrina e alle reazioni cicatriziali, determinando un aspetto generale e una *facies* del feto tioici: bulbi oculari prominenti, macroglossia, ipertelorismo e proiezione in avanti del massiccio facciale che la mancanza del cranio fa apparire prominente e particolarmente pronunciato.

Anche il cingolo superiore assume una caratteristica postura "atletica" con masse muscolari molto segnate, specie nei deltoidi.

Diagnosi – La diagnosi prenatale si basa sia sui reperti ecografici sia, ancor più precocemente sulla rilevazione all'amniocentesi di alti livelli di α-feto proteina.

Cranioschisi ed encefalocele

La chiusura incompleta delle ossa della volta cranica può limitarsi a zone limitate del cranio in diverse sedi, ma solitamente prevale sulla linea mediana. A seconda della loro gravità, possono manifestarsi come un semplice difetto dello scalpo, ampi difetti dell'ossificazione della volta e conseguentemente di chiusura delle ossa *(cranio bifido occulto)*, difetto da cui protrudono soltanto le meningi *(meningocele cranico)*, oppure le meningi con parti di cervello *(meningo-encefalocele)* o meningi con parte del sistema ventricolare *(encefalo-cistocele* o *esencefalia)*. Difetti ampi possono portare a quadri di cranio bifido.

La localizzazione occipitale è la più frequente, anche in associazione ad altre anomalie nella sindrome di Meckel; altre localizzazioni, quali quella frontale, parietale, orbitale o nasale sono più rare. I relativi deficit neuronali corrispondono alla zona interessata, e possono essere assenti, o anche combinarsi con altre malformazioni cerebrali.

Sindrome di Meckel – È una rara malattia autosomica recessiva monogenica causata da mutazioni su tre loci (*MKS1*, 17q; *MKS2*, 11q e *MKS3*, 8q), caratterizzata dall'associazione fra cisti renali (malformazione necessaria per la diagnosi) ed altre variabili malformazioni: anomalie dello sviluppo del SNC (di solito encefalocele occipitale), displasia e cisti dei dotti epatici, polidattilia, palatoschisi, anoftalmia o microftalmia, atresia dell'uretra e malformazioni del cuore e dei genitali.

La prevalenza della sindrome di Meckel (che comporta morte intrauterina o neonatale) è pari a 0,7-7,5:100.000 nati vivi, tranne in Finlandia, ove è più alta (1:9.000). La fibrosi epatica e l'encefalocele occipitale o un'altra malformazione del SNC (ad es. malformazione di Dandy-Walker) costituiscono criteri diagnostici minimi.

La diagnosi è posta più comunemente quando si osservano malformazioni associate a difetti del tubo neurale, dimostrabili in gravidanza dai reperti ecografici di una cisti intracranica anecogena e/o un difetto del cranio alla fine del primo trimestre eventualmente in associazione a reni abnormemente grandi e da alti livelli di α-feto proteina amniotica correlati all'encefalocele.

La consulenza genetica è utile nell'informare i genitori su un rischio di ricorrenza della malformazione nelle future gravidanze pari al 25%.

Iniencefalia

È un raro difetto del tubo neurale (incidenza 1:1.000-100.000 nati vivi) caratterizzata o dall'associazione tra difetti ossei cranio-cervicali (difetto dell'osso occipitale, retroflessione fetale della testa, assenza totale o parziale delle vertebre cervico-toraciche e del collo, spina bifida e/o anencefalia e malformazioni dell'apparato gastrointestinale (onfalocele) e del sistema cardiovascolare, a prognosi sfavorevole.

Malformazioni aquedottali

Sono rappresentate da atresie o stenosi dell'acquedotto del III ventricolo (di Silvio), biforcazioni, setti ostruenti, gliosi e lesioni acquisite distruttive.

Difetti del canale centrale midollare

Sono costituiti da dilatazioni congenite del canale centrale di varia gravità, dall'idromielia alla siringomielia e siringobulbia, che si manifestano come cavitazioni tubulari centromidollari (specie cervicali) o del bulbo, contenenti liquor, spesso multiple, di morfologia irregolare e a tendenza espansiva. Possono associarsi ad altre malformazioni (mielomeningocele, sindrome di Chiari) e tumori intramidollari (ependimomi).

Difetti vertebro-meningo-midollari

Costituiscono complessivamente il difetto malformativo disrafico più frequente.

Spina bifida o rachischisi – Definisce la mancata saldatura degli archi vertebrali posteriori di due o più vertbre contigue, solitamente riguardante il tratto lombosacrale, con persistenza di una breccia dorsale aperta che nella cosidetta spina bifida "occulta"può essere ricoperta da cute normale, pelosità o seno dermico, oppure da un sottile e fragile rivestimento membranoso nelle forme più gravi, ove la rachischisi è molto ampia e si associa ad erniazioni più o meno marcate del contenuto intrarachideo attraverso il difetto di ossificazione.

Meningocele e meningomielocele – Definiscono rispettivamente l'erniazione sottocutanea attraverso il difetto vertebrale delle sole meningi (sacco durale), o delle meningi e midollo spinale. Le localizzazioni toraciche si associano spesso con altre malformazioni (idrocefalo, sindrome di Chiari, siringomielia, etc.).

Altre malformazioni rachidee e midollari – Includono il mielomeningocistocele (con dilatazione del canale ependimale), la mieloschisi e la diastematomielia fino alla diplomielia (sepimentazione ossea o vascolare del midollo). Le sindromi disrafiche più complesse di Chiari e di Dandy-Walker sono descritte più oltre.

Difetti di diverticolazione

Aspetti embriologici

Alla 4°-6° settimana di gestazione le strutture anteriori del polo craniale, il mesoderma in particolare, contraggono stretti rapporti di campo formativo con il prosencefalo (processo di "induzione ventrale").

Le strutture mesenchimali anteriori originano le orbite e le ossa che concorrono alla loro formazione, gli zigomi e le ossa nasali.

Il processo di crescita delle strutture nervose porta invece allo sviluppo delle vescicole telencefaliche, olfattorie e otiche.

Gruppo oloprosencefalia

Include anomalie strutturali della faccia (Gr. *prósōpon:* faccia, maschera) e del prosencefalo, che provocano anomalie del viso quali la ciclopia, l'etmocefalia con ipotelorismo, anomalie del naso con narice unica e proboscide, trigonocefalia, difetti mediani con cheilo-gnato palatoschisi.

Le cause sono eterogenee e invocano innanzitutto fattori ereditari (trasmissione autosomica dominante o recessiva) aberrazioni cromosomiche (trisomia 21, delezione 18p- e 13q-) ma anche fattori tossici esogeni ed infezioni virali.

Oloprosencefalia – È la forma più comune e più nota di malformazioni di questo gruppo, con incidenza di 1:10.000 nati vivi e morti.

Viene riscontrata più frequentemente in figli di madri diabetiche, ed è stata osservata in associazione ad infezioni materne quali sifilide, toxoplasmosi e rosolia.

Le forme geneticamente determinate dipendono da cromosomopatie o da difetti monogenici. Tra le prime, la trisomia 13 registra nel 70% dei casi una oloprosencefalia.

Per quanto riguarda l'aspetto esterno rilevabile dall'interessamento della faccia, si osservano diversi gradi di espressione del danno sino a forme nettamente mostruose: alcuni di queste sono molto note ed appariscenti tanto da aver suggerito nei secoli passati alcune figure mitologiche o epiche, fra cui i ciclopi o gli uomini elefante descritti fino nel Rinascimento.

Le forme ed i gradi di espressione delle lesioni, sia a livello somatico che nervoso, sono dunque molteplici possono essere singole o multiple con embricature e sfumature differenti da soggetto a soggetto.

Per tale motivo si rende necessaria una semplificazione classificativa che possa permettere di ricondurre le varie forme a danni precisi di area.

Le anomalie e malformazioni derivate da un danno delle strutture possono riguardare le strutture cefaliche mesenchimali o il telencefalo (Tab. 4).

Oloprosencefalia alobare. È la forma più grave, incompatibile con la vita ed i soggetti affetti possono vivere solo alcuni giorni dopo la nascita. Anche quadri di forte gravità non determinano mai aborto anche nel terzo trimestre. Può essere associata a ciclopia, proboscide, labio-palatoschisi.

Il quadro morfologico è caratterizzato da una ridotta crescita dell'encefalo che assume la forma di un unico telencefalo senza emisferi nè lobatura, con una alterata girazione ed ancora da una unica cavità ventricolare.

Vi è aplasia delle strutture olfattorie ed i nervi dei tratti ottici possono essere assenti o ipoplasici.

La faccia dorsale dell'olosfera è delimitata da un sottile tetto membranoso al di sotto del quale si riconoscono i talami ed i angli basali fusi, lateralmente è presente la formazione ippocampale. Assente è il corpo calloso.

Nella corteccia sono comuni le aree di alterata citoarchitettonica conseguente a disturbi migratori, alterata laminazione o eterotopie neuronali. Di regola le strutture della fossa cranica posteriore e il cervelletto sono risparmiate da ogni alterazione.

Oloprosencefalia semilobare. È una forma meno grave della precedente nella quale comunque sono presenti malformazioni cerebrali e del massiccio facciale, senza coinvolgimento delle strutture oculari

Questa forma è compatibile con la vita e si manifesta con un ritardo mentale medio-grave, disturbi motori con spasticità e frequentemente epilessia.

L'encefalo mostra una parziale separazione dei due emisferi con grado variabile di suddivisione in lobi e di girazione. Si osserva comunemente una fusione della corteccia obitaria e un interessamento delle strutture rinencefaliche e nasali. Costante l'agenesia del corpo calloso. Le alterazioni citoarchitettoniche sono meno gravi rispetto alla forma alobare.

Oloprosencefalia lobare. È una forma di minore gravità, caratterizzata dalla separazione dei due emisferi cerebrali, mantenuti in connessione attraverso le strutture cingolate o la corteccia orbitaria non separata. Coesiste un variabile coinvolgimento delle strutture olfattorie, mentre quelle ottiche sono risparmiate. Il corpo calloso è assente o ipoplasico.

Aplasia olfattoria. Si presenta con frequenti anomalie della corteccia fronto-orbitaria e costante assenza delle strutture olfattorie, vale a dire dei bulbi, dei tratti, del trigono e della sostanza perforata anteriore.

La lesione può essere un reperto occasionale, o rientrare in quadri sindromici quali la sindrome di Kallmann o ancora in associazione all'agenesia del corpo calloso nella displasia ottico-settale.

Difetti di formazione delle commissure e strutture della linea mediana

Coinvolgono sia lo splancnocranio che le strutture facciali. Per quanto riguarda il SNC si manifestano essenzialmente con due condizioni; l'agenesia del corpo calloso e l'agenesia del setto pellucido. L'agenesia del corpo calloso rientra pienamente nei difetti di formazione delle commessure e può presentarsi in forma pure, o come parte di specifici quadri malformativi o ancora essere inclusa in sindromi causate da anomalie cromosomiche o da difetti genetici.

Aspetti embriologici

Nell'adulto, l'emisfero destro e l'emisfero sinistro sono collegati da numerosi fasci di fibre che costituiscono le commessure; queste obbligatoriamente attraversano la linea mediana. In effetti la linea mediana è disegnata precocemente dalla lamina terminale, struttura che si estende in alto con la lamina del tetto del diencefalo e più oltre fino all'ispessimento della ghiandola pineale; ed in basso con il chiasma ottico, l'infundibulo ed infine con il corpo mammillare.

Il fascio di connessione che compare per primo è la commessura anteriore, costituita da fibre che collegano il bulbo olfattivo e le aree cerebrali correlate con quelle del lato opposto. Sempre anteriormente, sebbene più tardivamente nello sviluppo, si forma il chiasma ottico, commessura della porzione rostrale del diencefalo che permette l'incrociamento degli assoni retino-genicolati provenienti dalle metà nasali delle retine. Seconda a comparire è la commessura è

Tabella 4. Alterazioni del gruppo oloprosencefalia.

Strutture cefaliche mesenchimali	Telencefalo
- Orbitarie: ciclopia, microoftalmia - Nasali: cebocefalia, proboscide - Facciali: agnazia - Auricolari: otocefalia - Mediane: labio-palatoschisi - Craniche: trigonocefalia, chiusura prematura della sutura metopica, anomalie delle ossa del basicranio	- Tipo I: con assenza del rinencefalo - Tipo II: con eterotopie cerebrali e cerebellari - Tipo III: con unione degli emisferi e ventricolo unico - Tipo IV: con grande formazione cistica nella fossa cranica anteriore

quella del fornice ippocampale, assieme a quella anteriore, intertalamica, posteriore ed abenulare.

La commessura volumetricamente più importante è costituita dal corpo calloso. Compare alla 10° settimana e collega le le varie aree corticali omotopiche dei due emisferi. Inizialmente esso forma un tenue fascio della lamina terminale, successivamente, in conseguenza del continuo espandersi del neopallio, si estende disponendosi ad arco al di sopra del sottile tetto del diencefalo.

Agenesia del corpo calloso

Molto rara (0,05:100.000), consiste nella totale o parziale mancanza della grande commessura callosale interemisferica, causata da un disturbo primario dello sviluppo (autosomico recessivo legato al cromosoma X o multifattoriale).

I difetti parziali sono per lo più esiti di danno ischemico, specie trombotico, o infiammatorio.

L'incompleto sviluppo del corpo calloso riguarda generalmente lo splenio o il suo terzo posteriore, mentre difetti del ginocchio o della porzione anteriore sono per lo più associati ad alterazioni che si realizzano dopo lo sviluppo e pertanto andrebbero, a rigore, ascritte a patologie degenerative o displastiche e non malformative.

Mentre la forma ed il volume dell'encefalo valutati complessivamente non presentano significative variazioni rispetto alla norma, nelle neuroimmagini ecografiche o RM ed al taglio autoptico dell'encefalo l'agenesia del corpo calloso si associa a dilatazioni dei corni occipitali dei ventricoli laterali. Poiché l'encefalo fetale è molto delicato e scarsamente consistente, la sua estrazione è sempre molto critica e può comportare ampie fratture del corpo calloso che possono simularne un'agenesia. Nel consistente dubbio che l'aspetto sia artefattuale, non è difficile che la lesione sia trascurata o disconosciuta nei riscontri autoptici fetali, e ciò spiega la bassa incidenza di diagnosi quando manchino indicazioni specifiche preliminarmente ottenute mediante neuroimmagini. Nell'agenesia del corpo calloso si riscontra il cosiddetto *fascio di Probst*, fascio di fibre mielinizzate orientate in senso longitudinale probabilmente formato da assoni commessurali che non hanno incrociato la linea mediana e decorrono sul tetto dei ventricoli laterali.

L'agenesia del corpo calloso può rimanere asintomatica, oppure manifestarsi con quadri di differente gravità, quali ritardo di sviluppo, crisi epilettiche, paralisi cerebrali o, ancora, con sindromi da disconnessione emisferica ("split-brain").

Sindrome di Aicardi – È una rara malattia dello sviluppo del SNC a netta prevalenza femminile, caratterizzata dalla triade agenesia del corpo calloso (totale o parziale), tipiche lacune corioretiniche e spasmi in flessione farmacorefrattari (sindrome di West).

Agenesia del setto pellucido

Analogamente ai difetti di formazione del corpo calloso, anche in questo caso si può osservare una gamma di lesioni variabili per topografia ed estensione. Normalmente, nel corso dello sviluppo si formano delle cavità del setto pellucido che, di regola, scompaiono dopo la nascita.

In alcune occasioni, tali cavità possono permanere e di volta in volta essere denominate come agenesia parziale o totale del setto pellucido, ventricolo del setto pellucido, ventricolo di Verga, formazione pseudocistica nello spessore del setto pellucido che, al taglio su sezioni condotte sul piano frontale, appare come bifido e contenente uno pseudoventricolo, peraltro non connesso con il sistema acqueduttale.

L'agenesia del setto pellucido si associa a sindromi più complesse tra le quali principalmente la displasia ottico-settale e la sindrome di Morsier.

Displasia ottico-settale – Si tratta di una rara malformazione della piastra commessurale chiasmatica e ipotalamica, in cui l'agenesia del setto pellucido si associa ad ipoplasia dei nervi ottici, disturbi endocrini (prodotti dalla displasia o da parziale danno dell'ipotalamo) e talvolta ad anche aplasia olfattoria. Clinicamente si esprime con deficit visivi, del sistema motorio e dello sviluppo cognitivo.

Sindrome di Morsier – Comprende l'associazione di displasia ottico-settale, ipoplasia dei nervi ottici, agenesia del setto pellucido e deficit di ormone somatotropo. Clinicamente manifesta nel neonato con ipotonia, spasmi, ipoglicemia ed ittero, disturbi nella vista, ritardi di sviluppo e crisi epilettiche.

Difetti e malformazioni ostruttive

Riguardano essenzialmente i sistemi di comunicazione dei ventricoli tra di loro o del sistema ventricolare con gli spazi subaracnoidei.

Aspetti embriologici

La cavità del tubo neurale non viene mai obliterata in tutte le fasi dello sviluppo e costituisce, a partire dal polo rostrale, i ventricoli laterali (situati negli emisferi cerebrali primitivi, porzioni laterali simmetriche del telencefalo), il terzo ventricolo (situato nel diencefalo), il quarto ventricolo (situato nel romboencefalo, costituito a sua volta dal metencefalo e dal mielencefalo) ed infine dal canale centrale del midollo spinale.

La lamina del tetto del mielencefalo è costituita da un singolo strato di cellule ependimali rivestito da me-

senchima vascolare, la pia madre. Le due strutture costituiscono, nel loro insieme, la tela corioidea.

A seguito di una forte proliferazione del mesenchima vascolare, un certo numero di invaginazioni sacciformi sporge nella cavità ventricolare sottostante. Queste invaginazioni costituiranno i plessi corioidei deputati alla produzione del liquido cerebrospinale o liquor.

Il diencefalo è formato da una lamina del tetto e da due lamine alari. La lamina del tetto è formata da un singolo strato di cellule ependimali rivestito da mesenchima vascolare. Questi due componenti danno luogo al plesso corioideo del III ventricolo.

Idrocefalo

Il termine definisce un aumento assoluto o relativo degli spazi liquorali all'interno dell'encefalo o al di fuori di esso. L'idrocefalo può essere causato da:

1. ipersecrezione liquorale da parte dei plessi corioidei, ad es. nelle forme displastico-iperplastiche o da papillomi o carcinomi secernenti;
2. ostruzione delle vie di deflusso liquorale dai ventricoli laterali al III ventricolo attraverso i forami di Monro, dell'acquesdotto di Silvio fra III e IV ventricolo, dei forami di Luscha e Magendie del IV ventricolo o delle vie subaracnoidee fino alla volta, principale sede di riassorbimeno tramite i villi subaracnoidei (granulazioni di Pacchioni) aggettanti nel seno sagittale. Tale ostruzione può essere sia congenita che acquisita a fronte di esiti cicatriziali di processi infettivi;
3. alterato riassorbimento, come si osserva nelle fibrosi reattive della volta a seguito di emorragie subaracnoidee perinatali o processi infettivi delle meningi che provocano obliterazione delle granulazioni del Pacchioni;
4. *ex vacuo*, per diminuzione della massa emisferica a seguito di atrofia.

L'idrocefalo congenito si manifesta precocemente in utero per una progressiva dilatazione dei ventricoli laterali che determina danno compressivo con stiramento ed appiattimento della corteccia cerebrale.

Dopo la nascita, per ulteriore aumento delle masse emisferiche, anche le ossa del cranio, in utero molto mobili per via di suture capaci di aprirsi a cerniera e mobilizzarsi con relativa facilità, assumono via via posizioni sempre più definite e tipiche.

In particolare, le ossa frontali tendono a verticalizzarsi rispetto al profilo nasale (turricefalia) e la sutura metopica scompare più tardivamente; la trazione sui nervi ottici, infine, stira in basso i bulbi oculari e fa sì che l'iride, parzialmente coperta dalla palpebra inferiore, assuma il tipico aspetto a "sole nascente".

Frequentemente l'idrocefalo si associa a malformazioni cerebrali o esso stesso è parte di complessi quadri sindromici o plurimalformativi. L'idrocefalo può essere di tipo ostuttivo o comunicante, quest'ultimo a fronte di ampie destrutturazioni delle strutture telencefaliche. La forma ostruttiva, a sua volta, come nell'adulto, può essere determinata da esiti post-infiammatori di infezioni endouterine o per ostruzione primitiva su base malformativa dei sistemi comunicanti interventricolari (forami di Monro) o dell'acquedotto di Silvio.

Malformazioni cerebellari e troncoencefaliche

Aspetti embriologici

Le parti laterali delle lamine alari si incurvano medialmente a formare i labbri romboidali. Nella porzione caudale del metencefalo i labbri romboidali sono ampiamente separati ma, immediatamente sotto al mesencefalo, si avvicinano tra loro sulla linea mediana. Allorquando la flessura pontina, alla fine della 7° settimana concezionale, inizia progressivamente ad accentuarsi, i labbri romboidali vengono compressi in direzione caudale a formare la lamina cerebellare.

La lamina cerebellare è costituita dagli strati neuroepiteliale, dallo strato mantellare e dallo strato marginale. Le cellule del neuroepitelio, alla 12° settimana, migrano alla superficie del cevelletto per formare lo strato granulare esterno.

Alla 12° settimana, questa lamina mostra una piccola porzione mediana, il verme, e due porzioni laterali, gli emisferi. Una fessura trasversa separa precocemente il nodulo del verme ed il floculo laterale dagli emisferi.

Dalla 12° alla !5° settimana la corteccia cerebellare si espande increspandosi progressivamente, sollevandosi in pieghe. È a questo punto che le cellule neuro epiteliali, che hanno mantenuto una attiva capacità proliferativa, iniziano a produrre le cellule stellate, le cellule *basket* e di Lugaro, ed a migrare all'interno in profondità oltrepassando le cellule del Purkinje per costituire le cellule dei granuli e di Golgi. Profondamente, si formano i nuclei cerebellari della base (nucleo del fastigio, nuclei interposito o globoso ed emboliforme, nucleo dentato) mentre ventralmente, in direzione rostrale e caudale, si formano i veli midollari anteriore e posteriore. La corteccia del cervelletto raggiunge la propria morfologia definitiva solo dopo la nascita.

Le principali malformazioni del cervelletto e del tronco encefalico sono sinteticamente riportate nella Tab. 8.

Difetti e malformazioni dello sviluppo corticale

Aspetti embriologici

La formazione della corteccia, delle sue circonvoluzioni e solchi e della sua normale laminazione può es-

sere compromessa in differenti momenti evolutivi, che includono la proliferazione, la migrazione/differenziazione dei neuroblasti dai progenitori staminali e la loro successiva organizzazione cito e mieloarchitettonica. Un inquadramento omnicomprensivo che si presta a classificare le varie malformazioni dello sviluppo corticale è riportato nella Tab. 5.

Si rilevano condizioni in cui il quadro malformativo è diffuso e grave; le circonvoluzioni sono assenti (lissencefalia, vale a dire encefalo liscio) o numericamente ridotte, altre volte le circonvoluzioni si presentano spesse ed appiattite (agiria o pachigiria spesso associate) o ancora con diffuse anomalie dell'organizzazione laminare corticale.

Le forme più severe sono conseguenti ad alterazioni cromosomiche; spesso integrano quadri sindromici complessi o sindromi familiari.

Altre condizioni sono caratterizzate invece da lesioni focali circoscritte. Nei casi sporadici e con lesioni circoscritte le malformazioni sono conseguenti a lesioni destruenti focali conseguenti a danni ischemici o ad esiti cicatriziali di infezioni.

In questa forma le lesioni cerebrali non rappresentano dunque vere e proprie malformazioni del SNC e più correttamente andrebbero inserite nel capitolo delle distruzioni da danno vascolare o infettivo.

Tutte le lesioni si instaurano precocemente nel feto e nel neonato, si presentano con un ampio spettro che si modifica nel corso degli anni durante la crescita e lo sviluppo. Spesso compatibili con la vita, evolvono con forme di compenso difficili ed ancora poco note; comuni sono il ritardo mentale e l'epilessia.

Lo sviluppo della corteccia si realizza in un arco temporale molto lungo che inizia nel periodo embrionale, prosegue in tutto il periodo fetale e continua anche dopo la nascita.

Tabella 5. Classificazione delle malformazioni dello sviluppo corticale.

Gruppo I: malformazioni causate da abnorme proliferazione o apoptosi neuronale e gliale
I.A and III.D: microcefalia
I.B: megalencefalia
I.C: disgenesia corticale con abnorme proliferazione cellulare
Gruppo II: malformazioni causate da abnorme migrazione neuronale
II.A: eterotopia
II B: lissencefalia
II.C: eterotopia sottocorticale e displasia sublobare
II.D: malformazioni *cobblestone* (a ciottolo)
Gruppo III: malformazioni secondarie ad abnorme sviluppo postmigrazionale
III.A: polimicrogiria e schizencefalia con fessura
III.B: polimicrogiria e schizencefalia senza fessura
III.C: displasia corticale focale
III.D: microcefalia postmigrazionale

(adattata da Barkovich et al., 2012)

Tale processo risulta quindi vulnerabile per lungo tempo e fattori esogeni nocivi quali farmaci, agenti chimici e fisici possono interferire in ogni momento determinando sindromi e quadri patologici assai variabili e sfumati, eterogenei e poli-sintomatologici.

Perciò, è necessaria una vista unitaria per comprendere le differenti patologie fetali o neonatali in base alla conoscenza dei meccanismi principali della corticogenesi e della maturazione neuronale.

Per comprendere appieno tutte le modificazioni principali e la svariata gamma delle alterazioni singole o sindromiche che si manifestano nella vita fetale o nella prima infanzia ed in tutto il periodo dello sviluppo, occorre ricordare le tappe isto- e citomorfologiche dello sviluppo del SNC: neurulazione (dalla 3° alla 4° settimana), formazione delle vescicole cerebrali (dalla 4° alla 7° settimana), corticogenesi (dalla 8° alla 16° settimana), maturazione (dalla 16° in poi), di cui in questa sede interessano soltanto le ultime due.

La corticogenesi si riferisce alla comparsa della corteccia con formazione di sinapsi, alla maturazione biochimica ed alla differenziazione gliale; la maturazione, è invece caratterizzata dalla laminazione della corteccia, dall'aumento della proliferazione gliale e dall'incremento della vascolarizzazione. Inizia parimenti in questa fase, in direzione caudo-rostrale, un altro importantissimo processo: la mielinizzazione.

Lo studio dello sviluppo e della maturazione della corteccia è anche notevolmente importante per comprendere un grande capitolo della patologia malformativa del SNC proprio dell'ambito della neonatologia.

Oggi, più che un tempo, vengono alla luce feti vivi e vitali in epoche estremamente precoci della gravidanza, ai quali i progressi della moderna neonatologia e della terapia intensiva neonatale offrono la garanzia di uno sviluppo ed una crescita normale. Grandi prematuri vengono infatti alla luce alla 24° settimana di gestazione. Proprio alla 24° settimana di gestazione viene posto il termine massimo per effettuare interruzioni terapeutiche di gravidanza. Dopo questa data il ginecologo ha l'obbligo per legge di fornire non solo cure "caritatevoli", ma soprattutto intensive per assicurare la sopravivenza del neonato. Dallo studio della maturazione cerebrale e dello sviluppo della corteccia in particolare è facile identificare proprio nel periodo compreso tra la 22° e la 24° settimana un momento di grande criticità e di importanti cambiamenti.

Le basi anatomiche dei rilevanti problemi che emergono in tali situazioni in termine di prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem* trovano la loro ragion d'essere proprio nelle basi fisiologiche fisiopatologiche descritte di seguito.

Corticogenesi – La migrazione delle cellule nervose è uno dei momenti più delicati di tutto lo sviluppo del SNC, ed è particolarmente critica nell'uomo che, nella

scala evolutiva, è l'unico mammifero a possedere una corteccia così espansa e specializzata.

La corticogenesi si realizza fra 8° e 16° settimana mentre la maturazione, come già detto, è destinata a perdurare per tutta la restante vita fetale e parte del periodo post natale. Più in generale, si può affermare che lo sviluppo del SNC sia un processo continuo che inizia nel periodo embrionale, perdura nel periodo fetale e, dopo la nascita, prosegue per molti anni fino al raggiungimento dell'età adulta. È su queste basi scientifiche che trova fondamento tutta la neurologia e la neuropatologia del periodo pre natale, *intrapartum* e *postpartum*, nonché la neuropatologia pediatrica.

La parete dorsolaterale della vescicola telencefalica da cui si svilupperà la corteccia cerebrale va incontro a rapidi cambiamenti, passando da uno strato neuroepiteliale pseudo-stratificato ad una struttura bilaminata costituita da:

- una zona ventricolare o sottoplacca (*subplate*), ricca di progenitori staminali neurali in fase attiva proliferazione;
- una zona marginale (strato plessiforme primordiale esterno), formata dalle diramazioni dei prolungamenti filiformi radiali emessi dalle cellule gliali dello strato ventricolare più profondo (VZ, *Ventricular Zone*), i quali, raggiunta la lamina basale della superficie piale esterna, si diramano ed intrecciano fra loro (Fig. 1).

Fra la 7°-8° settimana inizia a strutturarsi la placca corticale, che inizia con la migrazione dei neuroblasti generati nella zona adiacente o subventricolare (SV), che ascendono in superficie arrampicandosi lungo le fibre gliali radiali (Rakic, 2003a-b).

Il periodo delle migrazioni neuroblastiche avviene dal 3° al 5° mese di gravidanza. La prima migrazione forma una preplacca che il successivo arrivo di nuovi neuroni suddivide in una zona marginale esterna (MZ) ed una placca corticale (CP) (Marin-Padilla, 1978), che va incontro a progressive laminazioni per l'arrivo di nuove ondate di neuroblasti che sospingono all'interno quelli migrati in precedenza.

Non appena le prime ondate migratorie di neuroni hanno formato il primo strato della corteccia, la porzione più profonda mostra un gradiente di densità cellulare in cui possono distinguersi vari strati:

1. strato esterno marginale o plessiforme, il futuro strato molecolare o 1° strato;
2. lo strato corticale composto da neuroni immaturi bipolari organizzati regolarmente in una distribuzione parallela, in accordo con la distribuzione radiale delle fibre gliali;
3. strato sottocorticale;
4. zona intermedia, che assieme allo strato sottocorticale rappresenta la futura sostanza bianca;
5. zona ventricolare o matrice, ricca di cellule staminali, a forte densità cellulare ed intensa attività mitotica.

Va precisato che la prima ondata di cellule in migrazione include elementi immaturi sospinti all'interno da quelle successive. Tali elementi vanno a costituire uno strato cellulare provvisorio parallelo e sottostante alla placca corticale definito sottoplacca (SP, subplate, cfr. Kostovic & Rakic, 1990; Meyer et al., 2000), che si presta come bersaglio di innervazione transitoria per gli assoni ascendenti e tangenziali, ritardando l'innervazione definitiva della corteccia fino al completamento della sua formazione.

La persistenza in certe aree di questi elementi immaturi autonomi, poco differenziati, spesso di morfologia palloniforme e dismorfica e con caratteristiche miste gliali e neuronali (inclusa la capacità di sviluppa-

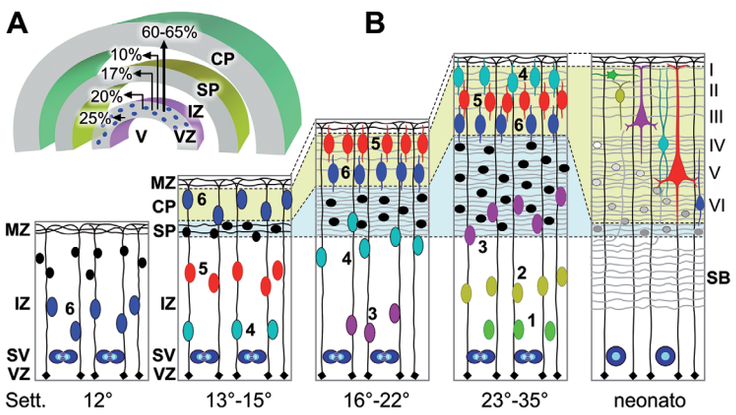


Fig. 1. Sviluppo della corteccia cerebrale dalle vescicola telencefalica. A: Percentuali di migrazione radiale e tangenziale dei neuroblasti nei vari strati. B: tappe dello sviluppo corticale. Nello strato ventricolare (VZ), la glia origina prolungamenti radiali che formano lo stato marginale subpiale (MZ), lungo i quali generazioni successive di neuroblasti generati dai precursori staminali (SV) ascendono nello strato intermedio (IZ) fino a quello marginale (MZ per costituire la placca corticale (CP). I numeri ed i colori delle varie migrazioni neuroblastiche indicano la posizione che assumeranno nei sei strati corticali completati (I-VI). La prima migrazione riguarda anche elementi che formano una sottoplacca (SP) destinata a bloccare temporaneamente l'innervazione corticale. Le nuove popolazioni di neuroblasti migranti in superficie sospingono internamente quelle precedenti, in modo che la prima e l'ultima si trovano a formare rispettivamente il VI e I strato. Notare i progenitori neurali della zona subventricolare in attiva divisione (fase M). CP= placca corticale; IZ= zona intermedia; MZ= zona marginale (o PPL, strato plessiforme primordiale); SB= sostanza bianca; SP= sottoplacca corticale (subplate); SV= zona subventricolare; V= ventricolo; VZ= zona ventricolare. (Schemi adattati da Bentivoglio et al., 2003 e Hylings, 2003).

re potenziali d'azione autoctoni) configura disgenesie corticali di vario tipo, responsabili di epilessie farmacoresistenti (data l'abnormità delle dotazioni recettoriali di superficie documentata in queste cellule).

A migrazioni completate, il primo strato corticale formato corrisponderà a quello più profondo (VI), mentre l'ultimo, migrato nella zona marginale subpiale, rimarrà quello più superficiale (I) (Caviness e Takahashi, 1995; Caviness et al., 1995).

Da questo momento in poi, la scomparsa programmata della sottoplacca permette l'inizio dei processi di innervazione reciproca fra corteccia e strutture sottocorticali.

I fenomeni che portano allo sviluppo del tipico *pattern* citoarchitettonico colonnare della corteccia cerebrale non si svolgono omogeneamente né in modo sincrono in tutte le aree corticali.

Fenomeni analoghi più tardivi ed a carattere tangenziale riguardano la migrazione corticale e diencefalica di varie classi interneuronali, specie GABAergiche, che originano, anziché dalle zone germinali del telencefalo dorsale, dalle eminenze gangliari laterale, mediale e caudale.

Lungo le traiettorie radiali si iniziano a sviluppare rari vasellini a struttura capillare deputati al trasporto ed al rilascio locale di ossigeno e glicogeno, nutrimento principale dei neuroni in questa fase migratoria.

Fino alla 16° settimana le fibre gliali radiali si raggruppano in fascicoli lungo i quali migrano le cellule nervose, ma successivamente, migrano anche gruppi di elementi gliali destinati a differenziarsi in astrociti ed oligodendrociti, ed a costituire assieme ai neuroni "unità neuro-gliali" caratterizzate da specifiche e programmate distribuzioni spaziali. Questa tappa formativa spiega alcune forme di displasia isto-citoarchitetturale come quelle della lissencefalia di tipo II.

Le malformazioni dello sviluppo corticale causate da anomalie della migrazione si dividono in diversi gruppi, tra cui lo spettro della lissencefalia e le eterotopie (Barkovich et al., 2012), e trovano spiegazione in alterazioni di geni che si orchestrano per guidare le varie fasi dello sviluppo.

Va però considerata anche la possibilità di malformazioni di natura non genetica secondarie a lesioni cerebrali occorse precocemente nel corso dello sviluppo, quali infarti ischemici o emorragici della sostanza bianca che abbiano interrotto le fibre gliali radiali fungenti da guida per i neuroblasti in fase migratoria (Sarnat, 2004).

Maturazione cellulare – Come già detto, la maturazione inizia a partire dalla 16° settimana di vita endouterina. Fino a questo punto, non è stata fatta ancora menzione della forma esterna e delle caratteristiche macroscopiche degli emisferi cerebrali.

La struttura più importante e prima ad essere evidente alla 14° settimana è un'incisura profonda tra il polo anteriore e il polo posteriore del telencefalo, che si amplia fino alla 17° settimana per delimitare un'area depressa a sviluppo girale meno marcato rispetto alle altre porzioni emisferiche, che viene progressivamente sovrastata e incarcerata dalla neocorteccia fino a formare il quinto lobo nascosto dell'insula.

L'aumento progressivo della superficie della corteccia, sviluppandosi in uno spazio intracranico limitato, obbliga la superficie stessa a ripiegarsi ed invaginarsi in numerose circonvoluzioni o giri. La forte espansione degli emisferi determina pertanto la formazione di scissure e solchi che diventano sempre più profondi, strutturati gerarchicamente e morfologicamente complicati, sulla spinta della migrazione neuronale e del progetto funzionale della corteccia.

Alla 22° settimana appaiono le prime incisure, anch'esse sempre più numerose. Alla 26° settimana sono definiti i lobi e la regione dell'insula è completamente invaginata e e superficialmente obliterata dall'espansione dei bordi che la delimitano. Le ultime scissure si formano tra la 36° e la 40° settimana.

L'aumento di spessore della corteccia ed il conseguente aumento della superficie degli emisferi è determinato non solo dall'aumento di taglia dei neuroni, ma soprattutto dallo sviluppo dei loro alberi dendritici e dei rispettivi assoni, dall'arrivo di assoni afferenti e dalla moltiplicazione degli elementi gliali e dei capillari sanguigni.

Un processo molto importante nella tappa maturativa è rappresentato dalla struttura laminare orizzontale della corteccia, che inizia a definirsi quando la penultima migrazione neuronale ha formato il II strato.

Se fino ad ora sono stati schematizzati gli eventi che portano alla formazione della corteccia, occorre porre l'attenzione su una seconda ed importantissima area del telencefalo.

Si è visto che tutta la proliferazione neuronale avviene da un'area periventricolare profonda e che da questa inizia la migrazione e la maturazione verso la corteccia.

Quest'area subependimale si sviluppa nelle prime settimane gestazionali e successivamente si riduce mano a mano che prosegue la migrazione, essendo dunque destinata a sparire.

Tuttavia, una massa di blasti o neuroni ed elementi gliali immaturi persiste sino alla 32°-33° settimana in tre zone: sulla testa del nucleo caudato, sul tetto del corno temporale e nella parete esterna del corno occipitale.

Queste zone sono conosciute dai neonatologi come "matrice germinale" e sono sede frequente di emorragie nei neonati prematuri.

Difetti di proliferazione

Molte malformazioni del SNC sono causate da alterazioni di sviluppo della massa cerebrale, che si manifestano con riduzioni o aumenti abnormi della crescita volumetrica dell'encefalo e del cranio e sono causate da abnorme proliferazione o apoptosi neuronale e gliale.

A questo proposito occorre fare un poco di chiarezza: embriologicamente c'è una stretta correlazione tra lo sviluppo degli emisferi, e del cervello più in generale, e la formazione ed ossificazione delle ossa del cranio che compaiono prima come struttura membranosa che ricopre le masse cerebrali.

La struttura membranosa ed il rivestimento epidermico stesso si sviluppano in funzione dell'encefalo.

Ne consegue che a ogni alterazione volumetrica dell'encefalo corrisponde una modificazione consensuale delle ossa del cranio.

In questi casi, il *primum movens* dell'alterazione può dipendere da un difettoso sviluppo dell'encefalo, oppure, come si vedrà più avanti, da disturbi dell'ossificazione e della formazione del cranio che danneggiano gli emisferi cerebrali o il mesencefalo, determinando conseguenze neurologiche secondarie.

La microcefalia, ad esempio, è la conseguenza di un difetto primitivo di formazione delle masse emisferiche, ed in questo caso, la scatola cranica risulta volumetricamente piccola. Altri difetti di sviluppo degli emisferi e della corticogenesi, al contrario, non determinano una riduzione sensibile del volume del cranio e della forma del *calvarium* in particolare.

Per tali motivi, ed anche per sottolineare le differenze che stanno alla base di difetto formativi e di sviluppo, è opportuno siano trattati separatamente.

Aspetti embriologici – Gi emisferi cerebrali originano all'inizio della 5° settimana di sviluppo come evaginazioni bilaterali delle pareti laterali del prosencefalo. Le cavità degli emisferi, corrispondenti ai ventricoli laterali, sono molto ampie, comunicano con la cavità mediana del diencefalo, corrispondente al terzo ventricolo, attraverso i forami interventricolari di Monro.

Dalla 6°-7° settimana la parte basale degli emisferi, vale a dire la parte alta del talamo, inizia ad accrescersi così che aggetta sia nella cavità del ventricolo laterale che nel pavimento del forame di Monro. Nelle sezioni macroscopiche questa regione presenta un aspetto striato che dà il nome al corpo striato omonimo.

Con l'ulteriore espansione, gli emisferi ricoprono la superficie laterale del diencefalo, il mesencefalo e la porzione striata del metencefalo. Il corpo striato, che in questa fase costituisce una parte della parete dell'emisfero, si espande egualmente in direzione posteriore e si divide in una parte dorsomediale, che formerà il nucleo caudato, ed una parte ventrolaterale che costituirà il nucleo lenticolare (putamen + pallido).

Tale divisione è realizzata dai fasci assonali ascendenti e discendenti che formano la capsula interna e medialmente separano il corpo striato dal talamo.

Nello stesso tempo, la parte mediale dell'emisfero e la parte laterale del diencefalo si fondono ed il nucleo caudato ed il talamo si pongono in stretto contatto.

Il continuo accrescimento degli emisferi cerebrali nelle varie direzioni antero-posteriori (specie frontali) e dorso-ventrali è assai maggiore e più rapida rispetto a quello dello striato, determinando un incurvamento a C del telencefalo con formazione di un gran numero di circonvoluzioni o giri separati da fessure e solchi.

La corteccia adiacente allo striato, destinata a formare il lobo dell'insula, si sviluppa molto più lentamente delle regioni circostanti, che vi si inflettono al di sopra fino a segregarla al di sotto della scissura di Silvio.

Dati biometrici – Il peso dell'encefalo fetale varia da 1:7 ad 1:10 del peso corporeo, senza dimorfismo sessuale. Un dato estrememente importante è che gli emisferi sono simmetrici e che ogni asimmetria diagnosticata nel bambino o nell'adulto va riferita a patologie fetali. Per comprendere però l'evoluzione e lo sviluppo degli emisferi cerebrali è utile seguire il raffronto dei diametri fronto-occipitali nelle varie settimane di gestazione (Tab. 6.)

Tali dati sono estremamente utili per comprendere le importanti modificazioni che si possono osservare nella microcefalia. La diagnostica è oggi facilitata dalla possibilità di effettuare esami ecografici ed RM in epoche precoci di sviluppo e pertanto diagnosticare lesioni che un tempo, essendo compatibili con la vita, venivano evidenziate solo alla nascita.

Microcefalia – La microcefalia è una malformazione molto rara (1:1 milione di nati vivi), che riconosce forme geneticamente determinate e forme secondarie o acquisite.

Le forme genetiche sono trasmesse come carattere autosomico recessivo ed includono 10 sottotipi in base ai 10 loci mappati (9 geni identificati); in questi casi, la corteccia cerebrale presenta una laminazione normale

Tabella 6. Accrescimento fisiologico dei diametri cranici fronto-occipitali in gravidanza (mm).

Trimestri	**1°**			**2°**				**3°**			
Settimane	**10**	**12**	**16**	**20**	**22**	**24**	**28**	**32**	**34**	**36**	**40**
Diametri	10 - 15	25 - 30	40	50	60	70	80	90	100	110	120

per tipologia e numero di strati mentre risulta diminuito il numero di neuroni specie nel II e III strato.

Le forme secondarie possono essere causate da una varietà di fattori prevenibili che inducono apoptosi neuronale, quali l'alcolismo, l'uso di farmaci durante i primi mesi di gravidanza (specie il valproato di sodio), ed alcune infezioni materne, quali ad es. l'infezione da virus Zika (endemica in Brasile).

La microcefalia può presentarsi come forma "pura" ed isolata, o associata ad altre malformazioni. Una relativa diminuzione della circonferenza cranica può riscontrarsi in molte forme di malformazioni congenite del SNC, tuttavia una forma grave, con riduzione della circonferenza cranica con sproporzione rispetto alle altre circonferenze (toracica, addominale) orienta la diagnostica prenatale verso la forma pura di microcefalia.

La riduzione volumetrica del cranio può essere diagnosticata precocemente durante la gestazione ed in questo caso sarebbe espressione di un ridotto processo proliferativo. Se diagnosticata più tardivamente, nelle ultime settimane gestazionali, sembrerebbe più propriamente correlata con una rallentata crescita delle struture encefaliche.

Occorre ricordare che durante tutta la gravidanza la circonferenza cranica, toracica e addominale vengono misurate, monitorate e confrontate per evidenziare eventuali ritardi di crescita. La restrizione di crescita più appariscente (IUGR, *Intra Uterine Growth Restriction*) si manifesta allorquando la circonferenza cranica eccede nel rapporto con le altre due, costituendo un IUGR asimmetrico che è espressione di sofferenza fetale.

Il feto infatti, a fronte di una riduzione di ossigeno o di nutrimenti nel sangue placentare, pone in atto sistemi compensatori che privilegiano il SNC a scapito degli organi splancnici.

In questo caso, grazie a una maggiore dilatazione della finestra ovale, il sangue incompletamente saturato che arriva al cuore destro tramite la vena ombelicale-vena cava inferiore passa più facilmente nell'atrio sinistro, e da qui al ventricolo sinistro e all'arco aortico.

Contemporaneamente, di verifica una riduzione di calibro del dotto di Botallo, deputato a convogliare dall'arteria polmonare una quota di massa ematica proveniente dal ventricolo destro nell'aorta discendente (post-botalliana).

In tal modo, gran parte del flusso ematico cardiaco viene dirottato nell'arco aortico e nelle arterie sovraortiche per garantire sufficiente apporto di ossigeno al SNC.

Nella microcefalia il reperto di una diminuita crescita del cranio contrasta vistosamente con le normali restrizioni di crescita armoniche o asimmetriche in cui il cranio viene sempre risparmiato.

Megalencefalia – In questa condizione si reperta uno sproporzionato aumento della circonferenza cranica (macrocefalia) per aumento della massa encefalica.

La forma può essere occasionale o familiare, e si associa costantemente a ritardo mentale; esistono anche forme causate da abnorme crescita blastomatosa gliale o secondarie ad altre malattie (sclerosi tuberosa, m. di Tay-Sachs, m. di Alexander).

Emimegalencefalia – È quadro di maggiore gravità rispetto al precedente, trattandosi di una crescita anomala di un emisfero a cui si associano un'abnorme formazione delle circonvoluzioni (girazione anomala) ed un'alterata laminazione con neuroni anomali per forma e funzione. Si associa a grave ritardo mentale e deficit neurologici.

Difetti da abnorme migrazione neuronale

Eterotopie (distopie) – Prevalentemente di natura genetica ed associate a sindromi malformative complesse, si manifestano in forma isolata o multipla. Si distinguono localizzazioni superficiali in sede corticoleptomeningea e profonde, localizzate nella sostanza bianca subependimale, che possono presentarsi sotto forma laminare, o a banda, e nodulare.

- *Eterotopia laminare o a banda*. Si presenta sotto forma di estese bande di neuroni eterotopici che si distribuiscono in sede sottocorticale e contribuiscono alla formazione della cosiddetta "doppia corteccia", causando insufficienza mentale, paralisi cerebrale o attacchi epilettici.
- *Eterotopia nodulare*. A prevalente sede periventricolare, si presenta con noduli composti da neuroni di diversa morfologia, organizzazione ed orientamento che aggettano nel lume ventricolare. Tale forma sembra causata ad un disturbo precoce della migrazione neuronale con impedimento dei neuroni a lasciare la zona germinativa per raggiungere la sede corticale.

Lissencefalia o agiria – Tali sinonimi si riferiscono ad una superficie cerebrale liscia e priva di circonvoluzioni. La corteccia è ispessita ed i neuroni sono disposti in modo irregolare. La sostanza bianca è ridotta mentre il sistema ventricolare è di regola dilatato. Dal punto di vista neuropatologico si identificano due tipi, di cui il secondo, più grave, si associa ad altre malformazioni nella S. di Miller-Dieker.

- *Tipo I.* La superficie dell'encefalo è liscia, sono presenti solchi primari e rari solchi secondari. La corteccia è formata da soli quattro strati. Nella sostanza bianca, ridotta, si repertano eterotopie neuronali. È presente modica displasia del cervelletto mentre nel tronco è costante l'agenesia delle piramidi. Il sistema ventricolare è dilatato mentre è normalmente rappresentato il corpo calloso.
- *Tipo II.* La superficie degli emisferi presenta un tipico aspetto a ciottolato (*cobblestone*), sono normalmen-

te rappresentati i solchi primati e solchi secondari. La corteccia non è laminata, cioè non presenta un regolare stratificazione degli elementi, vi è una varia densità neuronale con presenza di setti fibrovascolari. Nella sostanza bianca, ridotta, si riscontrano eterotopie neuronali. Il cervelletto è caratterizzato da polimicrogiria, eterotopie neuronali e displasia del nucleo dentato. Nel tronco si osserva una displasia delle olive bulbari ed ipo-agenesia dei tratti corticospinali. Si osserva idrocefalo non comunicante e ipoplasia o agenesia del corpo calloso.

Pachigiria – Può definirsi una lissencefalia incompleta, in cui le circonvoluzioni sono poco rilevate e allargate. Nella sostanza bianca si osservano nidi di cellule eterotopiche.

Sindrome di Miller-Dieker – È una sindrome molto rara (incidenza: 11,7:1 milione di nati vivi) causata da delezione di geni contigui sul cromosoma 17p13.3.

Si trasmette con carattere autosomico recessivo ed è caratterizzata da lissencefalia classica (lissencefalia tipo I) ed un quadro di dismorfologie minori quali fronte alta, occipite prominente, rime palpebrali oblique, narici anteverse, offuscamento della cornea, padiglioni auricolari anormali, micrgenia, irsutismo, poli- e sindattilia, solco delle quattro dita, vizi cardiaci. I bambini presentano gravi deficit di sviluppo psicomotorio.

Difetti da abnorme sviluppo postmigrazionale

Polimicrogiria – Definisce un aumento numerico delle circonvoluzioni su tutta la superficie degli emisferi, che per tale motivo appaiono più sottili e separate da solchi più profondi rispetto al normale. La differenziazione della corteccia cerebrale è alterata e la sostanza bianca è ipoplasica. Tale disturbo della corticazione sembra dovuto ad una alterazione dell'organizzazione corticale e delle fasi tardive della migrazione neuronale. Si possono distinguere due forme, laminata e non laminata, che si esprimono entrambe con deficit motori, insufficienza mentale e crisi epilettiche.

- *Forma laminata*. Si manifesta con una sottile corteccia convoluta a quattro strati, formata da uno strato molecolare spesso e due lamine di neuroni separate da uno strato di neuroni sparsi, cellule gliali e fibre mieliniche.
- *Forma non laminata*. Si esprime con una corteccia polimicrogirica caratterizzata dalla fusione dello strato molecolare di giri adiacenti che approfondendosi configurano "mini giri" esprimenti un disturbo generalizzato della laminazione e da fasci di assoni mielinizzati che attraversano lo strato molecolare.

Schizencefalia – Si tratta di un grave difetto focale di crescita e di differenziazione di aree telencefaliche che si determina precocemente (8°-10° settimana) e si traduce nella formazione di fissurazioni (Gr. *to schizo:* fendere) più o meno ampie a tutto spessore nella parete emisferica, che mettono in comunicazione gli spazi subaracnoidei con il sistema ventricolare. Le lesioni possono essere mono o bilaterali ed in questo caso simmetriche.

La patogenesi della schizencefalia è riconducibile ad un evento distruttivo precoce di cui rappresenta l'evoluzione. Recentemente è stata anche riportata un'associazione della malformazione con mutazioni del gene *homeobox EMX2*. La lesione può essere mono laterale o bilaterale ed interessare varie aree della corteccia; i margini della lesione sono spesso caratterizzati da polimicrogiria e frequente l'associazione con le eterotopie neuronali. Sono descritte due differenti espressioni.

- *Schizencefalia "a labbro chiuso".* Il difetto si manifesta come una fissurazione della corteccia che si estende in profondità fino a raggiunfigere i ventricoli cerebrali;
- *Schizencefalia "a labbro aperto".* È caratterizzata da un'ampia separazione dei due margini del difetto con ampia comunicazione tra i ventricoli e gli spazi subaracnoidei. Circa la metà delle forme più gravi, a labbro aperto, si associano ad idrocefalo.

La malformazione è compatibile con la vita, ma si esprime con quadri clinici di differente gravità, con ritardo psicomotorio, tetraparesi spastica, sintomi compatibili con la sindrome opercolare ed eventualmente segni di coinvolgimento delle vie ottiche, disfunzione ipotalamica e soprattutto, comune in entrambe le forme, epilessia farmacoresistente.

Se le alterazioni sono localizzate (*poichilogiria)* possono essere circoscritte nel solo ambito delle regioni disgeniche (*schizencefalia*).

Disgenesie corticali secondarie ad errori metabolici – Si manifestano in concomitanza di errori congeniti del metabolismo determinate da alterzioni mitocondriali o perossisomali (v. 2° Vol., Cap. 47 Malattie metaboliche genetiche). Rientrano in questo ambito e sono brevemente citate due sindromi complesse.

Sindrome di Zellweger (s. cerebro-epato-renale) – È una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni di uno dei geni *PEX* (pexine) coinvolti nella biogenesi dei perossisomi. Il deficit o assenza perossisomale si manifesta alla nascita con un quadro costituito da anomalie craniofacciali, pachigiria, polimicrogiria, scarsa laminazione corticale, gravi disturbi neurologici e disfunzione epatica, con prognosi infausta entro il primo anno.

Sindrome di Walker-Warburg – È una distroglicanopatia causata da mutazioni del gene *POMT1* (9q34.13) codificante per la O-mannosiltransferasi 1, che nella sua forma più grave si esprime con una distrofia muscolare associata a malformazioni del SNC (encefalocele, agiria,

displasia retinica, idrocefalo) e severo ritardo mentale, a prognosi infausta nell'infanzia.

Displasie corticali focali (FCD) – Sono causate da una proliferazione neuronale e gliale abnorme che può limitarsi ad aree corticali anche molto ristrette, diventando causa di epilessie focali ad esordio in età infantile o giovanile spesso farmacoresistenti, oppure riguardare territori più vasti, causando, oltre ad epilessia, anche deficit neurologici (emiparesi) e distubi più o meno gravi dello sviluppo psicomotorio. La classficazione istologica delle varie forme, proposta dalla ILAE (cfr. Blümcke et al., 2011) è riportata nella Tab. 7.

Difetti di sviluppo secondari

Nel capitolo delle alterazioni della corticazione e della migrazione occorre inserire anche le malformazioni secondarie a danni di natura vascolare o infiammatoria occorsi durante lo sviluppo embrionale o fetale, che si manifestano con una varietà di quadri differenti da quelli su base genetica.

Poroencefalia – Mentre nella schizencefalia le lesioni corticali sono di regola simmetriche e dovute ad un disturbo primitivo della migrazione, nella poroencefalia si tratta di lesioni asimmetriche, di regola ampie, secondarie a danno vascolare.

Infatti, le strutture vascolari deputate all'irrorazione della sostanza germinativa o della corteccia possono essere danneggiate da trombosi insorte precocemente nel corso della gravidanza, nell'ambito della vasculopatia trombotica ed obliterante della placenta, o come sequele di processi infiammatori.

Qualunque sia l'etiologia della lesione, si viene a formare un'area di necrosi colliquativa e le circonvoluzioni circostanti appaiono irregolarmente di volume ridotto mentre i cirrispondenti solchi sono nettamente più ampi e profondi (*ulegiria*).

I sintomi dipendono dalla entità e dalla sede delle lesioni, e più frequentemente includono deficit motori e crisi epilettiche focali, ma in considerazione delle grandi capacità di compensazione del cervello possono anche mancare.

L'*idranencefalia* si sviluppa come conseguenza di una totale distruzione del parenchima nervoso cerebrale, sostituito da una sacca membranosa contenente liquor con pochi neuroni corticali ("cervello vescicoloso").

Emiatrofia cerebrale – Si presenta con evidenti asimmetrie emisferiche e craniche, emiplegia spastica, ritardo di crescita, deficit psicomotorio ed epilessia.

Sclerosi lobare – Rappresenta l'esito cicatriziale di processi infettivi infiammatori intrauterini o lesioni vascolari di lieve entità, che pur potendosi determinare in ogni periodo della gravidanza, sembrano ristrette al terzo trimestre o in epoca perinatale e neonatale.

Tabella 7. Classificazione istologica delle displasie corticali focali (FCD) in tre classi.

FCD I (isolata	**Ia:** abnorme arrangiamento microcolonnare neocorticale	**Ib:** abnorme laminazione corticale tangenziale	**Ic:** abnorme laminazione corticale radiale e tangenziale	
FCD II (isolata)	**IIa:** con neuroni dismorfici	**IIb:** con neuroni dismorfici e *balloon cells*		
FCD III (associata a lesioni principali)	**IIIa:** nel lobo temporale associata a sclerosi ippocampale	**IIIb:** adiacente a tumori gliali o glioneuronali	**IIIc:** adiacente a malformazioni vascolari	**IIId:** adiacente ad ogni altra lesione acquisita nella prima vita

Tabella 8. Prncipali malformazioni cerebellari e troncoencefaliche.

Agenesia cerebellare totale	Molto rara, spesso associata ad ipoplasia/displasia dei nuclei pontini e delle olive inferiori ed a voluminosi encefaloceli occipitali
Aplasia del verme	Presente nella sindrome di Dandy-Walker e di Joubert Associata a dilatazione del IV ventricolo Gravi disturbi respiratori, atassia, anomalie della motilità oculare, grave ritardo mentale e alta mortalità
Rombencefalosinapsi	Fusione degli emisferi, peduncoli e nuclei cerebellari, agenesia del verme
Ipoplasia pontoneocerebellare	Ipoplasia degli emisferi cerebellari, disorganizzazione degli strati corticali e dei nuclei dentati, aplasia dello strato dei granuli, ectopie neuronali nella sostanza bianca emisferica Incompatibile con la sopravvivenza oltre i 2 anni di vita.
Eterotopia olivare e olivo-dentata	Solitamente associata ad altre malformazioni

La localizzazione in corrispondenza del giro dell'ippocampo (corno d'Ammone), in particolare nel settore più vulnerabile di Sommer (CA1), è un classico reperto di epilessia temporale mesiale, spesso farmacoresistente.

Status marmoratus e placche fibromieliniche – Conseguono a processi infettivi infiammatori intrauterini o lesioni vascolari di lieve entità che possono verificarsi in ogni periodo della gravidanza, specie nel terzo trimestre o in epoca perinatale e neonatale, e causano un danno demielinizzante/assonale seguito da reazione gliale, il cui aspetto aspetto striato può riguardare i nuclei della base *(status marmoratus)* e comportare disturbi atetosici o coreo-atetosici, o la la corteccia cerebrale.

Lesioni corticali minime o diffuse – Spesso difficilmente diagnosticabili nelle neuroimmagini TC ed RM, comportano in genere disturbi cognitivi riguardanti l'efficienza mentale e l'apprendimento.

Le cause più frequenti sono i processi infettivi infiammatori intrauterini o le lesioni vascolari di lieve entità, che pur potendosi manifestare in ogni periodo della gravidanza, sembrano ristrette al terzo trimestre di gravidanza o in epoca perinatale e neonatale.

Riferimenti bibliografici

Aronica, E., Becker, A. J., & Spreafico, R. (2012). Malformations of cortical development. Brain Pathol, 22(3), 380-401.

Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., et al. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain, 135(Pt 5), 1348-1369.

Bentivoglio, M., Tassi, L., Pech, E., et al. (2003). Cortical development and focal cortical dysplasia. Epileptic Disord, 5 Suppl 2, S27-34.

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., et al. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, 52(1), 158-174.

Brent, R. L. (2004). Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics, 113(4 Suppl), 957-968.

Brent, R. L., & Beckman, D. A. (1990). Environmental teratogens. Bull N Y Acad Med, 66(2), 123-163.

Caviness, V. S., Jr., & Takahashi, T. (1995). Proliferative events in the cerebral ventricular zone. Brain Dev, 17(3), 159-163.

Caviness, V. S., Jr., Takahashi, T., & Nowakowski, R. S. (1995). Numbers, time and neocortical neuronogenesis: a general developmental and evolutionary model. Trends Neurosci, 18(9), 379-383.

DeMyer, W. (1971). Classification of cerebral malformations. Birth Defects Orig Artic Ser, 7(1), 78-93.

Hyilings, H. (2003). Development of the Human Cortex and the Concept of "Critical" or "Sensitive" Periods. Paper presented at the IBRO/FENS International Summer School: "Development and Plasticity of the Human Cerebral Cortex.", 59-90.

Kostovic, I., & Rakic, P. (1990). Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. J Comp Neurol, 297(3), 441-470.

Marin-Padilla, M. (1978). Dual origin of the mammalian neocortex and evolution of the cortical plate. Anat Embryol (Berl), 152(2), 109-126.

Meyer, G., Schaaps, J. P., Moreau, L., et al. (2000). Embryonic and early fetal development of the human neocortex. J Neurosci, 20(5), 1858-1868.

Prayson, R. (2008). Neuropathology review (2nd ed.). Totowa, NJ: Humana Press Inc.

Rakic, P. (2003). Developmental and evolutionary adaptations of cortical radial glia. Cereb Cortex, 13(6), 541-549.

Rakic, P. (2003). Elusive radial glial cells: historical and evolutionary perspective. Glia, 43(1), 19-32.

Sarnat, H. B. (2004). Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysphagia, Moibius syndrome and micrognathia. Eur J Paediatr Neurol, 8(2), 71-87.

van der Knaap, M. S., & Valk, J. (1988). Classification of congenital abnormalities of the CNS. AJNR Am J Neuroradiol, 9(2), 315-326.

Testi di riferimento

Chen, H. (2006). Atlas of genetic diagnosis and counseling. Totowa, N.J.: Humana Press.

Källén , B. (2014). Epidemiology of human congenital malformations. Berlin, N. Y.: Springer.

Klein, A. (2013). Neural tube defects: prevalence, pathogenesis and prevention. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc.

Lyons Jones, K., Crandall Jones, M., & Del Campo, M. (2013). Smith's recognizable patterns of human malformation (7th ed.). Philadelphia PA: Saunders-Elsevier.

Manto, M., Gruol, D. L., Schmahmann, J. D., et al. (2013). Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders. New York: Springer.

National Research Council (U.S.). Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. (2006). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C.: National Academies Press.

Sanes, D. H., Reh, T. A., & Harris, W. A. (2011). Development of the nervous system (3rd ed.). Amsterdam; Boston Burlington, MA: Elsevier; Academic Press.

Sarnat, H. B., & Curatolo, P. (Eds.). (2008). Malformations of the Nervous System (3rd ed. Vol. 87). F. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Scwaab, Handbook of Clinical Neurology, Amsterdam, N.Y.: Elsevier B. V.

Stevenson, R. E., Hall, J. G., Everman, D. B., et al. (Eds.). (2016). Human malformations and related anomalies (3nd ed.). J. G. Hall, J. S. Harper, K. Hudgkins & E. Eichler, Oxford monographs on medical genetics; no. 52, Oxford; New York: Oxford University Press.

ten Donkelaar, H. J., Lammens, M., Hori, A., et al. (2006). Clinical neuroembryology: development and developmental disorders of the human central nervous system. Berlin; New York: Springer.

Tortori-Donati, P., Rossi, A., & Biancheri, R. (2005). Pediatric Neuroradiology. Berlin, New York: Springer.

MALFORMAZIONI DISRAFICHE DI INTERESSE NEUROCHIRURGICO

C. Gandolfo, A. Primavera

Le malformazioni da difetti di chiusura del tubo neurale, o disrafie, includono innumerevoli forme, alcune delle quali di gravità tale da essere incompatibili con la sopravvivenza (come ad es. l'anencefalia e l'oloprosencefalia) o alta mortalità (50% nel caso di mielomeningocele) o gravi deficit se prive di trattamento in epoca neonatale; altre ancora si possono manifestare in varie epoche postnatali, o anche nell'età adulta. Le forme più gravi, incompatibili con la vita, costituiscono motivo d'interesse neuroembriologico-genetico e preventivo, mentre le altre sono di competenza neuropediatrica e/o neurochirurgica.

Fra esse, saranno considerate solo quelle più importanti: il mielomeningocele, o spina bifida, la siringomielia e siringobulbia, e la malformazione di Chiari.

MIELOMENINGOCELE (MMC, SPINA BIFIDA)

È l'espressione più frequente dello stato disrafico (1-4 ogni 1.000 nati) e dipende da un difetto di chiusura della parte caudale della doccia neurale, con protrusione del midollo e delle meningi attraverso una schisi vertebrale posteriore.

Le cause sono prevalentemente genetiche, anche se fattori agenti nel primo trimestre di gravidanza, quali carenze vitaminiche (specie di acido folico ed ascorbico), diabete ed alcuni farmaci (ad es. il valproato di sodio a dosi piene) aumentano il rischio di insorgenza di questa condizione.

La malformazione ha sede più frequente a livello del midollo lombo-sacrale, ma può interessare qualsiasi segmento midollare con varia estensione, e coinvolge soprattutto la sostanza grigia midollare con deficit motori, sensitivi e trofici, frequentemente associati a segni clinici dovuti a complicazioni ischemiche radicolo-midollari secondarie all'ernia attraverso la schisi vertebrale o a frequenti infezioni.

Il quadro neurologico comporta usualmente gravi disturbi sfinterici, paraparesi o paraplegia flaccida, ipo-anestesia con livello superiore lombare o sacrale; molto frequenti sono le complicazioni infettive dell'apparato urinario e le ulcere da decubito. L'ascesa del midollo nel rachide durante la crescita è impedita e, conseguentemente, il tronco e il cervelletto tendono ad erniare attraverso il forame occipitale, evento che può condurre al decesso; nei casi che sopravvivono è frequente lo sviluppo di idrocefalo e di epilessia.

Se attraverso la schisi vertebrale erniano solo gli involucri meningei si realizza il meningocele; se si verifica solo un difetto di chiusura dell'arco vertebrale il quadro è quello di una spina bifida occulta, di solito asintomatica, limitata ad un'unica vertebra o, più spesso, estesa a diversi archi vertebrali, eccezionalmente alla totalità delle vertebre ed al cranio, realizzando una cranio-rachischisi totale.

Diagnosi e terapia – Ciascun caso, specie se grave e connatale, merita valutazione presso appositi Centri multidisciplinari dotati di valenze neuropediatriche, neuroradiologiche (TC, RM), neurochirurgiche, urologiche, chirurgiche generali, ortopediche e fisiatriche, poiché il trattamento dei piccoli malati con MMC è molto complesso e comporta spesso notevoli difficoltà nelle decisioni neurochirurgiche da prendere inizialmente per riparare il difetto malformativo e ripristinare le possibilità di successivo accrescimento del rachide e del midollo spinale.

Di particolare importanza è l'accertamento e l'eliminazione chirurgica di ancoraggi del midollo spinale alle strutture malformate circostanti (*tethered cord*), che nelle forme meno gravi, nel corso dell'accrescimento del rachide possono causare una varietà di deficit ed anomalie muscolo-scheletriche agli arti inferiori, quali piede equino/varo/supinato (piede torto congenito), deformità delle anche, delle ginocchia e torsionali degli arti inferiori, la cui correzione ortopedica potrebbe risultare vana senza previo intervento neurochirurgico.

SIRINGOMIELIA E SIRINGOBULBIA

La siringomielia (lat. *sirinx*: cavità) è una malattia a decorso lentamente progressivo, caratterizzata dalla presenza di cavità poste in prossimità del canale centrale del midollo o nel bulbo. Dalla localizzazione e dall'estensione di queste lesioni dipende la sintomatologia, che comporta disturbi della sensibilità termodolorifica a topografia sospesa, della motilità e del trofismo.

Eziopatogenesi – La siringomielia e la siringobulbia sono espressione di una malformazione congenita che rientra nell'ambito dello stato disrafico. Tuttavia l'origine e l'evoluzione della cavità intramidollare o intrabulbare sono legate anche all'azione di fattori idrodinamici dovuti a turbe della circolazione liquorale.

Nel corso dell'embriogenesi, il tubo neurale, dopo la sua completa chiusura, dopo la 5° settimana comincia a distendersi sotto la pressione del liquor secreto dai plessi corioidei e verso la fine della 6° settimana, il tetto del quarto ventricolo si perfora, il liquor entra

negli spazi subaracnoidei e il canale centrale si riduce di calibro, fino a diventare pressoché virtuale.

Se la perforazione del tetto del ventricolo non avviene o avviene in maniera imperfetta, il canale centrale, soprattutto a livello di certi neuromeri, continua a dilatarsi. Secondo la teoria proposta da Gardner (1965), se la dilatazione interessa prevalentemente il quarto ventricolo con conseguente atrofia del verme cerebellare si osserva la malformazione di Dandy-Walker; quando la dilatazione è più accentuata a livello dei ventricoli laterali, le strutture della fossa posteriore subiscono una spinta in senso caudale con discesa parziale del tronco e delle tonsille cerebellari nel canale midollare e si configura la malformazione di Chiari.

Se la perforazione del tetto del quarto ventricolo avviene tardivamente o in modo incompleto, l'idrocefalomielia fisiologica si riduce o si compensa; ciò nondimeno l'impegno del tronco e delle tonsille cerebellari nel forame occipitale e nei primi segmenti del canale cervicale impedisce il corretto drenaggio liquorale quando la tensione liquorale aumenta. L'aumento critico della pressione liquorale, in rapporto col polso arterioso dei plessi corioidei e con i bruschi aumenti della pressione venosa intracranica provocati da manovre di Valsalva (tosse, starnuti, torchio addominale) si ripercuote sul canale centrale del midollo con possibile rottura della parete ependimale e formazione di cavità intra-assiali di volume progressivamente crescente (Fig.1 A-B). In molti casi di siringomielia, peraltro, non esiste alcuna comunicazione tra canale midollare e cavità siringomielica.

Secondo teorie più recenti, basate sulle osservazioni dinamiche dei flussi liquorali a livello della cerniera atlo-occipitale mediante video-RM, la progressiva dilatazione della cavità siringomielica sarebbe dovuta a meccanismi idrodinamici, che agiscono non attraverso la via del canale centro-midollare, ma attraverso gli spazi subaracnoidei perimidollari (Oldfield et al., 1994).

Nel soggetto normale durante la sistole il liquor è spinto, dalla pulsazione dei plessi corioidei e dell'encefalo, dal IV ventricolo alla cisterna magna e dalle cisterne della base agli spazi subaracnoidei perimidollari attraverso il forame magno (Fig. 1 C); durante la diastole si osserva un flusso inverso di liquor verso l'alto (Fig. 1 D). Se il passaggio a questo livello è impedito dalla tonsille cerebellari impegnate posteriormente e dal tronco cerebrale spinto ventralmente, durante la sistole l'espansione cerebrale determina un brusco movimento caudale delle tonsille cerebellari che a sua volta causa un aumento della pressione liquorale negli spazi perimidollari cervicali. La cavità siringomielica, se presente, viene compressa ed il liquido intracavitario, spinto in basso e contro la parete, favorisce l'ampliamento della cavità stessa (Fig. 1 E).

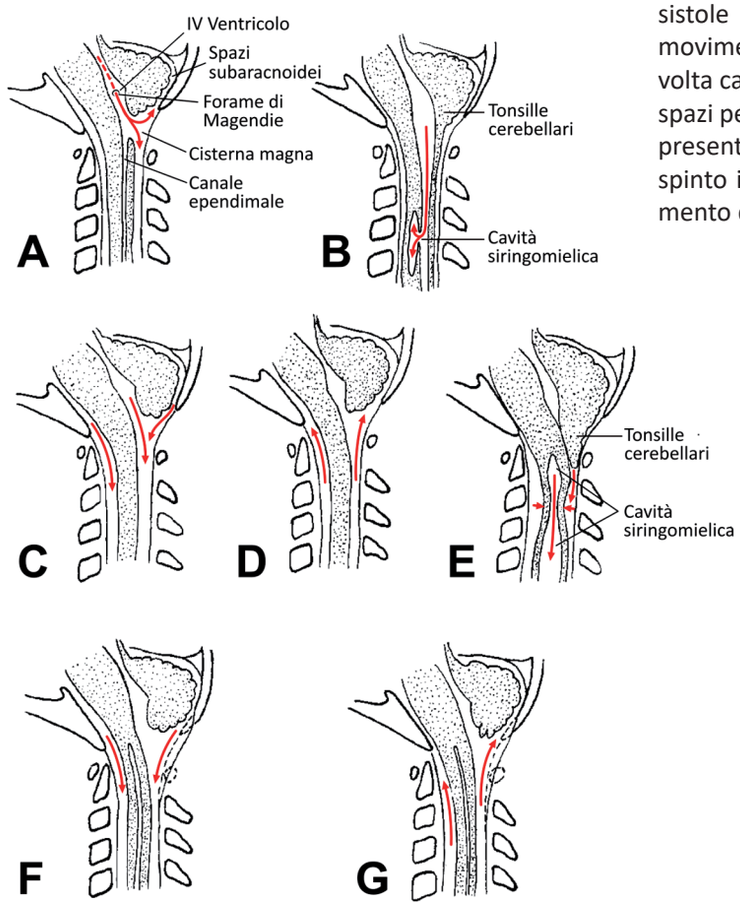


Fig. 1. Ipotesi patogenetica idrodinamica di Gardner della siringomielia ed auspicato effetto del trattamento chirurgico. A: circolazione liquorale normale nel IV ventricolo e cisterna magna. B: circolazione liquorale nella malformazione di Chiari tipo I, con formazione di una cavità siringomielica. C-D: flussi liquorali impulsivi normali nel passaggio atlo-occipitale, sistolici (C) e diastolici (D). E. Occlusione degli spazi subaracnoidei a livello del passaggio atlo-occipitale durante la sistole in caso di malformazione di Chiari, con compressione sulla cavità siringomielica e suo ampliamento (teoria di Ostfield). F-G: nella malformazione di Chiari - Tipo I. la decompressione a livello del passaggio atlo-occipitale esercita un effetto positivo sulla circolazione liquorale F sistole, G diastole) con collabimento della cavità siringomielica.

Il meccanismo lesionale sarebbe anche legato ad un disturbo microcircolatorio midollare determinato dalla ipertensione endocavitaria (Milhorat et al., 1997; Young et al., 2000). Sarebbe quindi indicato un intervento chirurgico di decompressione a livello del forame magno e dell'atlante per consentire un libero passaggio dei flussi liquorali (Fig. 1 F e G).

Dopo l'intervento si può assistere ad un collabimento della cavità siringomielica e ad un arresto della progressione peggiorativa della malattia, grazie anche al miglioramento della micro-circolazione ematica midollare (Young et al., 2000).

La formazione di cavità intramidollari di tipo siringomielico può verificarsi anche nel contesto di un glioma midollare, come sequela di una mielomalacia, spesso traumatica, di un'emorragia centromidollare e di aracnoiditi perimidollari: in tali casi si tratta di una siringomielia secondaria o acquisita, da contrapporre alla forma precedente, primitiva o malformativa.

In pratica, si può ritenere che solo un 15% di forme sia di natura idiopatica (o primaria), mentre fra le restanti, il 45% si associa ad una malformazione di Chiari tipo I, il 28% è di natura post-traumatica, ed il 15% di natura neoplastica.

Neuropatologia – La lesione cavitaria è in genere localizzata nei segmenti cervicali del midollo e si estende talvolta fino al bulbo e a qualche segmento toracico (Fig. 2 S); la localizzazione esclusivamente bulbare è più rara. In corrispondenza della lesione, il midollo appare fusiforme o schiacciato ed appiattito, ma può anche conservare un aspetto normale.

Il processo cavitario può riguardare il canale centrale e dilatarsi bilateralmente in maniera simmetrica, oppure formarsi ed espandersi in maniera asimmetrica comunicando con esso. Le cavità contengono liquido di composizione eguale o simile al liquor.

Fig. 2. Cavità siringomielica cervicale asimmetrica (S).

La compromissione delle corna posteriori e delle commessure spiega la caratteristica anestesia termodolorifica dissociata a topografia sospesa, per l'interruzione delle fibre che si incrociano nella commessura bianca anteriore prima di formare il fascio spinotalamico dorsale controlaterale. Il processo può interessare anche le corna anteriori e danneggiare i motoneuroni spinali causando paralisi atrofiche, specie alle mani, e comprimere le vie lunghe midollari.

Nella localizzazione bulbare, la cavità occupa la regione postero-laterale del bulbo coinvolgendo la radice discendente del trigemino, le proiezioni simpatiche paratrigeminale, il fascicolo longitudinale mediale, il nucleo ambiguo (IX-X) ed il nucleo dell'ipoglosso (XII).

Sintomatologia – La malattia si manifesta nel terzo o nel quarto decennio di vita; non rari, peraltro, i casi a inizio più precoce. L'esordio è insidioso e il decorso cronico, potendo protrarsi per alcuni decenni, con periodi di aggravamento alternati a periodi di stabilizzazione (van den Bergh et al., 1990; van Calembergh et al., 1990). La forma più frequente è in relazione alla presenza di cavità nel midollo cervicale inferiore o in corrispondenza del passaggio cervico-toracico.

Disturbi sensitivi. I sintomi più caratteristici consistono in un'ipo-anestesia dissociata, con perdita della sensibilità termodolorifica nella parte alta del torace e degli arti superiori e conservazione della sensibilità tattile discriminativa e profonda (Cap. 3 Funzioni sensitive; Cap. 23 Sindromi midollari). La caratteristica fondamentale è rappresentata dalla distribuzione a banda dell'ipo-anestesia, definita perciò "sospesa", con un livello superiore ed uno inferiore spesso asimmetrici.

Ciò si verifica poiché la lesione è limitata a pochi metameri, e colpisce le vie della sensibilità termodolorifica in corrispondenza delle corna posteriori o della linea mediana, ove è mantenuta l'organizzazione metamerica delle radici posteriori attraverso cui le afferenze sensitive raggiungono il midollo. Soltanto nei casi, eccezionali, in cui la cavità siringomielica comprima e faccia degenerare uno o ambedue i fasci spinotalamici, l'area di ipoanestesia termodolorifica perde la caratteristica distribuzione sospesa. L'area di ipo-anestesia è quasi sempre asimmetrica, talvolta localizzata ad un solo emicorpo. Nel caso di lesioni particolarmente estese compare anche un'ipoestesia tattile. Molto rara invece la presenza di alterazioni delle sensibilità profonde e combinate. L'anestesia termodolorifica alle mani favorisce il verificarsi di lesioni indolori, soprattutto ustioni.

Disturbi trofici e motori. Spesso è presente un'ipotrofia ai muscoli delle mani, che tende a estendersi agli avambracci: le mani assumono talvolta l'aspetto di mano a scimmia, o da predicatore.

All'amiotrofia si associa la compromissione della motilità sotto forma di paresi o paralisi che rende impacciati i movimenti fini delle dita, spesso unilateralmente o in maniera asimmetrica. I riflessi profondi sono deboli o aboliti agli arti superiori, mentre agli arti inferiori sono spesso presenti segni di compromissione piramidale (iperreflessia profonda patologica, segno di Babinski).

La cute degli arti superiori, soprattutto quella delle mani, appare tesa, secca, screpolata, talvolta con edema duro e infiltrante. Sono frequenti le ulcere e i paterecci torpidi e indolori, che coinvolgono lo scheletro e possono provocare amputazioni spontanee delle falangi. Le ossa infatti, specie quelle delle dita, vanno incontro a decalcificazione. Alle mani si segnalano ancora iperidrosi e turbe vasomotorie (vasodilatazione, acrocianosi). Non è raro l'interessamento delle piccole e delle grandi articolazioni degli arti superiori. Tali lesioni, talvolta acute, sono indolori.

Se il processo cavitario è localizzato nel bulbo, la sintomatologia, temporaneamente unilaterale, è costituita da segni di sofferenza degli ultimi cinque nervi cranici e della radice discendente del trigemino.

La lesione del V, precocemente colpito, determina ipo-anestesia facciale, a volte di tipo dissociato, con areflessia corneale e possibile cheratite neurosensitiva; oppure parestesie, disestesie e algie facciali.

La compromissione dei nuclei vestibolari comporta vertigini, nausea e vomito; da segnalare, in tal caso, la presenza di un nistagmo spontaneo prevalentemente rotatorio di natura periferica (in senso orario nelle lesioni a destra, in senso antiorario nelle lesioni a sinistra).

Le lesioni dei nuclei dei nervi IX-X determinano disfagia e disfonia. Più raro è il coinvolgimenti del nucleo del XII, dimostrato da atrofia linguale con fascicolazioni.

Altri possibili disturbi sono un'emiatrofia facciale associata ad una sindrome di Bernard-Horner e a turbe vasomotorie ipsilaterali; da segnalare, infine, l'eventuale comparsa di crisi dispnoiche e aritmie cardiache.

Diagnosi – Il sospetto diagnostico di siringomielia può essere posto con sicurezza in presenza di amiotrofie distali agli arti superiori, ipo-anestesia termodolorifica a topografia sospesa, turbe del trofismo cutaneo con ustioni indolori alle mani.

Aiutano la diagnosi il reperto di un liquor normale o il rilievo di un blocco parziale della circolazione liquorale, talora con dissociazione albumino-citologica, e la dimostrazione di un allargamento dei diametri midollari a livello della lesione, spesso in associazione con anomalie scheletriche cranio-vertebrali.

Di cruciale importanza è la TC midollare con o senza introduzione di contrasto radio-opaco negli spazi subaracnoidei perimidollari e, ancor più, la RM del tronco e del midollo cervicale. La cavità siringomielica è in genere agevolmente dimostrabile così come l'eventuale presenza di una malformazione di Chiari (Fig. 3).

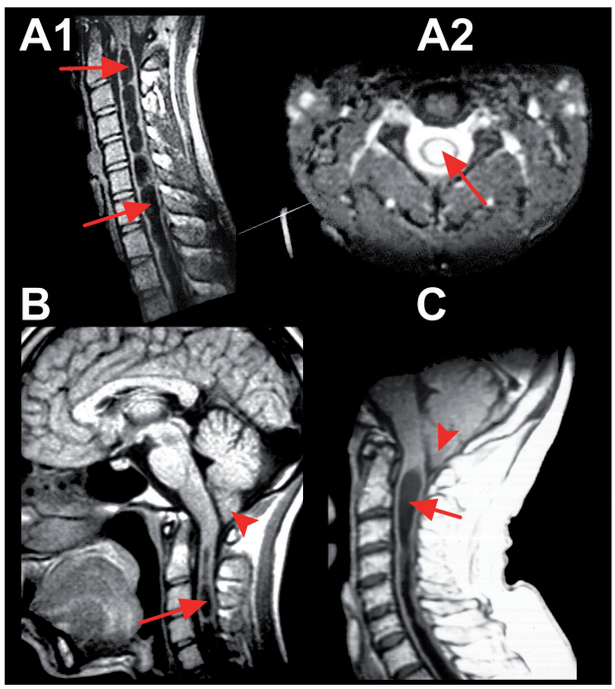


Fig. 3. Reperti RM nella siringomielia. A. In sezione sagittale mediana T1 pesata (A1), si osserva un'ampia cavità siringomielica centromidollare che si estende dai primi segmenti cervicali ai primi segmenti toracici (frecce rosse), mentre in sezione trasversale C2-C3, nelle sequenze T2 pesate (A2) il midollo cervicale appare ridotto ad un sottile anello grigio appare dilatato da un'ampia cavità cistica centromidollare ripiena di liquor (bianca, asterisco rosso); liquor è anche presente negli spazi sub-aracnoidei perimidollari. B-C. Le sezioni RM sagittali mediane T1 pesate dell'encefalo e del midollo cervicale dimostrano due differenti cavità siringomieliche associate a malformazione di Chiari tipo II. Sia in A che in B, le tonsille cerebellari e parte del bulbo sono dislocati verso il basso ed occupano parte del canale vertebrale cervicale a livello di C1-C2. In A, il midollo cervicale contiene una cavità cistica siringomielica centromidollare ripiena di liquor, che in B si prolunga anche a livello dei primi metameri toracici. (Gentilmente fornita dal Dott. G. Michelozzi - Osp. Santa Corona, Pietra Ligure, SV).

Lo studio neurofisiologico può rappresentare un utile complemento degli studi morfologici. In particolare, i potenziali evocati somestesici dall'arto inferiore (SEP) e motori (MEP) riescono a documentare l'eventuale danno delle vie lunghe midollari ascendenti e discendenti anche in assenza di manifestazioni cliniche (Masur et al., 1992). Lo studio EMG può dimostrare l'esistenza di segni di denervazione cronica dei muscoli innervati dai metameri cervico-dorsali (Nogués and Stålberg, 1999).

Diagnosi differenziale. Nelle forme iniziali si pone nei confronti di numerose altre affezioni: tumori intra e extramidollari, sclerosi laterale amiotrofica, ematomielia e lebbra.

I tumori intramidollari si caratterizzano per il decorso più rapido e per la relativa frequenza di un blocco liquorale con iperproteinorrachia, ma possono causare quadri clinici indistinguibili da quello della siringomielia. L'aspetto della lesione alla RM o alla TC può essere dubbio solo in caso di gliomi cistici.

I tumori extramidollari si diversificano clinicamente per la presenza di una sintomatologia dolorosa, eccezionale nella siringomielia, eventualmente associata a deficit segmentali sensitivi o motori e a blocco liquorale spinale. Le neuroimmagini RM sono dirimenti.

Nella sclerosi laterale amiotrofica mancano sempre, per definizione, i disturbi della sensibilità e l'iperreflessia coinvolge, almeno per un lungo periodo di tempo, anche gli arti superiori. Nella lebbra l'ipo-anestesia ha una tipica distribuzione a "macchia di leopardo" o di tipo decisamente tronculare e i disturbi trofici sono di solito molto accentuati. L'ematomielia è una lesione acuta, abitualmente causata da un trauma a livello cervicale, che dà origine a liquor ematico o xantocromico.

Terapia – Il probabile ruolo patogenetico delle variazioni della pressione liquorale su un nevrasse malformato ha modificato l'atteggiamento terapeutico nei confronti della siringomielia. Sulla base delle teorie idrodinamiche sono stati proposti interventi tendenti a ristabilire chirurgicamente un drenaggio del liquor dal IV ventricolo alla cisterna magna, o di apertura della cavità siringomielica negli spazi subaracnoidei perimidollari, con risultati alterni. Più utilizzati attualmente e ritenuti più efficaci sono gli interventi che eliminano l'ostacolo al flusso liquorale a livello del forame magno, nei casi associati a malformazione di Chiari, consistente in una decompressione chirurgica a livello della cerniera atlo-occipitale (Fig. 1 F e G).

MALFORMAZIONE DI CHIARI

Questa complessa malformazione descritta da Chiari (1891-1895) comprende tre componenti, che possono manifestarsi variamente associate fra loro oppure isolate:

- *malformazioni delle ossa della base del cranio*, costituite dall'appiattimento della base (platibasia), o dalla fusione dell'atlante con l'osso occipitale (assimilazione atlo-occipitale) con o senza invaginazione della colonna cervicale e del forame occipitale nella fossa cranica posteriore (impressione basilare), o dal rimpicciolimento, rispetto alla norma, del forame magno o della fossa cranica posteriore stessa. Queste lesioni possono associarsi a una spina bifida cervicale o all'anomalia di Klippel-Feil, caratterizzata dalla fusione di alcune vertebre cervicali, o alla presenza di vertebre cervicali sovrannumerarie;
- *malformazioni del cervelletto*, che è ipoplasico e allungato in senso verticale, con raddrizzamento del pavimento del IV ventricolo e dislocazione della parte inferiore degli emisferi e del verme nel canale cervicale, talora fino a C3. La malformazione cerebellare può associarsi a meningocele, meningo-encefalocele cervicale o encefalocele occipitale;
- *persistenza della flessura cervicale embrionaria*, con accorciamento del tronco e contrapposizione del piede del ponte alle olive bulbari.

Eziopatogenesi – La più accreditata ipotesi patogenetica della malformazione di Chiari attribuisce lo stiramento del bulbo e del cervelletto verso il basso alla trazione esercitata dall'ancoraggio del cono midollare alle pareti di un mielomeningocele (*tethered spinal cord*).

Per tale motivo, durante l'accrescimento il midollo non potrebbe risalire fino alla seconda vertebra lombare come di norma, ma resterebbe fissato più in basso, dislocando caudalmente anche il resto del nevrasse.

Un'altra ipotesi interpreta la malformazione come un'ernia del cervelletto attraverso il forame occipitale, determinata da un idrocefalo interno ipertensivo non comunicante per ostruzione dei forami di Luschka e Magendie, con marcata dilatazione del IV ventricolo.

Secondo una terza ipotesi, la malformazione sarebbe espressione di un difetto dei processi d'induzione embrionaria riguardanti la doccia neurale e gli annessi di origine mesodermica.

Forme cliniche

La malformazione di Chiari è spesso associata a mielomeningocele lombare, idrocefalo, siringomielia, siringobulbia, stenosi dell'acquedotto, malformazione di Dandy-Walker in varie combinazioni, che configurano tre sottotipi di crescente gravità (Naidich et al., 1994).

Sindrome di Chiari tipo I (adulto) – È caratterizzata da un'erniazione caudale delle tonsille cerebellari nel canale cervicale attraverso il forame occipitale, senza allungamento del midollo e del IV ventricolo, in assenza di mielomeningocele, ma con adesioni aracnoidee; spesso asintomatica, può causare idrocefalo tardivo ed associarsi a siringomielia (50% dei casi).

Può essere del tutto asintomatica e rappresentare perciò un reperto occasionale, e qualora si manifesti, può comparire a qualsiasi età, anche senile, presentandosi sotto tre principali forme: 1) quadro a tipo siringomielia o siringobulbia; 2) quadro da compressione del nevrasse a livello del forame magno, con atassia cerebellare, tetraparesi spastica, deficit sensitivi, paralisi degli ultimi nervi cranici e 3) sindrome cerebellare isolata con atassia assiale e segmentale e nistagmo. Frequenti e

talora isolati i sintomi soggettivi tipo cefalea, algie cervicali, parestesie a distribuzione cervico-nucale e brachiale ed instabilità nella stazione eretta e nella marcia.

Sindrome di Chiari tipo II (infantile) – È caratterizzata da una persistenza della flessura embrionaria con accorciamento del romboencefalo, allungamento e spostamento caudale del midollo spinale, e del verme cerebellare e bulbo attraverso il forame occipitale.

Possono coesistere malformazioni del basicranio (platibasia, fusione atlo-occipitale, spina bifida cervicale, anomalia di Klippel-Feil; associazione di meningo- o mielomeningocele lombare (95%), idrocefalo (95%), microgiria (55%), malformazioni tettali (75%), atresia acquedottale (>35%).

La sindrome si manifesta precocemente dopo la nascita, spesso drammaticamente, con segni di disfunzione troncale fra cui disturbi respiratori, crisi di apnea, disfagia, episodi di broncopneumopatia *ab ingestis*, nistagmo, ipotonia o spasticità, tetraparesi. Possono essere presenti crisi di ipertensione intracranica. Esistono anche rare forme pauci- asintomatiche.

Sindrome di Chiari tipo III (infantile, molto rara) – Si presenta come erniazione del cervelletto attraverso difetti ossei occipito-cervicali o cervicali alti, spesso associata ad encefalocele occipitale contenente una varietà di tessuti neuroectodermici abnormi ed idrocefalo. Si manifesta precocemente dopo la nascita con una grave sintomatologia analoga alla forma precedente.

Diagnosi

Si basa sulle neuroimmagini TC e RM del tratto cranio-cervicale (Fig. 3 A-B), che dimostrano, specie nelle proiezioni sagittali, l'eventuale concomitanza di malformazioni scheletriche, una cisterna magna distesa e spostata caudalmente, ed una parte del tronco e del cervelletto trascinati nel canale midollare cervicale.

Terapia

Si basa sul trattamento neurochirurgico decompressivo in corrispondenza del passaggio atlo-occipitale.

MALFORMAZIONE DI DANDY-WALKER

È una malformazione complessa molto rara (incidenza pari a 1:100.000), caratterizzata da ipo-aplasia del verme cerebellare, dilatazione cistica del IV ventricolo e dell'adiacente fossa cranica posteriore ed idrocefalo precoce (la sindrome ne è causa nel 3,5% di tutti i casi), con variabile associazione di altre malformazioni, quali pachi- poligiria, microcefalia, eterotopie neuronali, agenesia del corpo calloso, displasie spinali e spina bifida, siringomielia, polidattilia e difetti renali.

Compatibile con una vita normale, comporta ritardo mentale nel 25-50% dei casi.

La malformazione può essere trasmessa in modalità autosomica recessiva in quadri di malformazioni multiple (sindrome di Meckel o Joubert) e di errori congeniti del metabolismo (della glicosilazione), o anche in maniera autosomica dominante o recessiva X-*linked*, oppure manifestarsi in corso di aberrazioni cromosomiche o anche in maniera sporadica, incluse le forme secondarie a diabete e malattie virali materne o assunzione di farmaci nel primo periodo di gestazione.

Riferimenti bibliografici

Chiari, H. (1891). Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. Deutsche medicinische Wochenschrift (Berlin), 17, 1172-1175.

Chiari, H. (1895). Über Veränderungen des Kleinhirns, der Pons und der Medulla oblongata, infolge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. Denkschriften der Akademie der Wissenschaften in Wien, 63, 71.

Gardner, W. J. (1965). Hydrodynamic Mechanism of Syringomyelia: Its Relationship to Myelocele. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 28, 247-259.

Masur, H., Oberwittler, C., Fahrendorf, G., et al. (1992). The relation between functional deficits, motor and sensory conduction times and MRI findings in syringomyelia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 85(5), 321-330.

Milhorat, T. H., Capocelli, A. L., Jr., Kotzen, R. M., et al. (1997). Intramedullary pressure in syringomyelia: clinical and pathophysiological correlates of syrinx distension. Neurosurgery, 41(5), 1102-1110.

Naidich, T. P., Braffman, B., Altman, N. R., et al. (1994). Malformations of the posterior fossa and cranio-vertebral junction. Riv. Neuroradiol, 7, 423-439.

Nogués, M. A., & Stålberg, E. (1999). Electrodiagnostic findings in syringomyelia. Muscle Nerve, 22(12), 1653-1659.

Oldfield, E. H., Muraszko, K., Shawker, T. H., et al. (1994). Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. J Neurosurg, 80(1), 3-15.

van Calenbergh, F., Hoorens, G., & Van den Bergh, R. (1990). Syringomyelia: a retrospective study Part II: Diagnostic and therapeutic approach. Acta Neurol Belg, 90(2), 100-110.

van den Bergh, R., Hoorens, G., & Van Calenbergh, F. (1990). Syringomyelia: a retrospective study. Part I: Clinical features. Acta Neurol Belg, 90(2), 93-99.

Young, W. F., Tuma, R., & O'Grady, T. (2000). Intraoperative measurement of spinal cord blood flow in syringomyelia. Clin Neurol Neurosurg, 102(3), 119-123.

Testi di riferimento

Anson, J. A., Benzel, E. C., Awad, I. A., et al. (1997). Syringomyelia and the Chiari malformations. Park Ridge, Ill.: American Association of Neurological Surgeons.

Klein, A. (Ed.). (2013). Neural tube defects: prevalence, pathogenesis and prevention Neurodevelopmental Diseases - Laboratory and Clinical Research, Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc.

Kumar, P., & Burton, B. K. (2008). Congenital malformations : evidence-based evaluation and management. New York: McGraw-Hill Medical.

Tortori-Donati, P., Rossi, A., & Biancheri, R. (2005). Pediatric Neuroradiology. Berlin, New York: Springer.

Tubbs, R. S., & Oakes, W. J. (2013). The Chiari malformations.

SINDROMI NEUROCUTANEE O FACOMATOSI

A. Seitun

Le sindromi neurocutanee, o facomatosi, caratterizzano differenti gruppi di malattie che si manifestano nella prima infanzia con lesioni tegumentarie, manifestazioni neurologiche e sviluppo di tumori in vari organi. Al termine "facomatosi" (derivato dal gr. *phacos*: lenticchia, placca piatta o macchia congenita) coniato da van der Hoeve (1920), hanno fatto seguito numerose altre definizioni quali ectodermosi congenite o sindromi neurocutanee (Yakovlev e Guthrie, 1931), "displasie neuro-ectodermiche congenite" (van Bogaert, 1935), amartosi, amartoblastomatosi sistemiche famigliari, dermatosi geno-neuro-splancniche, sindromi o malattie neurocutanee ed infine, "neurocristopatie" (Bolande, 1974), trattandosi di affezioni riferibili ad alterazioni genetiche riguardanti cellule derivate dalla primitiva cresta neurale (cfr. Sarnat e Curatolo, 2008).

Per la maggior parte, si tratta di malattie causate da alterata espressione di geni soppressori dei tumori; alcune di esse, come l'angiomatosi encefalotrigeminale (malattia di Sturge-Weber) e la sindrome di Proteo si presentano esclusivamente in maniera sporadica.

Le informazioni ottenute mediante analisi di *linkage* e clonaggio genetico posizionale hanno permesso di identificare e localizzare i geni responsabili delle principali facomatosi ed hanno permesso di delucidare un crescente numero di meccanismi molecolari responsabili della proliferazione, del differenziamento, della migrazione neuronale e della neuro-oncogenesi.

NEUROFIBROMATOSI

Neurofibromatosi tipo 1 (NF1)

Descritta da von Recklinghausen (1882), è una malattia autosomica dominante a penetranza completa ed espressione variabile, indipendente da fattori etnici e dal sesso e con prevalenza variabile da 1:3.000 a 1:5.000 a seconda degli studi di popolazione, che si presenta nel 50% dei consanguinei e si esprime con manifestazioni in gran parte età dipendenti. L'attesa di vita dei soggetti affetti è probabilmente ridotta di 10-15 anni, e la causa di morte più frequente è rapportabile all'insorgenza di neoplasie maligne (Rasmussen e Friedman, 2000).

È causata da alterazioni del gene *NF1* (17q11.2) (Barker et al., 1987), e si esprime con alterazioni tissutali più o meno gravi prevalenti nelle linee derivanti dalla cresta neurale. Sebbene sia stato accertato che esiste una grande varietà di mutazioni di NF1, non sono finora emerse mutazioni particolarmente ricorrenti, né associazioni particolari fra ciascuna di esse e le relative manifestazioni cliniche. Il fatto che i soggetti portatori della stessa mutazione possano essere portatori di manifestazioni dissimili suggerisce che esse dipendano anche da altri fattori, per ora sconosciuti.

Eziopatogenesi

L'importanza della NF1 è dovuta al fatto che è una delle malattie genetiche più frequenti della specie umana. La sua insorgenza sembra richiedere l'associazione di una predisposizione a sviluppare la malattia, tratto trasmesso in maniera autosomica dominante (mutazione germinale ereditaria di una copia del gene *NF1*), con una successiva mutazione somatica acquisita, tale da inattivare la seconda copia allelica di *NF1*.

Perciò la NF1 può considerarsi un'affezione autosomica dominante solo relativamente ai ceppi famigliari, essendo recessiva a livello cellulare. È quindi probabile che l'incidenza nella popolazione di alterazioni ereditarie di *NF1* sia ben più alta di quanto stimato in base all'incidenza di casi conclamati.

Il 50% dei discendenti dei malati affetti da NF1 sviluppa la malattia, ma a causa dell'estremo polimorfismo della sua espressione clinica e dell'alta variabilità della penetranza è impossibile, almeno per ora, prevederne la gravità.

Le tipiche manifestazioni sembrano riconducibili a una mancata produzione di *neurofibromina*, proteina citoplasmatica ubiquitaria codificata da *NF1* in 2 isoforme età-dipendenti, e prevalentemente espressa nel parenchima nervoso, ove si localizza in gran parte a livello microtubulare.

La neurofibromina fa parte della superfamiglia delle proteine GRD (*GAP-Related Domain*) o GAP-proteine attivanti l'idrolisi della guanosina-trifosfato (GTP) e frena e regola l'espressione di proto-oncogeni cellulari (specie RAS) responsabili dei processi di proliferazione, accrescimento e differenziamento cellulare, i quali sono attivati dal legame con GTP ed inattivati dal legame con GDP; inoltre, regola l'attività dell'adenilato ciclasi stimolata da G-proteine (Tong et al., 2002).

Nei neurofibrosarcomi maligni insorti in soggetti con neurofibromatosi tipo 1, è stata infatti dimostrata un'assenza di neurofibromina, correlata ad un marcato aumento della proteina p21, codificata dal gene *RAS* (Gutmann e Collins, 1993). La neurofibromina è dunque da considerare come una proteina chiave dotata di importante azione oncosoppressiva.

Sintomatologia

Comprende iperpigmentazioni cutanee, tumori cutanei e dei nervi periferici ed altre displasie ed anomalie associate (Tab. 1).

Tabella 1. Manifestazioni di NF1

Iperpigmentazioni	**Disgenesie**
• macchie pigmentarie	• craniche
• nevi pigmentari ed anemici	• spinali
• macule angiomatose	**Malformazioni scheletriche**
• xantogranulomi giovanili	• cifoscoliosi
Tumori dermici	**Schwannosi intrarachidea**
• fibromi molli	**Angiomi**
Tumori sottocutanei	**Eterotopie gliali e gliomi**
• neurofibromi nodulari	**Siringomielia**
• tumori regali	
Displasie	
• noduli di Lisch	

Macchie o chiazze pigmentarie. Sono aree cutanee non rilevate di colore caffé-latte, a contorno abbastanza regolare e di estensione variabile da 1-2 mm a più cm, più frequenti e visibili nelle zone coperte, in particolare alla base del collo, alle ascelle, al tronco e alla cintura. Il loro colore marrone è causato da un aumento del numero e delle dimensioni dei melanosomi dello strato malpighiano della cute; la consistenza palpatoria delle pliche cutanee può essere pari a quella della cute circostante, o maggiore se coesiste un neurofibroma plessiforme sottostante.

Nevi pigmentari e lentiggini. I nevi melanocitici sono di aspetto simile a quelli comuni, e possono coesistere con lentiggini multiple nelle zone cutanee più esposte al sole (lentigo solare); nel 90% dei casi di NF1, tuttavia, si osservano in gran numero anche lungo le pieghe cutanee non esposte e soggette a sfregamento (ascellari, sottomammillari, inguinali).

Nevi anemici. Si presentano come chiazze cutanee depigmentate a contorno frastagliato che non si arrossano come la cute circostante dopo sfregamento.

Macule angiomatose. Sono piccole aree cutanee blu-rossastre o bruno-cerulee e possono rappresentare un segno diagnostico isolato ed assai precoce, specie in età infantile (Vabres et al., 1998).

Xantogranulomi. Si manifestano come gruppi di papule cutanee giallo-brune, la cui presenza può contribuire al sospetto diagnostico.

Tumori dermici e sottodermici. Sono costituiti da fibromi molli di colore rosa-violaceo a forma piatta, sessile, lobulare o peduncolata ("mollusco pendulo"). Sono formati da tessuto connettivo molto lasso ricoperto da cute sottile, per cui, mancando una base d'impianto consistente, sono suscettibili di invaginazione nel derma sottostante. Presenti ubiquitariamente in numero variabile da pochi elementi a molte centinaia, si localizzano soprattutto alla base del collo e al tronco, con disposizione preferenziale "a collana" e a "cintura" (Fig. 1-2).

Neurofibromi nodulari sottocutanei. Si sviluppano lungo il tronco dei nervi periferici, ove la proliferazione e l'infiltrazione dei fibroblasti di sostegno del nervo e delle cellule di Schwann ne sovvertono la normale architettura fascicolare. Di grandezza variabile da pochi millimetri a molti centimetri e di consistenza duro-

Fig. 1. Neurofibromatosi tipo 1 (NF1). Neurofibromi della cute del dorso.

Fig. 2. Neurofibromatosi tipo 1 (NF1). Particolare dei neurofibromi cutanei: tumori peduncolati e tumori.

elastica alla palpazione, tendono ad allinearsi a grani di rosario lungo i nervi periferici. In particolare, i nervi più colpiti sono: agli arti superiori, il mediano, l'ulnare ed il cutaneo brachiale; agli arti inferiori, il crurale, lo sciatico e il tibiale anteriore. Anche i nervi viscerali possono essere coinvolti, ma non è ovviamente possibile scoprirlo mediante l'esame ispettivo e palpatorio.

Tumori regali sottocutanei. Sono masse neoformate d'aspetto quasi sempre mostruoso, causate da un coinvolgimento neurofibromatoso diffuso e massivo delle terminazioni nervose cutanee e mucose. Si distinguono tre varietà:

- *neuroma plessiforme*, di consistenza nodosa, localizzato preferenzialmente al capo (palpebre, labbro superiore, regione temporale), alla nuca ed agli arti, sede in cui si associa a linfangiomatosi elefantiasica;
- *dermatolisia* o pachidermatocele, displasia cutanea costituita da abnormi pliche cutanee sul dorso, sulle natiche e alla radice degli arti *(cutis laxa);*
- *mixoglioma gelatiniforme*, enorme neoformazione di consistenza molle, localizzata al terzo inferiore di una gamba e associata a linfangiomatosi e ipertrofia elefantiasica del sottocute. Le localizzazioni alla nuca e al dorso, qualora associate ad iperpigmentazione, sono altamente evocative di un tumore intrarachideo sottostante.

Displasie. Di particolare importanza diagnostica sono i *noduli di Lisch*, amartomi melanocitici dell'iride[1], che si presentano come piccole lesioni sporgenti di colore bruno pallido e d'aspetto variabile in rapporto al colore dell'iride e sono facilmente documentabili all'esame oftalmoscopico con la lampada a fessura. Pressoché invisibili alla nascita, la loro prevalenza nei malati con NF1 gradualmente aumenta fino al 50% a 5 anni, al 75% a 15 anni ed al 95-100% oltre i 30 anni.

Altre anomalie associate. Sono rappresentate da:

- disgenesie craniche (macrocefalia, difetti sfenoidali con possibile comparsa di evaginazioni ed esoftalmo pulsante);
- disgenesie spinali (spina bifida e meningocele);
- malformazioni scheletriche (cifoscoliosi in almeno il 40% dei casi, *pectus excavatum*, cisti ossee, fratture patologiche, pseudoartrosi, ipertrofia ossea localizzata);
- schwannosi intrarachidea, da invasione nodulare perivascolare di cellule di Schwann;
- angiomi cutanei simili a quelli della malattia di Sturge-Weber;
- eterotopie gliali astrocitarie o gliomi localizzati lungo il decorso del nervo ottico o attorno all'acquedotto del IV ventricolo, con possibile ostruzione e formazione di idrocefalo interno non comunicante;
- siringomielia.

NF1 comporta un aumento del 20% dell'incidenza di epilessia rispetto alla popolazione normale e, nel 5% circa dei malati, l'epilessia si associa ad un modesto difetto intellettivo. Nel 2-5% dei casi si possono osservare ganglioneuromi, feocromocitomi e degenerazioni maligne, con evoluzione sarcomatosa di preesistenti neurofibromi, o astrocitomi e glioblastomi nel SNC.

Diagnosi

A scopo diagnostico, l'identificazione di frammenti di neurofibromina, attualmente possibile grazie ad un test commerciale, non ha ancora trovato sufficiente validazione circa la specificità e sensibilità predittiva del metodo. Essendo l'identificazione di mutazioni o alterazioni di NF1 piuttosto complessa, la diagnosi si basa sui criteri clinici illustrati nella Tab. 2, che permettono di distingure NF1 da NF2, caratterizzata da neurofibromi o schwannomi bilaterali del n. VIII (Rubenstein, 1986;

[1] Amartoma: malformazione simil-tumorale benigna formata da un'abnorme proporzione di cellule normalmente presenti nel tessuto.

Tabella 2. Criteri diagnostici delle neurofibromatosi NF1 ed NF2

NF1

Due o più criteri sono richiesti fra i seguenti nei soggetti caucasici:

1. Sei o più macchie caffè-latte di diametro >5 mm (soggetti prepuberi) o >15 mm (soggetti post-puberi);
2. Due o più neurofibromi di qualunque tipo o un neurofibroma plessiforme;
3. Lentiggini diffuse delle regioni ascellari o inguinali;
4. Anomalie ossee: displasia sfenoidea o assottigliamento corticale delle ossa lunghe, con o senza pseudoartrosi;
5. Glioma ottico;
6. Due o più noduli di Lisch (amartomi dell'iride);
7. Un consanguineo di 1° grado (genitore, fratello germano, figlio) con NF1 diagnosticata in base ai precedenti criteri

NF2

Un solo criterio fra i seguenti è sufficiente per la diagnosi:

1. Tumore bilaterale del n. VIII documentato mediante RM con mezzo di contrasto;
2. Un consanguineo di 1° grado affetto da NF2 (genitore, fratello germano, figlio) e un tumore unilaterale del n. VIII, oppure, in alternativa, uno dei seguenti criteri:
   - neurofibroma
   - meningioma
   - glioma
   - schwannoma
   - cataratta capsulare posteriore o opacità del cristallino in età infanto-giovanile.

(NIH Consensus Statements, 1991)

NIH Consensus Statements, 1988, 1991; Gutmann et al., 1997; Hyman e Wittemore, 2000; Korf; 2001).

Le macchie caffè-latte tipiche di NF1 sono rotondeggianti o ovalari, e si distinguono agevolmente da quelle a contorni frastagliati della sindrome di Albright (displasia fibrosa poliostotica) e dalle iperpigmentazioni della sindrome da lentiggini multiple di Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Se si manifestano isolatamente in maniera ereditaria, possono suggerire una forma famigliare di macchie caffé-latte, causata da alterazioni genetiche non legate ad NF1 (Charrow et al., 1993). Dalla nascita fino ai 6 anni la diagnosi non è agevole, anche in presenza di più di 6 tipiche macchie caffé-latte.

Utilizzando i criteri di cui sopra, 151 bambini (94%) su un campione di 160 di età < 6 anni, inizialmente classificati come affetti da NF1, si riducevano a 112 (74%) correttamente diagnosticati e 39 (26%) non affetti (asintomatici nel controllo a distanza). Dei 9 non classificati, 3 (33%) erano successivamente riconosciuti affetti da NF1. Le manifestazioni cliniche includevano, in ordine di frequenza: macchie caffé-latte (97%), iperpigmentazione lentigginosa ascellare o inguinale (81%), noduli di Lisch (30%), neurofibromi (15%), pseudoartrosi (6%), e gliomi ottici (4%). Più di due criteri minimi diagnostici erano presenti nell'80% dei bambini con positività di storia famigliare e nel 32% di quelli con negatività di storia (Obringer et al., 1989).

Di fronte al sospetto diagnostico di NF1 è opportuno ricercare la presenza di noduli di Lisch nell'iride, di eventuali alterazioni dell'EEG o dei vari potenziali evocati somestesici e sensoriali, e di eventuali deficit intellettivi (valutazione psicometrica), ed attuare nel corso dell'osservazione ulteriori indagini bioumorali e TC-RM per identificare localizzazioni lesionali asintomatiche (Wolkenstein et al., 1995).

La RM encefalica e spinale con mezzo di contrasto paramagnetico è molto utile in fase diagnostica, rivelando nel 74% dei malati anormalità dei segnali pesati in T2 in varie strutture sopra- e sottotentoriali. La RM e la TC, così come altri esami strumentali (EMG, etc.), identificano le complicanze tumorali intracraniche o intrarachidee.

Se compare ipertensione arteriosa prima dei 18 anni, si deve ricercare una stenosi aortica o delle arterie renali. Dopo i 18 anni, la causa più frequente è un feocromocitoma, diagnosticabile per l'elevata escrezione di catecolamine nelle 24 ore e, meglio ancora, per l'abnorme aumento del rapporto noradrenalina/adrenalina (normalmente < 1) sul sangue refluo ottenuto da ciascuna ghiandola surrenale mediante cateterismo venoso selettivo. La localizzazione del tumore viene ulteriormente stabilita mediante SPECT con MIBG (meta-[^{123}I]-benzilguanidina) e TC-RM dell'addome e del mediastino, indagini che permettono di dimostrare localizzazioni extrasurrenaliche (para-aortiche, etc.).

Prognosi

Varia in rapporto all'evolutività ed alla localizzazione delle lesioni. Accanto a forme fruste o paucisintomatiche scarsamente evolutive, altre presentano un progressivo peggioramento.

Su casistiche rappresentative, la NF1 rimane asintomatica nel 41% dei casi, e nei rimanenti, comporta complicanze neurologiche (35.2%), estetiche (13.2%), ortopediche (6.8%) e sarcomi (3.6%) (Rubenstein, 1986). La trasformazione sarcomatosa dei neurofibromi è più frequente nei tumori regali, specie nei mixogliomi gelatiniformi, e può essere precipitata dai tentativi di exeresi chirurgica.

Poiché non esistono terapie atte ad arrestare l'evoluzione della malattia, la prognosi rimane subordinata alla sede delle lesioni ed alla loro natura, ed è ovviamente più grave nel caso di lesioni intracraniche o spinali a carattere evolutivo.

Terapia

È sintomatica, poiché l'affezione non è suscettibile di trattamento eziologico. Gli interventi di chirurgia plastica dovrebbero essere considerati solo in forme con particolari necessità estetiche, ma sempre con estrema cautela, dato il rischio di peggioramenti funzionali causati da lesioni neuroperiferiche iatrogene.

Il trattamento dei neuromi plessiformi può risultare particolarmente difficile o anche impossibile, specie nelle localizzazioni al volto, e comporta un aumentato rischio di degenerazione maligna.

Speciali problemi, infine, comportano le forme rapidamente ingravescenti, in cui il sospetto di una evoluzione sarcomatosa spinge all'intervento bioptico e ad eventuali exeresi del tronco nervoso e dei tessuti e linfonodi circostanti.

Neurofibromatosi tipo 2 (NF2)

Nota come neurofibromatosi acustica bilaterale (Martuza e Eldridge, 1988) ed assai più rara di NF1, è una forma di neurofibromatosi ereditaria autosomica monogenica dominante che predispone i portatori alla formazione di tumori multipli nel SNC e SNP, fra i quali i più caratteristici sono i neurinomi o schwannomi bilaterali, tumori causati da un'abnorme proliferazione delle cellule di Schwann delle radici dei nervi cranici, specie il n. VIII, e spinali.

Eziopatogenesi

È causata da alterazioni del gene *NF2* (22q12.2) (Rouleau et al., 1989) per traslazioni costituzionali t(4;22)(q12;q12.2) o un punto di rottura traslazionale q12.2. NF2 codifica per la *merlina*, proteina citoscheletrica simile a moesina-ezrina-radixina, esercitando azione oncosoppressiva.

Monosomia completa o parziale è stata riscontrata nel 22% delle manifestazioni neoplastiche acustiche, e nel 55% delle altre localizzazioni. *NF2* sembra appartenere ad una nuova classe di geni oncosoppressori, codificando per la produzione di una proteina di 587 aminoacidi, che presenta strette omologie con quelle dell'interfaccia fra membrana plasmatica e citoscheletro cellulare, sito ove in precedenza non si presupponeva che i geni oncosoppressori esercitassero qualche azione (Rouleau et al., 1993; Trofatter et al., 1993).

Sintomatologia

È tipicamente dominata da sintomi e segni di compromissione bilaterale del nervo vestibolococleare (VIII), poiché mancano i segni cutanei ed i noduli di Lisch tipici di NF1. Le localizzazioni ad altri nervi cranici (specie V e VII) sono molto meno frequenti.

Mentre il neurinoma unilaterale del n. VIII non è associato a mutazioni di *NF2* ed usualmente si manifesta nella quinta-sesta decade di vita, quelli bilaterali causati da mutazioni di *NF2* diventano sintomatici nella terza-quarta decade, manifestandosi con ipoacusia ingravescente associata a paracusie ed acufeni e, nelle fasi più avanzate, con una sindrome dell'angolo cerebellopontino. In una minoranza di soggetti, l'ipoacusia può anche esordire repentinamente senza alcuna avvisaglia.

Quando il neurinoma insorge nella porzione extradurale di una radice spinale causa una sindrome radicolare isolata, mentre se la sua localizzazione è intradurale, esso può facilmente causare una sindrome radicolo-midollare.

Le localizzazioni in organi e apparati non nervosi non sono infrequenti: tumori di dimensioni anche cospicue possono svilupparsi nella cavità toracica o addominale, provocando lesioni scheletriche secondarie osteoclastiche od osteoblastiche, e in questo caso la diagnosi di NF2 è prettamente istopatologica.

La tendenza blastomatosa è confermata dall'associazione, peraltro non frequente, con altri tumori del SNC, in particolare gliomi:

1. gli astrocitomi pilocitici della regione del terzo ventricolo, frequenti nei soggetti giovani, spesso responsabili di sindromi disendocrine per coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario;
2. gliomi del nervo ottico, che talora emergono dalla papilla e si rendono visibili all'osservazione del fondo oculare;
3. gliomatosi diffusa degli emisferi cerebrali e soprattutto cerebellari.

Fra gli altri tipi di tumore, si possono osservare meningiomi cerebrali e spinali, molto spesso associati con lo schwannoma bilaterale del n. VIII, ependimomi multipli, a preferenziale localizzazione midollare, tumori epifisari responsabili di pubertà precoce ed infine il feocromocitoma.

Recenti studi prospettici hanno documentato in NF2 un'elevata frequenza di cataratta posteriore subcapsulare-capsulare (80%) e perifero-corticale (37,8%) (Bouzas et al., 1993).

Diagnosi

Si basa sulla presenza di almeno uno dei due criteri diagnostici principali proposti nella Tabella 2. Di fronte ad un'ipoacusia ingravescente mono- o bilaterale, accompagnata o meno da acufeni e paracusie, l'esplorazione audiologica e lo studio dei potenziali evocati BAER possono far sospettare una lesione dell'VIII nervo, la cui natura neoplastica neurinomatosa viene documentata mediante RM con mezzo di contrasto.

La stessa indagine è cruciale per identificare precocemente l'esistenza di eventuali altre localizzazioni tumorali, ad esempio gliomi del n. ottico o periacqueduttali, piccoli meningiomi isolati o multipli, neurofibromi spinali, tumori blastici splancnici. Nei consanguinei stretti di un soggetto affetto da NF2 può rivelarsi utile lo studio audio-vestibolare e dei BAER, e la ricerca oftalmologica di opacità del cristallino.

Terapia

È basata sull'exeresi chirurgica ed in alternativa, sulla radioterapia, onde ribaltare una prognosi *quoad vitam* di per sé infausta, ed una *quoad functionem* non particolarmente soddisfacente, considerando l'alta percentuale di esiti in sordità e lesioni deficitarie trigeminali o facciali ipsilaterali (Evans et al., 1993).

La prognosi è migliore nei soggetti con buone risposte evocate acustiche prima dell'intervento. I migliori risultati ai fini della qualità della vita sembrano inoltre dipendere dalla precocità dell'intervento e dalla sua effettuazione presso Centri altamente specializzati, presso alcuni dei quali vi è anche la possibilità di impiantare contestualmente neuroprotesi acustiche nei malati in cui l'asportazione del tumore comporti la sordità bilaterale completa.

La radiochirurgia isocentrica mediante *gamma knife* o acceleratore lineare può rappresentare un'alternativa all'intervento, comportando una morbilità accettabile che secondo alcuni potrebbe essere ulteriormente abbassata trattando precocemente i piccoli neurinomi con cicli di irradiazioni isocentriche multiple. La trasformazione maligna degli schwannomi sembra controllata dalla radioterapia associata a chemioterapia con doxorubicina-vinblastina (Bruckner et al., 1992).

Numerosi contributi dimostrano l'efficacia del trattamento radiante, sia in radioterapia sterotassica mediante acceleratore lineare, sia in radiochirurgia *gamma knife* con singola ed unica irradiazione (Flickinger et al., 1993; Andrews et al., 2001; Flickinger et al., 2001; Spiegelmann et al. 2001).

Le indicazioni principali sono costituite da: 1) diametro del neurinoma < 30 mm, 2) udito ipsilateralmente compromesso in maniera grave e 3) rischio di compressioni o disfunzioni del tronco encefalico.

In questi casi, il trattamento con singola dose massimale di 26 Gy permette di ottenere una buona riduzione volumetrica del tumore a 3 anni (Kida et al., 2000). La terapia delle altre eventuali localizzazioni rimane prettamente chirurgica.

SCLEROSI TUBEROSA COMPLEX

Descritta nel 1880 da Bourneville, è una malattia autosomica dominante caratterizzata da un complesso di lesioni nervose, cutanee e spesso anche splancniche (renali, cardiache e polmonari), costituite da amartomi di derivazione ecto-mesodermica

È causata da mutazioni inattivanti in uno dei due geni *TSC,* codificanti per le proteine amartina (*TSC1,* 99q34.13, 18%) e tuberina (*TSC2,* 16p13.3, 82%), interagenti fra loro (Fryer et al., 1987; cfr. Gomez et al., 1999, Jones et al., 1999; MacCollin e Kwiatowski, 2001).

Nel 50-80% dei casi la malattia si presenta sotto forma sporadica causata da mutazione genetica (incidenza circa 6:100.000); nei restanti è eredofamiliare ed autosomica dominante, con estrema variabilità di penetranza e di espressione (incidenza 1-2:100.000).

La stima corretta della reale incidenza è resa difficile dalla presenza di forme fruste di difficile identificazione, anche a causa della bassa percentuale di antecedenti famigliari identificabili, potenzialmente utili per la diagnosi.

Eziopatogenesi

Rimasta a lungo poco conosciuta, è ora attribuibile ad una prima mutazione germinale in un allele *TSC1* o *TSC2*, seguita da una seconda mutazione somatica nell'altro corrispondente allele, comportante uno sconvolgimento dei processi di crescita cellulare e la formazione di amartomi. *TSC1* e *TSC2* codificano per due proteine ubiquitarie rispettivamente denominate *amartina (TSC1)* e *tuberina (TSC2)*: legandosi fra loro, ed entrando a far parte di un più largo assemblamento proteico, esse modulano le GTPasi Rap1 e Rap5 e l'organizzazione dell'actina citoscheletrica (Cheadle et al., 2000); l'amartina inoltre, disregola il controllo della proliferazione attraverso differenti meccanismi che dipendono dalla presenza di tuberina (Miloloza et al., 2002).

Neuropatologia

Le lesioni presentano un carattere iperplastico tumorale e sono formate da elementi cellulari di derivazione ecto-mesodermica abnormi per numero e morfologia, che solo raramente vanno incontro a trasformazione maligna. L'aspetto più spettacolare delle lesioni, sperimentalmente studiabili nel ratto Eker (Mizuguchi e Takashima, 2001), è dato dalla presenza di numerosi elementi cellulari di enormi dimensioni e di morfologia mostruosa, sia nelle localizzazioni encefaliche che in quelle miocardiche (rabdomiomi).

Manifestazioni cutanee – Sono rappresentate dall'adenoma di Pringle, impropriamente definito "adenoma sebaceo", ma in realtà corrispondente ad un angiofibroma e dai corrispondenti tumori di Koenen periungueali.

Manifestazioni nervose – Comprendono due caratteristici tipi di lesione: 1) tuberi superficiali e 2) noduli periventricolari.

Tuberi. Sono piccole masse consistenti di tessuto bianco-grigiastro, a superficie liscia e contorno irregolare, che affiorano sulla superficie della corteccia. Quasi sempre multiple ed ubiquitarie, tendono tuttavia a localizzarsi in maggior numero nelle aree fronto-temporali, ma possono riscontrarsi anche nel cervelletto.

Istologicamente presentano le seguenti gravi anomalie: 1) completo sovvertimento cito-architettonico,

con demielinizzazione; 2) gliosi fibrillare anisomorfa periferica a carattere anarchico; 3) presenza di cellule giganti mostruose, di derivazione neuronale e gliale; 4) calcificazioni più o meno abbondanti ed irregolari.

A questo tipo di lesione sono imputabili le manifestazioni epilettiche e i difetti intellettivi che caratterizzano la malattia, oltre le più rare manifestazioni deficitarie focali (quadri piramidali e cerebellari).

Noduli periventricolari. Sono masse dure, sessili o peduncolate, che in numero variabile aggettano bilateralmente nelle cavità ventricolari, soprattutto in vicinanza dei forami di Monro, ma possono localizzarsi anche attorno al III e IV ventricolo. Ricoperti dall'ependima, sono formati da spongioblasti, astrociti giganti mostruosi ed abbondanti calcificazioni. Come nei tuberi, talvolta si possono osservare aspetti degenerativo-necrotici. Possono coesistere localizzazioni intraoculari che configurano tipici facomi retinici multipli.

Alle lesioni nodulari si possono attribuire soprattutto le non infrequenti complicanze idrocefaliche di tipo ostruttivo non comunicante, le manifestazioni extrapiramidali e le sindromi ipotalamo-ipofisarie eventualmente presenti. Nel 10-15% dei casi, i noduli subependimali assumono le caratteristiche istologiche di veri e propri astrocitomi differenziati, che peraltro non presentano evidenti segni di malignità.

Sintomatologia

L'affezione è già presente alla nascita, ma quasi sempre viene sospettata nella prima infanzia per l'occorrenza di epilessia o ritardo mentale. Si stima che la malattia sia responsabile dello 0,6% di tutte le oligofrenie e dello 0,3% di tutte le epilessie.

Nei casi conclamati, si presenta con la classica *triade di Vogt*: epilessia, oligofrenia, manifestazioni cutanee (adenoma sebaceo di Pringle).

Epilessia – Esordisce precocemente, più spesso entro i primi due anni di vita, talvolta anche nelle prime settimane. In epoca neonatale e per tutto il primo anno di vita predomina la sindrome di West o ipsaritmia (60%). Successivamente, per tutta la prima infanzia, prevale la s. di Lennox-Gastaut (53%) (Debard et al., 1979), configurando quadri di encefalopatia epilettica con ritardo mentale.

Il 67% dei bambini epilettici presenta solo macchie ipocromiche, meno frequentemente (33%) la triade di Vogt al completo. L'evoluzione è di solito peggiorativa, con comparsa di farmacoresistenza ed associazione di crisi generalizzate o focali di vario tipo.

Complessivamente, in ordine di frequenza, si osservano: crisi generalizzate nell'85% dei casi (tonico-cloniche: 41%; sindrome di West o ipsaritmia 30%; miocloniche: 16%; assenze atipiche: 7%; toniche 6%; acinetiche 4%), e crisi focali nel 29% (jacksoniane motorie 16%, con turbe della coscienza 10%) (Gomez, 1999). Il polimorfismo delle crisi, la loro successione nel tempo e la frequente farmacoresistenza rappresentano una tipica caratteristica della malattia.

Ritardo mentale – Si associa generalmente a disturbi psicoaffettivi più o meno rilevanti (autismo, schizofrenia). Sebbene non esistano chiare correlazioni fra manifestazioni cutanee, neurologiche e psichiche, in presenza di epilessia il difetto mentale è di solito tanto più grave quanto più precocemente questa è iniziata. L'entità dell'oligofrenia risulta comunque ben correlata all'entità delle alterazioni EEG.

Manifestazioni cutanee – Sono tipicamente rappresentate dagli adenomi di Pringle, i tumori di Koenen e la *peau de chagrin*. Angiofibromi, macchie caffè-latte, macchie di vitiligine e di leucodermia, sono riscontrabili anche in altri distretti cutanei

Adenomi di Pringle. Sono riscontrabili nel 90% dei soggetti oltre i 4 anni (Fig. 3). All'inizio si rivelano come eruzione papulosa giallo-rosa alle guance, al naso, al solco naso-labiale ed al mento, e più raramente alla fronte ed al cuoio capelluto, causata da iperplasia nodulare delle ghiandole sebacee, dei capillari e dei follicoli piliferi.

L'adenoma di Pringle vero e proprio compare fra il terzo e il sesto anno di vita, e può essere preceduto nel tempo da un adenoma pallido (c.d. adenoma tipo Balzer), quasi avascolare. Il volume e l'estensione degli adenomi sono correlati alla gravità della malattia.

Fig. 3. Sclerosi tuberosa. Adenoma di Pringle (osservazione Seitun).

Tumori di Koenen. Sono piccoli angiofibromi periungueali alle dita delle mano o del piede, causa di deformità o fissurazioni ungueali che richiedono asportazione, riscontrbili anche in altri distretti.

Cute "a zigrino" *(peau de chagrin).* Si tratta di una particolare ruvidità della cute simile a quella degli squali, solitamente localizzata in regione lombosacrale.

Manifestazioni viscerali – La comparsa di una sintomatologia non neurologica rivela la comparsa di lesioni splancniche a carattere displastico, osservabili: 1) nel cuore (rabdomioma, tumori del tessuto di conduzione o purkinjeomi, lipomi, fibrosi e fibroelastosi subendocardica); 2) nel rene (amartomi misti, cisti, teratomi); 3) nel polmone (cisti sottopleuriche, adenoma alveolare, displasia fibromuscolare, leiomiomatosi diffusa) e 4) nello scheletro (noduli periostei, osteoporosi, cisti, spina bifida, sindattilia, polidattilia). Emangiomi e altri tumori benigni possono essere presenti nella tiroide, nella milza, nel timo, nel fegato e nel duodeno.

Diagnosi e prognosi

La diagnosi clinica è ardua nelle fasi iniziali e nelle forme mono- o paucisintomatiche, spesso caratterizzate solo da epilessia, per cui appaiono quanto mai utili i criteri diagnostici suggeriti nella Tab. 3 (Gomez, 1999).

Tabella 3. Criteri diagnostici indicativi di sclerosi tuberosa.

A. Uno dei seguenti segni è sufficiente:
- tuberosità corticali
- noduli periventricolari
- facomi retinici multipli
- adenoma sebaceo di Pringle
- angiofibroma periungueale o tumore di Koenen.

B. Almeno due dei seguenti segni sono sufficienti:
- sindrome di West
- macchie ipocromiche
- placche *peau de chagrin*
- facoma retinico isolato
- tumori renali multipli
- rabdomioma cardiaco
- sclerosi tuberosa in un immediato consanguineo
- euroimmagini deponenti per:
  1. tuberosità corticali
  2. noduli periventricolari

Le neuroimmagini TC e RM forniscono elementi diagnostici fondamentali nel 96% circa dei casi. Cruciale è il reperto di iperdensità TC e, meglio ancora, di iperintensità RM circoscritte, suggestive per calcificazioni in fase iniziale o avanzata, localizzate alla corteccia (tuberosità) o in sede periventricolare (noduli).

La diagnostica per neuroimmagini permette inoltre di documentare precocemente l'eventuale presenza di un idrocefalo ostruttivo o di astrocitomi subependimali ancora asintomatici, e di valutare la possibilità e l'opportunità di interventi stereotassici in caso di grave epilessia farmacoresistente.

L'EEG può dimostrare nei soggetti con epilessia quadri ipsaritmici, o alterazioni aspecifiche rilevanti, compatibili con un'epilessia o un'encefalopatia epilettica.

La diagnosi delle localizzazioni viscerali rimane di stretta competenza internistica. La prognosi è grave: 2/3 dei soggetti decedono prima dei 20 anni, e di questi 1/3 prima dei 5 anni per malattie intercorrenti, stato di male epilettico, lesioni renali, cardiache e polmonari.

Terapia

È strettamente sintomatica e, oltre alla terapia antiepilettica, comprende un eventuale supporto psichiatrico-psicofarmacologico e un trattamento neurochirurgico precoce degli astrocitomi subependimali o delle complicanze idrocefaliche.

FACOMATOSI ANGIOMATOSE

Sono caratterizzate da angiomi capillari cutanei ed angiomi cavernosi (arteriosi o venosi) localizzati nel SNC.

Angiomatosi encefalo-trigeminale *(malattia di Sturge-Weber)*

Descritta da Sturge (1979) e Weber (1932) e definita anche angiomatosi meningo-facciale o encefalo-facciale o con calcificazioni, è una rara malattia congenita non ereditaria a patogenesi sconosciuta, caratterizzata dall'associazione di un nevo vascolare cutaneo del volto con un angioma leptomeningeo ipsilaterale e con lesioni calcifiche della corteccia sottostante, neurologicamente sintomatiche. Va precisato che l'eventualità di un angioma al volto non necessariamente comporta la presenza di un'angiomatosi meningoencefalica.

Angioma al volto

Classicamente definito "macchia color vino Porto", nevo flammeo o volgarmente "voglia", si manifesta come una o più aree irregolari piane, spesso confluenti e solo lievemente ed irregolarmente rilevate per la presenza di ectasie vasali di colore cremisi-rosso rubino, estensione variabile e preferenziale localizzazione al volto, più frequentemente sul lato sinistro.

L'analisi di 121 soggetti (Bioxeda et al., 1993) ha dimostrato che: 1) l'angioma cutaneo predilige il territorio di distribuzione della branca mascellare del trige-

mino; 2) se bilaterale, aumenta la frequenza di localizzazioni extrafacciali; 3) le localizzazioni extrafacciali aumentano il rischio di glaucoma; 4) solo i soggetti con localizzazione nel territorio della branca oftalmica trigeminale sviluppano glaucoma o epilessia, con rischio maggiore nel sesso maschile.

Nelle localizzazioni nel territorio della branca oftalmica, solo l'estensione ai tessuti orbitari ed alla palpebra superiore sembrano comportare un elevato rischio di angioma meningeo ipsilaterale. In questi casi, è molto frequente l'associazione con angiomi congiuntivali, episclerali, coroidei e con glaucoma.

Angioma e calcificazioni intracraniche

Assume l'aspetto di un angioma cavernoso o arterovenoso leptomeningeo congenito non evolutivo, a preferenziale localizzazione parieto-occipitale. Nel 50% dei casi si associa a lesioni necrotico-calcifiche della sottostante corteccia cerebrale, e presenta un basso rischio di sanguinamento (emorragia subaracnoidea).

Aspetti clinici

La malattia si manifesta generalmente in età infantile con crisi epilettiche focali o generalizzate, emiparesi spastica controlaterale ingravescente, ipotrofia degli arti e ritardo mentale. La diagnosi delle forme complete è suggerita dalla coesistenza di angioma cutaneo a distribuzione fronto-palpebrale, epilessia ed emiparesi.

La presenza dell'angioma leptomeningeo è documentata dalle neuroimmagini TC-RM, anche in tecnica angiografica mediante contrasto, che dimostrano anche la coesistenza di strie corticali calcifiche.

Calcificazioni simili, associate a crisi epilettiche focali occipitali, possono essere causate anche dalla malattia celiaca, sospettabile quando manca l'angioma facciale: questa malattia non infrequente può essere diagnosticata in base a segni clinici (diarrea, steatorrea, calo ponderale, ritardo dell'accrescimento, marcata apatia ed astenia, crampi muscolari e tetania) e conferme di laboratorio deponenti per una intolleranza al glutine (Gobbi et al., 1992).

La terapia è sintomatica e comprende, ove possibile, l'escissione neurochirurgica dell'angioma.

Angiomatosi cerebello-retinica (VHL)

Descritta da von Hippel (1895) e Lindau (1926), è una malattia tumorale ereditaria a trasmissione autosomica dominante molto rara (1:31-36.000), caratterizzata da emangioblastomi multipli cerebellari, spinali e retinici, variabilmente associati a carcinoma a cellule chiare del rene e feocromocitoma. Possono coesistere rene e pancreas policistici, ed associarsi adenomi cistici dell'epididimo o del ligamento lato uterino, e tumori del sacco endolinfatico.

È causata da mutazioni o delezioni di *VHL* (3p25.3), classico *"tumor suppressor gene"* che richiede un'inattivazione biallelica perché s'inneschi un processo neoplastico (Richards et al., 1993)

La soppressione della corrispondente proteina VHL di 30kD che forma complessi multimerici con l'elongina B/C, CUL2, Rbx1 ed E3 ubiquitina-ligasi, comporta una sovraespressione del fattore inducibile da ischemia HIF ed una sovraregolazione dei suoi bersagli: fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGF), di trasformazione (TGF-α e β) e eritropoietina.

La mancanza di VHL altera la formazione della matrice extracellulare di fibronectina e il differenziamento/controllo del ciclo cellulare. Tuttavia, VHL sembra principalmente fungere da specifico "sensore di ossigeno", modulando geni coinvolti nell'angiogenesi e nell'apoptosi. L'inattivazione di VHL da ischemia o da danno genetico selettivo comportano entrambe aumentata angiogenesi; la delezione *VHL–/–* causa anche sovraespressione di TGF-α e aumentata proliferazione cellulare (Sims, 2001).

La VHL può manifestarsi con differenti associazioni sindromiche (Tab. 4).

Emangioblastoma retinico – Noto come "tumore di von Hippel", insorge spesso quale prima manifestazione, nel 50% dei casi verso i 20 anni. Frequentemente bilaterale e multiplo, si localizza alla periferia della retina.

Tabella 4. Associazioni sindromiche dell'angiomatosi cerebello-retinica (VHL).

Tumore	Tipo 1	Tipo 2a	Tipo 2b	Tipo 2c
Feocromocitoma	–	+	+	+
Emangioblastoma del SNC	+	+	+	–
Emangioblastoma retinico	+	+	+	–
Tumore del sacco endolinfatico	+	+	+	–
Carcinoma renale	+	–	+	–
Tumore pancreatico	+	–	+	–

I vasi retinici da cui prende origine (ed in cui drena) sono in genere assai dilatati; in assenza di chiare evidenze oftalmoscopiche, può tuttavia essere identificato mediante fluoroangiografia retinica.

La sua progressiva espansione comporta cecità per distacco di retina, cataratta o glaucoma secondario, per cui va precocemente trattato con laser-terapia.

Emangioblastoma cerebellare – È un tumore vascolare murale biologicamente non maligno, delle dimensioni di un bottone di 1-2 cm di diametro, formato da un grappolo di piccoli vasi e di tipo cistico (66,4%) o solido (33,6%). Si manifesta unilateralmente nell'80-88% dei casi (Resche et al., 1985; Huson et al., 1986), si localizza quasi sempre nel cervelletto (90-96%), specie negli emisferi (78%), diventando sintomatico verso i 50 anni. Spesso chirurgicamente inaccessibile e tendente alle recidive, comporta un alto rischio di emorragia spontanea.

Si manifesta generalmente con una sindrome da ipertensione intracranica ingravescente, che solo nel 36-51,2% dei casi si arricchisce di segni cerebellari quali incoordinazione assiale e segmentale, disturbi della marcia, vertigine, atteggiamento viziato del capo, crisi toniche cerebellari.

Nel 10-20% dei malati può comparire una poliglobulia causata da abnorme produzione di eritropoietina da parte dei mastociti locali presenti nel tumore.

La poliglobulia usualmente recede dopo asportazione della neoplasia, a meno che non coesistano ipernefromi secernenti fattori eritropoietici, ma può tuttavia successivamente ricomparire quale unica manifestazione di recidive neurologicamente asintomatiche.

Le localizzazioni multifocali del tumore (troncoencefaliche, sopratentoriali, midollari) non sono infrequenti, e possono esprimersi isolatamente o più spesso in associazione ad un emangioblastoma cerebellare (56% dei casi), dimostrando una predominante familiarità e precocità d'esordio.

Carcinoma renale a cellule chiare – Multiplo e bilaterale, dipende da mutazioni (57%) o da perdita dell'eterozigosi (98%) del gene *VHL* (Gnarra et al., 1994).

La coesistenza in alcuni malati di altre alterazioni genetiche (5q21, 13q, 17q) associate alla mutazione del gene *VHL,* sembra suggerire che queste mutazioni siano necessarie, ma insufficienti alla cancerogenesi (Crossey et al., 1994).

Feocromocitoma surrenalico – Valgono le stesse considerazioni di cui sopra. La diagnosi segue l'iter già descritto in precedenza.

Tumori del sacco endolinfatico – Sono adenocarcinomi papilliferi non metastatici a partenza dall'ectoderma del labirinto membranoso, che si manifestano all'età media di 22 anni nell'11% dei malati affetti da VHL e sono clinicamente caratterizzati da una pluriennale storia (fino a 15 anni) di ipoacusia subacuta per i toni puri, tinnito, acufeni, vertigini, ed in ultimo, invasione ossea.

Altre angiomatosi

Atassia-teleangectasia (AT)

Descritta da Louis-Bar (1941), è una malattia complessa molto rara (prevalenza media 1:100.000) a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni di *ATM* (11q22.3) codificante per una fosfatidil-inositolo-3-chinasi ubiquitaria essenziale per la riparazione delle rotture del doppio filamento (DSB) del DNA, specie nelle cellule di Purkinje del cervelletto, nelle cellule cerebrali, nell'endotelio congiuntivale e cutaneo e nel sistema immunitario.

Esordisce dopo il 1° anno di vita con un'atassia cerebellare variamente associata con:

- *facies* con aspetto vecchieggiante della cute e dei capelli e ritardo dello sviluppo somatico;
- comparsa attorno ai 3 anni di teleangiectasie capillaro-venose della congiuntiva e di alcune regioni cutanee esposte a danno meccanico o esposte alla luce (nuca, naso e guancie, padiglione auricolare e pieghe articolari);
- grave immunodeficienza bioumorale, per ipoplasia del timo e dei follicoli linfonodali, con linfopenia, ridotta sintesi di IgG2, IgA, IgE e aumentata suscettibilità al danno da radiazioni ionizzanti ;
- alterazioni della motilità oculare coniugata, con presenza di nistagmo spontaneo, abolizione del nistagmo ottico-cinetico e aprassia dello sguardo;
- movimenti coreo-atetosici, ticchiosi, mioclonie;
- agenesia ovarica;
- frequente insorgenza di diabete insulino-resistente durante l'adolescenza.

Il grave difetto delle difese immunitarie e l'aumentanto rischio di infezioni broncopolmonari ricorrenti ad evoluzione bronchiectasica e di neoplasie linforeticolari (35% prima dei 20 anni), rendono la prognosi sfavorevole dopo la seconda decade di vita.

Teleangectasia emorragica ereditaria (HHT)

Nota come malattia di Osler-Rendu-Weber, è un'affezione autosomica dominante con prevalenza di 1:5.000/8.000 causata da mutazioni di *ACVRL1* (12q13.13, *activin A receptor, type II-like 1*) o ENG (9q34.11, *endoglin*), coinvolti nel controllo angiogenetico omestoatico svolto da TGF-β. L'abnorme proliferazione capillare che ne consegue porta alla formazione di teleangectasie evolventi in fistole o malformazioni arterovenose (MAV) visibili nella cute e nelle mucose come nevi teleangiectasici aracnoidei che a partire dall'ado-

lescenza, progressivamente aumentano di numero e di dimensioni, assumendo nell'encefalo e nel midollo spinale l'aspetto di angiomi localizzati.

La fragilità delle teleangectasie e MAV comporta un alto rischio di emorragie cutaneo-mucose (ematomi sottocutanei, epistassi), gastrointestinali e genitourinarie, per cui può facilmente insorgere un'anemia sideropenica da microperdite ematiche croniche occulte, specie in presenza di poliposi.

Le complicanze neurologiche più temibili sono le emorragie intracraniche o intrarachidee e gli ascessi cerebrali a partenza polmonare, data la maggiore suscettibilità alle infezioni connessa alla presenza di fistole artero-venose polmonari.

Il trattamento si basa su farmaci antiemorragici (ac. ε-amicocaproico o tranexamico), anti-angiogenetici (talidomide, anti-VEGF), e nelle gravi forme epatiche, sul trapianto di fegato.

Sindrome di Divry-van Bogaert

È una malattia familiare molto rara ad esordio giovanile e prevalenza maschile caratterizzata da *livedo racemosa* diffusa, TIA o ictus prima dei 45 anni, leucoaraiosi e un tipico quadro angiografico di angiomatosi leptomeningea e transdurale. Possono coesistere declino cognitivo, epilessia e ipertensione arteriosa.

La DBS va distinta dalla sindrome di Sneddon, simile ma più tardiva, non familiare e prevalente nelle femmine, senza angiomatosi e con presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (Bersano et al., 2016).

Angiomatosi discondroplastica (sindrome di Maffucci-Kast)

Si tratta di una rara angiomatosi cutanea diffusa, a possibile estensione viscerale, associata a discondroplasia con marcata tendenza ad evoluzione condroangio- o fibrosarcomatosa (20% dei malati) e talora a gliomi cerebrali ed adenomi ipofisari.

Sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc o di Wyburn-Mason

Comprende un nevo flammeo o una marcata ectasia vascolare in un'emifaccia e malformazioni congenite ipsilaterali: aneurisma cirsoide della retina o del SNC, specie nel talamo o nel mesencefalo.

Ipertrofia emiangiectasica (sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber)

È una rara malattia displastica sporadica, caratterizzata da un nevo vascolare cutaneo a distribuzione metamerica, ipertrofia delle corrispondenti parti del corpo sottostanti (ad es. un arto), e possibile associazione con un angioma spinale. Il trattamento è chirurgico.

Angiomatosi cutaneo-meningo-midollare (malattia di Cobb)

Comprende angiomi cutanei a distribuzione segmentale, associati ad emangiomi intramidollari o a malformazioni angiomatose extra-midollari localizzati allo stesso livello metamerico.

Facomatosi pigmentarie

Le principali forme di interesse neurologico, piuttosto rare, sono brevemente riportate di seguito.

Melanosi neurocutanea nevica

Molto rara, a carattere sporadico ed appannaggio del neonato, comporta nevi pigmentari melanocitici spesso pelosi, ed infiltrazione melanocitaria delle meningi che può evolvere in senso neoplastico, con frequente idrocefalia precoce.

Sindromi del nevo epidermico

Spesso a trasmissione famigliare autosomica dominante, sono caratterizzate dalla coesistenza di un nevo a cellule basali o di un nevo sebaceo lineare (di Jadassohn) localizzato al volto o al capo con anomalie nervose multiple ipsilaterali fra loro variamente associate: poroencefalia o atrofia cerebrale con dilatazione del ventricolo laterale, cisti del III ventricolo e dei ventricoli laterali, emangioma leptomeningeo, malformazioni o atresie vascolari endocraniche. Frequentemente coesistono epilessia e ritardo mentale.

Sindrome "blue rubber bled naevi" (sindrome di Bean).

Si tratta di una rara sindrome cutaneo-gastrointestinale, in cui si possono associare medulloblastomi cerebellari e meningiomi.

Sindrome di Proteo

È una affezione molto rara (poche centinaia di casi nel mondo) originariamente descritta per la prima volta da Treves (1885), quindi identificata da Cohen e Hayden (1979) ed infine denominata "sindrome di Proteo" da Wiedemann (1983) a causa delle polimorfe manifestazioni presentate dai primi quattro giovani casi descritti.

La sindrome è diventata universalmente nota grazie alla narrazione letteraria e cinematografica della storia di Joseph Merrick, "*The Elephant Man*" (Howell e Ford, 1980), riconosciuto affetto da una grave sindrome di Proteo anziché da neurofibromatosi NF1 come erroneamente si pensava (Cohen, 1987).

Tabella 5. Criteri diagnostici per la sindrome di Proteo.

Criteri generali
- Distribuzione delle lesioni a mosaico
- Occorrenza sporadica
- Decorso progressivo

Criteri specifici: categoria A, o 2 della categoria B, o 3 della categoria C

A. Tessuto connettivo cerebriforme

B. 1. Nevo epidermico

2. Crescita asimmetrica disproporzionata (1 o più):
   a. Arti: braccia/gambe; man/pidi/dita, estremità
   b. Iperostosi del cranio
   c. Iperostosi del meato uditivo esterno
   d. Megaspondilodisplasia
   e. Visceri: milza/timo

3. Tumori specifici prima della 2° decade (1 o più):
   a. Cistadenoma ovarico
   b. Adenoma monomorfico parotideo

C. 1. Anomalie del tessuto adiposo (1 o più):
   a. Lipoma
   b. Lipoipoplasia

2. Malformazioni vascolari
   a. Capillari
   b. Venose
   c. Linfatiche

3. Cisti polmonari

4. Fenotipo facciale (solo in soggetti con grave disabilità mentale e/o epilessia)
   a. Dolicocefalia
   b. Faccia allungata
   c. Fessure palpebrali cadenti e/o ptosi minore
   d. Basso ponte nasale
   e. Narici ampie e anteroverse
   f. Bocca aperta a riposo

(adattata da Cohen, 2014; Biesecker e Sapp, 2012-2018)

La sindrome è causata da mutazioni attivanti [c.49G>A, p.Glu17Lys] di *AKT1* (14q32.33), oncogene codificante per una (Ser-Thre)-proteina chinasi che regola la crescita cellulare, responsabili di ipercrescita globale, regionale o localizzata di una varietà di tessuti (Cohen, 2014; Biesecker e Sapp, 2012-2018).

La mutazione, verosimilmente post-zigotica, comporta un mosaicismo di cellule normali frammiste a cellule mutate capaci di indurre un accrescimento patologico dei tessuti in ogni parte del corpo e in qualunque combinazione.

La sindrome, estremamente rara, può essere confusa con la NF1, l'ipertrofia emiangiectasica di Klippel-Trenauney, la sindrome di Maffucci, la malattia di Paget e la displasia fibrosa poliostotica.

Sintomi e criteri diagnostici sono riportati nella Tab. 5. La Fondazione USA "www.proteus-syndrome.org/" offre informazioni e supporto alle famiglie dei bambini portatori della sindrome.

Riferimenti bibliografici

Andrews, D. W., Suarez, O., Goldman, H. W., et al. (2001). Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50(5), 1265-1278.

Barker, D., Wright, E., Nguyen, K., et al. (1987). Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science, 236(4805), 1100-1102.

Bersano, A., Morbin, M., Ciceri, E., et al. (2016). The diagnostic challenge of Divry van Bogaert and Sneddon Syndrome: Report of three cases and literature review. J Neurol Sci, 364, 77-83.

Biesecker, L. G., Happle, R., Mulliken, J. B., et al. (1999). Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. Am J Med Genet, 84(5), 389-395.

Biesecker, L. G., & J.C., S. (2012, updated 2018 Jan 4). Proteus Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, et al. (Eds.), GeneReviews® , https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99495/. Seattle, WA: University of Washington, Seattle.

Bioxeda, P., de Misa, R. F., Arrazola, J. M., et al. (1993). [Facial angioma and the Sturge-Weber syndrome: a study of 121 cases]. Med Clin (Barc), 101(1), 1-4.

Bolande, R. P. (1974). The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. Hum Pathol, 5, 409–429.

Bourneville, D. M. (1880). Sclérose tubéreuse des circonvolution cérébrales: Idiotie et épilepsie hemiplégique. Archives de neurologie (Paris), 1, 81-89l.

Bouzas, E. A., Freidlin, V., Parry, D. M., et al. (1993). Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlations. Br J Ophthalmol, 77(6), 354-357.

Charrow, J., Listernick, R., & Ward, K. (1993). Autosomal dominant multiple cafe-au-lait spots and neurofibromatosis-1: evidence of non-linkage. Am J Med Genet, 45(5), 606-608.

Cheadle, J. P., Reeve, M. P., Sampson, J. R., et al. (2000). Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. Hum Genet, 107(2), 97-114.

Cohen, M. M. J., & Hayden, P. W. (1979). A newly recognized hamartomatous syndrome. In J. J. O'Donnell & B. D. Hall (Eds.), Penetrance and Variability in Malformation Syndromes, B. D. O. A. Series (Ed.), pp. 291-296. White Plains, New York: The National Foundation - March of Dimess.

Cohen, M. M. J. (1987). The elephant man did not have neurofibromatosis. Proc Greenwood Genet Cen, 6, 187-192.

Cohen, M. M., Jr. (2014). Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. Clin Genet, 85(2), 111-119.

Crossey, P. A., Foster, K., Richards, F. M., et al. (1994). Molecular genetic investigations of the mechanism of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease: analysis of allele loss in VHL tumours. Hum Genet, 93(1), 53-58.

Debard, A., Richardet, J. M., & Brissaud, H. E. (1979). Bourneville's tuberose sclerosis in children. Sem Hop, 55(21-22), 1065-1072.

Evans, D. G., Ramsden, R., Huson, S. M., et al. (1993). Type 2 neurofibromatosis: the need for supraregional care? J Laryngol Otol, 107(5), 401-406.

Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Linskey, M. E., et al. (1993). Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: multivariate analysis of four year results. Radiother Oncol, 27(2), 91-98.

Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Niranjan, A., et al. (2001). Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. J Neurosurg, 94(1), 1-6.

Fryer, A. E., Chalmers, A., Connor, J. M., et al. (1987). Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. Lancet, 1(8534), 659-661.

Gnarra, J. R., Tory, K., Weng, Y., et al. (1994). Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet, 7(1), 85-90.

Gobbi, G., Bouquet, F., Greco, L., et al. (1992). Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Lancet, 340(8817), 439-443.

Gutmann, D. H., & Collins, F. S. (1993). The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin. Neuron, 10(3), 335-343.

Gutmann, D. H., Aylsworth, A., Carey, J. C., et al. (1997). The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. Jama, 278(1), 51-57.

Hough, D. M., Stephens, D. H., Johnson, C. D., et al. (1994). Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. AJR Am J Roentgenol, 162(5), 1091-1094.

Howell, M., & Ford, P. (1980). The True History of the Elephant Man. Middlesex, England: Penguin Books.

Huson, S. M., Harper, P. S., Hourihan, M. D., et al. (1986). Cerebellar haemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease. Brain, 109(Pt 6), 1297-1310.

Hyman, M. H., & Whittemore, V. H. (2000). National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol, 57(5), 662-665.

Jones, A. C., Shyamsundar, M. M., Thomas, M. W., et al. (1999). Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. Am J Hum Genet, 64(5), 1305-1315.

Kida, Y., Kobayashi, T., Tanaka, T., et al. (2000). Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. Surg Neurol, 53(4), 383-389; discussion 389-390.

Korf, B. R. (2001). Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. Curr Neurol Neurosci Rep, 1(2), 162-167.

Lindau, A. (1926). Angiomatosis retinae. Acta pathologica et microbiologica Scandinavica (Copenhagen), Suppl 1, 77.

Louis-Bar, D. (1941). Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaries cutnées et conjonctivales symetrique naevoide et de troubles cerebellaux. Confinia Neurol (Basel), 4, 432–442.

MacCollin, M., & Kwiatkowski, D. (2001). Molecular genetic aspects of the phakomatoses: tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1. Curr Opin Neurol, 14(2), 163-169.

Martuza, R. L., & Eldridge, R. (1988). Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). N Engl J Med, 318(11), 684-688.

Miloloza, A., Kubista, M., Rosner, M., et al. (2002). Evidence for separable functions of tuberous sclerosis gene products in mammalian cell cycle regulation. J Neuropathol Exp Neurol, 61(2), 154-163.

Mizuguchi, M., & Takashima, S. (2001). Neuropathology of tuberous sclerosis. Brain Dev, 23(7), 508-515.

NIH. (1988). Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol, 45(5), 575-578.

NIH. (1991, Dec 11-13). Acoustic Neuroma. Retrieved 4, 9, from https://consensus.nih.gov/1991/1991AcousticNeuroma087html.htm

North, K. (2000). Neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet, 97(2), 119-127.

Obringer, A. C., Meadows, A. T., & Zackai, E. H. (1989). The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. Am J Dis Child, 143(6), 717-719.

Rasmussen, S. A., & Friedman, J. M. (2000). NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol, 151(1), 33-40.

Resche, F., Hasspun, J., & Caron, J. P. (1985). Table ronde: Les hémangioblastomes infratentoriels. Neurochirurgie, 31(2), 91-149.

Richards, F. M., Phipps, M. E., Latif, F., et al. (1993). Mapping the Von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: identification of germline deletions by pulsed field gel electrophoresis. Hum Mol Genet, 2(7), 879-882.

Rouleau, G. A., Wertelecki, W., Haines, J. L., et al. (1987). Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature, 329(6136), 246-248.

Rouleau, G. A., Merel, P., Lutchman, M., et al. (1993). Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. Nature, 363(6429), 515-521.

Rubenstein, A. E. (1986). Neurofibromatosis. A review of the clinical problem. Ann N Y Acad Sci, 486, 1-13.

Sims, K. B. (2001). Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. Curr Opin Neurol, 14(6), 695-703.

Spiegelmann, R., Lidar, Z., Gofman, J., et al. (2001). Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg, 94(1), 7-13.

Sturge, W. A. (1879). A case of partial epilepsy, apparently due to a lesion of one of the vasomotor centres of the brain. Transactions of the Clinical Society of London, 12, 162.

Tong, J., Hannan, F., Zhu, Y., et al. (2002). Neurofibromin regulates G protein-stimulated adenylyl cyclase activity. Nat Neurosci, 14, 14.

Treves, F. (1885). A case of congenital deformity. Proc Pathol Soc (London), 36, 494-498.

Trofatter, J. A., MacCollin, M. M., Rutter, J. L., et al. (1993). A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. Cell, 75(4), 826.

Vabres, P., de Lonlay, P., Amiel, J., et al. (1998). [Angiomatous and cerulodermic macules: early cutaneous signs of neurofibromatosis type I]. Ann Dermatol Venereol, 125(9), 593-594.

van Bogaert, L. (1935). Les dysplasies neuro–ectodermiques congénitales. Rev Neurol (Paris), 63, 353–398.

van der Hoeve, J. (1920). Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain. Trans Ophthalmol Soc UK, 20, 329–334.

von Hippel, E. (1895). Vorstellung eines Patienten mit einem sehr ungewöhnlichen Netzhaut beziehungsweise Aderhautleiden. Paper presented at the Bericht über die 24 Versammlung der Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg.

von Recklinghausen, F. D. (1882). Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin, A. Hirschwald.

Weber, F. P. (1922). Right-sided hemi-hypertrophy resulting from right-sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. J Neurol Psychopathol (London), 3, 134-139.

Wiedemann, H. R., Burgio, G. R., Aldenhoff, P., et al. (1983). The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. Eur J Pediatr, 140(1), 5-12.

Wolkenstein, P., Freche, B., Zeller, J., et al. (1996). Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol, 132(11), 1333-1336.

Yakovlev, P. O., & Guthrie, R. H. (1931). Congenital ectodermoses (neurocutaneous syndromes) in epileptic patients. Arch Neurol Psychiat, 26, 1145

Testi di riferimento

Gomez, M. R., Sampson, J. R., & Whittemore, V. H. (1999). Tuberous sclerosis complex (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Kwiatkowski, D. J., Whittemore, V. H., & Thiele, E. A. (2010). Tuberous sclerosis complex: genes, clinical features, and therapeutics. Weinheim: Wiley-Blackwell.

Sarnat, H. B., & Curatolo, P. (Eds.). (2008). Malformations of the Nervous System (3rd ed. Vol. 87). F. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Scwaab, Handbook of Clinical Neurology, Amsterdam, N.Y.: Elsevier B. V.

Tortori-Donati, P., Rossi, A., & Biancheri, R. (2005). Pediatric Neuroradiology. Berlin, New York: Springer.

Upadhyaya, M., & Cooper, D. N. (2012). Neurofibromatosis type 1: molecular and cellular biology. Heidelberg, N.Y.: Springer.

ENCEFALOPATIE INFANTILI NON EVOLUTIVE

M. De Negri

Il concetto di encefalopatia infantile non evolutiva è assai ampio e comprende quadri morbosi che vanno dalla patologia neurologica macroscopica delle paralisi cerebrali infantili, o delle gravi insufficienze intellettive, fino ai quadri più sfumati delle insufficienze mentali e motorie lievi o di "disfunzione cerebrale minima".

Di fronte ad eziologie analoghe, a seconda dell'epoca dello sviluppo in cui la *noxa* ha agito e dell'estensione e sede delle lesioni strutturali, si possono osservare quadri clinici di gravità molto differente. I principi terapeutici hanno la loro comune base nei trattamenti riabilitativi mediante tecniche ortopedagogiche, rieducative motorie, psicomotorie, psicosensoriali e logopediche applicate a condizioni clinicamente eterogenee.

Saranno di seguito considerate solo le encefalopatie malformative a esordio fetale precoce, mentre quelle ad esordio più tardivo o perinatale saranno trattate nella sezione dedicata alle paralisi cerebrali infantili (PCI).

Eziologia

Le cause delle encefalopatie infantili sono abitualmente suddivise in tre grandi categorie: prenatali, perinatali e postnatali.

Cause prenatali – Possono essere di natura ereditaria geneticamente determinata, o dipendere da alterazioni acquisite dello sviluppo fetale.

Fattori genetici – Un'incidenza relativamente alta di etiologia genetica è ammessa per le atassie non evolutive e soprattutto per le encefalopatie prenatali malformative non lesionali, mentre appare modesta per le paralisi cerebrali infantili.

Fattori acquisiti – Fra questi hanno sicura importanza l'esposizione alle radiazioni ionizzanti durante la gravidanza, specialmente nel primo trimestre. Questo fattore ha soprattutto importanza storica, in quanto rappresenta la causa che per prima è stata identificata nella patogenesi esogena delle malformazioni cerebrali (Goldstein e Murphy, 1929).

Tuttavia, i casi affetti da encefalopatia infantile e riconosciuti con sicurezza come causati da radiazioni riguardano solo pochi soggetti nati da madri che avevano ricevuto forti dosi di radiazioni perché affette da tumore addominale maligno. Oggi, comunque, vanno evitate quanto più possibile le indagini diagnostiche basate su radiazioni ionizzanti (anche a dosi basse) nelle donne in stato di gravidanza, specie durante le prime settimane.

1. *Infezioni virali*. Hanno un ruolo ben riconosciuto se intervengono nei primi mesi di gravidanza. Massimo rilievo ha la rosolia, che, se acquisita durante i primi 60 giorni di gravidanza, produce con grande frequenza malformazioni cerebrali, associate spesso a malformazioni extracerebrali (cataratta, palatoschisi, malformazioni cardiache, sordità; Gregg, 1944). Il virus può essere dimostrato nel malformato alla nascita e spesso anche dopo alcuni mesi, dosando l'aumento degli anticorpi specifici. Poichè l'infezione materna è spesso riconosciuta quando l'infezione fetale è già avvenuta e non si dispone di terapie efficaci, è fondamentale la vaccinazione preventiva in età prepubere o pubere (10-15 anni), ovvero prima dell'età feconda.

Anche i citomegalovirus possono essere teratogeni. L'encefalite fetale da essi provocata può interferire con il successivo sviluppo del SNC. La forma conclamata si manifesta con microcefalia e corioretinite, ma sono ammesse anche forme minori e atipiche a manifestazione tardiva (Longson, 1979). Alla pregressa infezione da citomegalovirus corrispondono tipici reperti neuroradiologici.

Tra le altre infezioni virali, è ammesso che svolgano un ruolo etiologico, sia pure con minore incidenza, la varicella, l'epatite virale, l'herpes zoster, l'influenza, la parotite, e più recentemente la malattia da virus Zika.

2. *Toxoplasmosi*. Può dare sintomi gravi, definiti nella classica tetrade costituita da idrocefalo, convulsioni, calcificazioni endocraniche, corioretinite, ma anche quadri dissociati o minori.

Considerando la frequenza dell'infezione e il suo decorso spesso silente nell'adulto, è d'uso effettuare indagini sierologiche sistematiche prima e durante la gravidanza. Se l'infezione materna ha luogo durante il primo trimestre di gravidanza sono colpiti il 30% dei feti; se avviene durante il 3° trimestre, l'80%.

3. *Carenze alimentari*. Le carenze nutrizionali gravi, soprattutto riguardanti l'apporto proteico, possono influire sulla morbilità intrauterina e sulla prematurità. Le carenze nutritive gravi nelle prime settimane di gravidanza possono causare microcefalia, ma sono ammesse azioni dannose anche successivamente, fino al 2° anno di vita extrauterina, parallelamente al massimo periodo di sviluppo encefalico. Particolarmente sensibili al danno carenziale sono i neuroni cerebellari.

4. *Farmaci neurotropi*. Assunti in maniera cronica ed a dosi piene, comportano un aumentato rischio di malformazioni, di alterato sviluppo encefalico (microcefalia) o di conseguenze postnatali a distanza (ritardo mentale). Tale rischi, in particolare, sono maggiori per l'uso di alcuni farmaci antiepilettici come il valproato di sodio, che vanno sostituiti con altri ritenuti meno teratogeni prima dell'inizio della gravidanza.

5. *Iper-ipovitaminosi*. L'ipervitaminosi E può provocare post-maturità, l'ipervitaminosi D può causare calcificazioni placentari e ipercalcificazione delle ossa del feto con difficoltà del parto, l'ipovitaminosi B6 (piridossina), causata da isonicotinil-idrazide impiegata come antitubercolare, può causare crisi epilettiche neonatali piridossino-dipendenti.

6. *Alcolismo materno*. È responsabile della sindrome alcol-fetale, caratterizzata da insufficienza mentale, dismorfie della faccia e dei dermatoglifi e talora ipoplasia o atrofia del nervo ottico.

7. *Anossia fetale*. Può verificarsi in gravidanza per alterazioni placentari (scollamento placentare spontaneo o consecutivo a manovre abortive, placenta previa, infarti placentari dovuti a tossiemia gravidica, etc.).

Poichè la tensione di O_2 nel sangue placentare è inferiore a quella del sangue materno, tutti gli stati ipossici della madre si traducono in stati ipossici o anossici fetali. L'anossia fetale in gravidanza può essere determinata da innumerevoli cause, fra cui gravi ipotensioni arteriose materne, anossia da CO, shock traumatici, allergia a farmaci somministrati durante il travaglio di parto, azione di analgesici o anestetici, etc.

8. *Emorragie cerebrali del feto*. Possono essere causate da traumi, anossia prolungata, tossiemia o sindromi emorragiche materne.

9. *Ittero nucleare*. È classicamente espressione della malattia emolitica neonatale da incompatibilità ematica materno-fetale (eritroblastosi o malattia emolitica del neonato).

Cause perinatali – Comprendono tre ordini di fattori spesso complementari fra loro: 1) la prematurità ed immaturità; 2) i fattori meccanici o cause producenti danni parenchimali diretti, soprattutto emorragici o infartuali e 3) fattori che producono anossia.

Prematurità ed immaturità. Comportano entrambe un'aumentata vulnerabilità neurologica. Le percentuali degli esiti cerebropatici *maggiori* appare oggi ridotta, per il grande progresso dell'assistenza ostetrica e neonatologica.

Viene però dato sempre maggior rilievo ai deficit *minori* concernenti l'organizzazione psicomotoria e lo sviluppo cognitivo, emergenti soprattutto in età scolare.

La prematurità e immaturità neonatale possono causare encefalopatie per vari motivi. Nel prematuro, è particolarmente facile l'insorgenza di un ittero neonatale grave. Il distacco placentare parziale o altri tipi di emorragie placentari possono essere responsabili sia dell'inizio precoce del travaglio (e conseguentemente della nascita prematura), sia di uno stato di anossia del feto. Nell'immaturo esiste inoltre una spiccata fragilità vasale, che induce più facilmente trombosi ed emorragie cerebrali durante il parto.

Tutto ciò può tradursi in una *sindrome ipossico-emorragica*, con prevalente danno periventricolare, sotto forma di *leucomalacia periventricolare* nell'immaturo e *parasagittale* nel nato a termine, associate ad emorragie ventricolari e parenchimali.

A questo tipo di danno misto possono essere probabilmente correlate condizioni cerebropatiche più gravi, contraddistinte da tetra- emiplegie, mentre le forme lievi di paraparesi spastica o le diplegie lievi (rappresentate clinicamente solo da un ritardo motorio con modesta ipertonia e iperreflessia profonda, soprattutto agli arti inferiori, con abnorme persistenza del riflesso plantare arcaico in estensione), verrebbero attribuite all'immaturità nervosa per sé stessa, cioè alla mancata maturazione strutturale e funzionale del SNC dell'immaturo.

Oltre all'immaturità, predispone alla sofferenza cerebrale del feto anche la post-maturità (parto dopo 2-3 settimane dal termine). In tal caso si associa alla macrosomia fetale anche un'insufficienza placentare per invecchiamento.

Fattori meccanici. Riguardano le modalità del parto, e hanno perso molta della loro importanza per la diffusione dell'assistenza ostetrica e neonatale qualificata. È comunque necessario richiamare le condizioni ancor oggi rilevanti, seppure in misura ridotta.

1. *Travaglio prolungato* (oltre 18-20 ore). È responsabile di sofferenza fetale e talora di trauma cerebrale con emorragia subdurale, subaracnoidea o intraventricolare, oppure parenchimale.

I tipi di parto che nell'ordine possono essere re-sponsabili di paralisi cerebrale sono: l'applicazione del forcipe alto, il parto podalico, l'applicazione di ventosa, il forcipe medio, il parto cesareo, il forcipe basso, e infine il forcipe basso con episiotomia.

I traumatismi occorrenti nel parto possono causare un danno dei vasi cerebrali, rivelato dal riscontro di un liquor ematico; tale reperto, comunque, è un'evenienza non infrequente anche nel neonato normale (10% dei casi circa). Se l'emorragia è abbastanza cospicua, si possono evidenziare con le neuroimmagini TC-RM raccolte ematiche subdurali, bilaterali, o più spesso, monolaterali, con esito in igromi o anche in idrocefalo da ostacolato riassorbimento liquorale.

2. *Anossia o asfissia neonatale.* Viene considerata una delle cause più importanti di paralisi cerebrali infantili. Essendo il cervello infantile dotato di una resistenza all'anossia assai superiore a quella dell'adulto, danni cerebrali irreversibili sono prodotti soltanto quando l'ipossia è di considerevole intensità e soprattutto di considerevole durata.

La corteccia e le strutture emisferiche sottocorticali sono maggiormente colpite nelle asfissie parziali, in particolare il 5° strato corticale e la sostanza bianca.

Tra le principali cause perinatali di anossia o asfissia si annoverano: 1) le ostruzioni respiratorie meccaniche (aspirazione del liquido amniotico, atelettasia o pneumonia congenita, formazione di membrana jalina, particolarmente frequente negli immaturi e nei nati da parto cesareo); 2) la somministrazione di farmaci ossitocici, di analgesici o l'anestesia generale alla madre, con alterazione del ritmo delle contrazioni uterine, ipotensione arteriosa e depressione dei centri respiratori del feto e 3) la torsione o trazione eccessiva del cordone ombelicale.

Le cerebropatie da causa perinatale sono rappresentate da sindromi distonico-atetosiche (presumibilmente secondarie a danno ipossiemico elettivo dei nuclei della base) e da sindromi emi- o tetraplegiche conseguenti a lesioni più diffuse, infartuali ed emorragiche.

Cause postnatali – Hanno incidenza ridotta rispetto alle precedenti, valutata dal 10 al 30% del totale, e sono rappresentate da processi infiammatori encefalomeningei, primitivi o secondari a stati tossici o infettivi generali, che agiscono principalmente attraverso meccanismi circolatori diretti (flebiti e trombosi arteriose cerebrali), o indiretti (edema e reazioni gliali secondarie). Ma anche lesioni cerebrali di altra natura possono verificarsi, quali traumi, lesioni vascolari, tumorali, tossiche, discrasiche e asfissia da CO o da altre cause.

Neuropatologia

Le lesioni del cervello in evoluzione sono di due tipi, talora coesistenti e difficilmente differenziabili: malformative e cicatriziali.

Lesioni malformative – Il fattore essenziale nel determinare la natura e l' estensione delle malformazioni è il periodo di tempo in cui si manifesta l'alterazione dello sviluppo cerebrale (*momento teratogenetico*).

Se l'alterazione s'istituisce nel primo periodo della vita fetale (prima che la doccia neurale si chiuda formando il canale midollare), ne derivano malformazioni di vario tipo e gravità, fra cui quelle disrafiche, dello sviluppo delle masse, come ad es. l'oloprosencefalia (Fig. 1) e dei sistemi di collegamento, come l'agenesia del corpo calloso (Fig. 2).

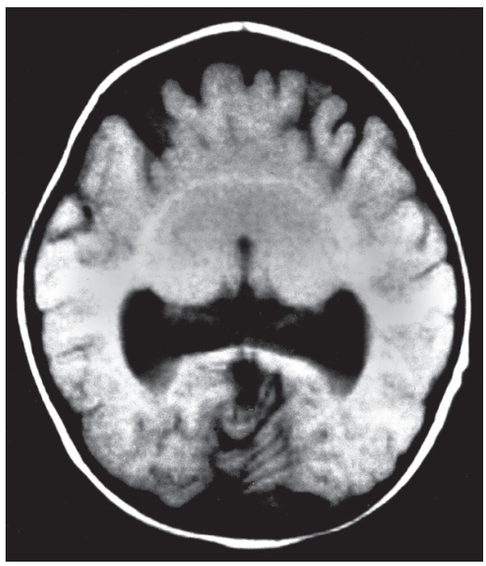


Fig. 1. Oloprosencefalia. La RM dimostra la fusione degli emisferi cerebrali a livello frontale, ove manca la scissura interemisferica, ed una forma semilobare dei ventricoli laterali, che sono rudimentali ed ampiamente comunicanti fra loro e con il III ventricolo (De Negri, 1995).

Se l'alterazione si verifica in periodi più avanzati, dopo il 3° mese dello sviluppo embrionale, viene compromessa la migrazione dei neuroblasti dalla matrice paraventricolare verso le future zone corticali, comportando malformazioni della corticogenesi riguardanti la formazione delle circonvoluzioni (lissencefalia, pachigiria, agiria), della laminazione (*doppia corteccia, disgenesie corticali) ed eterotopie di vario tipo.*

Se l'agente teratogeno agisce a migrazione neuroblastica completa o pressoché completa (dal 5° mese in poi), può causare alterazioni nel processo di differenziazione delle cellule embrionali corticali, che frequentemente si traducono nel quadro macroscopico della *microgiria*.

Le malformazioni cerebrali, spesso associate, hanno un'epoca d'insorgenza (o "momento teratogenetico").

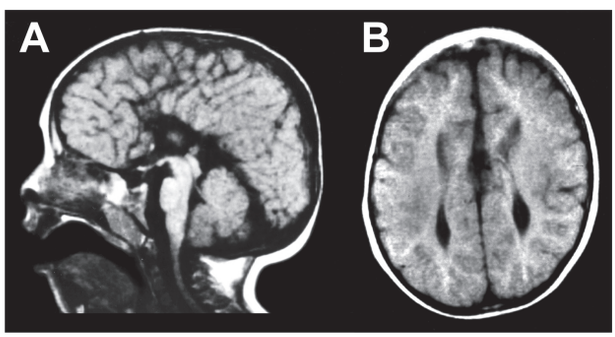


Fig. 2. Agenesia del corpo calloso. La RM dimostra nella sezione sagittale mediana (A) l'assenza del corpo calloso e la convergenza dei solchi della superficie emisferica mesiale verso il III ventricolo, nella sezione assiale (B il caratteristico decorso parallelo dei ventricoli laterali (De Negri, 1995).

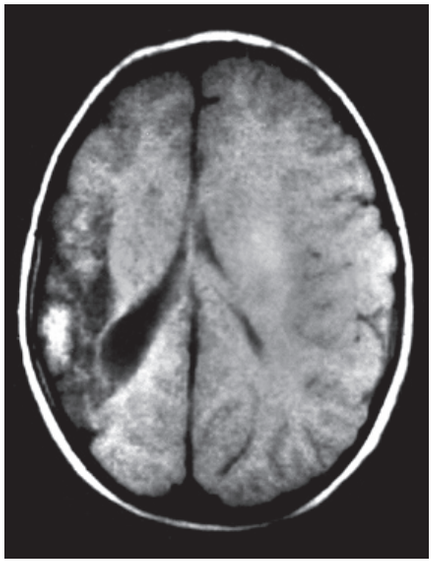


Fig. 3. Emiatrofia cerebrale. La RM in sezione assiale dimostra una riduzione di volume dell'emisfero sinistro con esiti malacici parenchimali, associata ad ampliamento consensuale del ventricolo laterale e degli spazi subaracnoidei corticali ipsilaterali. Anche la volta cranica presenta dimensioni ridotte rispetto alla controlaterale (De Negri, 1995).

preferenziale: cataratta nella 5° settimana; anomalie dell'orecchio interno nella 7°-10°settimana; malformazioni vascolari del SNC nella 7°-11° settimana. Le alterazioni malformative, inoltre sono responsabili di alterazioni secondarie in regioni cerebrali funzionalmente connesse con le prime (alterazioni "correlative").

Lesioni cicatriziali – Conseguono a processi distruttivi avvenuti dopo il 5° mese della vita intrauterina, durante il parto o nella la vita extrauterina (Fig. 3) ed agiscono attraverso due meccanismi patogenetici: il disturbo circolatorio (necrosi ischemiche ed emorragie) e l'ipossia. Ne conseguono quadri anatomopatologici polimorfi e difficilmente differenziabili in rapporto alle cause lesionali.

È appunto dopo il 5° mese di vita intrauterina che l'encefalo in via di sviluppo è in grado di rispondere con reazioni edemigene e gliosclerotiche capaci di produrre cicatrici. Le poroencefalie (encefalopatie cistiche e multicistiche) e le cicatrici gliali sclerotiche costituiscono i reperti anatomici fondamentali dei danni cerebrali più massivi e localizzati di genesi vascolare (v. oltre, Fig. 4).

Per contro, le lesioni anatomo-patologiche più diffuse prodotte dalla condizione anossica esordiscono con edema cerebrale e conseguente difficoltà di circolazione per compressione dei capillari, dapprima regionale, poi diffusa fino alla cessazione totale della circolazione e alla necrosi. Tale processo può interessare l'intero cervello, o prevalentemente determinate aree, come quelle parasagittali e periventricolari.

Status marmoratus. Rappresenta una lesione particolare ritenuta un tempo espressione di malattia specifica (C. e O. Vogt) e oggi riconosciuta come condizione caratterizzata dalla tipica localizzazione (gangli della base) e dalla particolare necrosi incompleta di parti del corpo striato con depauperamento neuronale e gliosi, ad etiologia variabile (anossia, encefaliti fetali, tossinfezioni).

Consegue a insulti, soprattutto anossici, occorsi entro il primo anno di vita, ed il suo tipico aspetto striato "marmorizzato" dipende dalla commistione di cicatrici gliali con una distribuzione aberrante dei fasci mielinici risparmiati dal danno.

ENCEFALOPATIE PRENATALI

Comprendono tutte le condizioni encefalopatiche in cui la *noxa* ha interferito nel corso della morfogenesi, causando difetti puramente o prevalentemente agenesici o malformativi che si possono documentare ecograficamente prima della nascita, oppure soltanto dopo, come esito di danno prenatale (Fig. 4).

Anche se non sono possibili distinzioni nette, ma solo riferimenti orientativi, il termine di tale periodo viene collocato attorno alla 28° settimana di gravidanza. Da tale periodo va tenuto distinto quello perinatale, che convenzionalmente va dalla 29° settimana di vita intrauterina alla 1° settimana extrauterina.

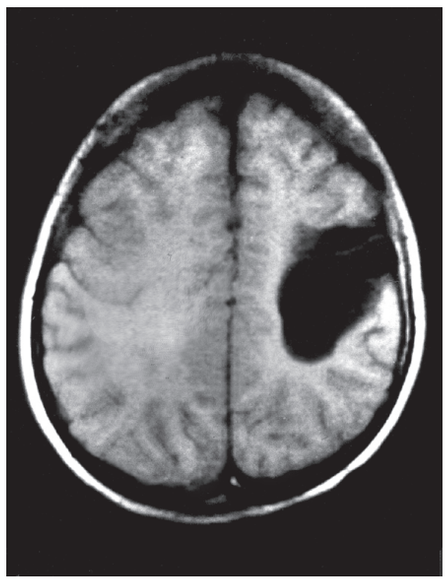


Fig. 4. Poroencefalia connatale. La RM dimostra la presenza di un'area liquorale emisferica sinistra, comunicante con gli spazi subaracnoidei corticali, esito di pregressa lesione (verosimilmente ischemica) verificatasi in epoca prenatale (De Negri, 1995).

Tabella 1. Criteri diagnostici e preventivi delle encefalopatie infantili non evolutive.

Forme a eziologia definita	
• cromosomopatie accertate	esame citogenetico dei genitori o su liquido amniotico in caso di altra gravidanza
• infettive accertate	esami immunologici alla madre
Forme a etiologia non definita	verifica condizioni metaboliche materne; esami immunologici precoci (entro il III-IV mese) TC e RM
• nelle dismorfie multiple	esame citogenetico verifica della loro databilità
• nell'insufficienza mentale maschile senza dismorfie	ricerca sito fragile del cromosoma X
• nelle microcefalie, idrocefalie, anencefalie, rachischisi	controllo ecotomografico delle gravidanze successive
• nelle anencefalie e rachischisi	dosaggio dell'α-fetoproteina amniotica nelle gravidanze successive

Al di fuori di taluni gruppi (percentualmente meno rappresentati), i quadri clinici delle encefalopatie prenatali non sono identificabili in sindromi ben definite, e quadri clinici analoghi possono riconoscere etiologie differenti.

Si possono avere indicazioni etiologiche più precise soprattutto per certe forme di origine infettiva, tossica o farmacologica, o per certe cromosomopatie.

Altri casi possono essere riconosciuti in sindromi malformative specifiche, e per alcune di esse, è nota la natura genetica (ad es., le *sindromi di Williams*, di *Noonan*, di *Rubinstein-Taybi*, etc.), ma nella grande maggioranza dei casi manca la possibilità di una individuazione eziologica. Per tutte queste forme si pone (sia pure con diversa incidenza) il problema della loro possibile natura genetica e ricorrenza nella prole.

Eziologia

I riferimenti percentuali alla etiologia possono essere così indicati: causa genetica circa nel 25%, da *noxae* esogene note nel 10%, non determinabile nel 65%.

Classificazione

Le encefalopatie non evolutive a etiologia prenatale possono essere comprese in due gruppi:

- *gruppo a nosografia definita*: sindromi malformative note, cromosomopatie, encefalopatie da causa esogena riconosciuta;
- *gruppo a nosografia non definita*, la cui connotazione può essere rapportata all'aspetto clinico più saliente: malformazioni cerebrali strutturali, e insufficienze mentali (IM) con o senza dismorfie somatiche associate, e fra queste ultime, quelle più frequenti non sono correlate ad alterazioni cerebrali strutturali.

In quest'ambito restano ancora molte zone di incertezza per quanto riguarda l'individuazione etiologica, la possibilità di ricorrenza e i criteri per la prevenzione, che vanno pero riducendosi applicando sistematicamente gli strumenti diagnostici di cui attualmente si dispone.

Diagnosi e prevenzione

I principali criteri diagnostico-preventivi delle encefalopatie infantili non evolutive sono sintetizzati nella Tab. 1.

Riferimenti bibliografici

Goldstein, L., & Murphy, D. P. (1929). Microcephaly idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 18, 189-195.

Gregg, N. M. (1947). Congenital defects associated with maternal rubella. Aust Hosp, 14(11), 7-9.

Testi di riferimento

De Negri, M. (1995). Manuale di neuropsichiatria infantile. Padova: Piccin.

Veneselli, E. (1989). L'esame neurologico. Le malattie metaboliche in neurologia pediatrica. Milano: Casa Editrice Ambrosiana.

PARALISI CEREBRALI INFANTILI

E. Veneselli

Il termine "paralisi cerebrale infantile" (PCI o CP, *Cerebral Palsy*) è diffusamente usato in modo generico per indicare un disturbo persistente del movimento e della postura, dovuto a difetti o lesioni non progressive del cervello immaturo.

Le lesioni cerebrali precoci causa di PCI sono peculiarmente considerate “fisse”, cioè non a carattere evolutivo, anche se possono modificarsi nel tempo, in rapporto a processi di cicatrizzazione, atrofia, gliosi o cavitazione, come oggi è possibile rilevare con il contributo delle neuroimmagini. Inoltre, se è vero che i sintomi clinici non progrediscono in senso assoluto, essi si modificano durante il primo sviluppo e divengono stabili in un periodo variabile di tempo; infine, risentono a lungo dei fattori correlati alla crescita, potendosi modificare ancora durante l’adolescenza.

Le PCI costituiscono un gruppo di condizioni eterogenee, i cui limiti concettuali non sono unanimemente condivisi, soprattutto rispetto all’inclusione delle forme prenatali a carattere malformativo o con eziologia metabolica (Aicardi 1988; De Negri 1995; Chabrol et al., 2010; Swaiman, 2012).

La loro incidenza è variata nel tempo: negli anni 1950-70 è gradualmente diminuita grazie ai progressi dell’assistenza in gravidanza e al parto; successivamente è nuovamente aumentata, specialmente nell’ambito dei neonati “grandi pretermine” o di peso neonatale molto basso, in rapporto allo sviluppo delle tecniche di rianimazione e di terapia intensiva neonatale, parallelamente ad una marcata riduzione della mortalità.

Nei paesi occidentali l’incidenza delle PCI ammonterebbe a 1,5-2,5 per 1000 nati. Le eziologie in causa sono molteplici e sovente agiscono in modo associato nel determinare la singola condizione clinica (Tab.1).

La vulnerabilità selettiva del cervello nel corso dello sviluppo comporta differenti conseguenze a seconda dell’epoca in cui il SNC viene leso.

Prima della 20° settimana di età concezionale, il danno tende a tradursi nella comparsa di malformazioni cerebrali, tra la 26° e la 30° settimana causa una peculiare sofferenza della sostanza bianca periventricolare, sia nel feto che nel neonato pretermine; alla fine del 3° trimestre nel periodo perinatale e nel neonato a termine, produce lesioni prevalentemente corticali e dei nuclei della base. In base all’età in cui le lesioni si realizzano, si distinguono i seguenti fattori lesivi:

- *fattori prenatali*, sia *genetici*, includenti in particolare le cromosomopatie e le malformazioni cerebrali, che *acquisiti*: infezioni, specie del complesso TORCH (*Toxoplasmosis, Other infections (Listeria), Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes simplex*), disturbi vascolari, insufficienza placentare, diabete e alcolismo materni, intossicazioni, etc.;
- *fattori perinatali*, costituiti soprattutto dalle condizioni che determinano trauma ed asfissia da parto (con encefalopatia anosso-ischemica ed emorragie intraparenchimali), infezioni, ipoglicemia severa, ittero nucleare;

Tabella 1. Cause principali delle paralisi cerebrali infantili.

	Emiplegia	**Diplegia**		**Tetraplegia**	
		pretermine	***a termine***	***pretermine***	***a termine***
Prenatali	70% ictus, ± LPV	rara LPV (da TORCH)	genetiche malformative anomalie gravidiche	grave pre-termine ventilato	50% anomalie sviluppo fetopatie genetiche
Perinatali	15% complicanze del parto	90% LPV emorragia cerebrale	asfissia in soggetti predisposti		30% asfissia ritardata crescita intrauterina
Postnatali	rara infezioni traumi	rara emorragia cerebrale, idrocefalo	infezioni idrocefalo	gravi emorragie	20% infezioni traumi

LPV= leucomalacia periventricolare; TORCH = *Toxoplasmosis, Other infections, Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes simplex*

- *fattori postnatali*, quali encefaliti e meningoencefaliti, traumi cranici maggiori, stato di male convulsivo, incidenti cerebro-vascolari.

La cause genetiche prevalgono nei neonati a termine. I fattori prenatali in senso lato hanno un ruolo preminente in tutti i casi di PCI con anamnesi perinatale e postnatale non significativa. Se un'attenta ricerca non permette di identificare una causa nota, occorre valutare la possibilità di un'encefalopatia metabolica, anche in presenza di segni dismorfici (come è noto, varie malattie metaboliche possono agire nel periodo prenatale anche sulla morfogenesi) e quindi conviene effettuare uno *screening* metabolico completo.

La cause perinatali sono importanti soprattutto nei neonati pretermine o dismaturi, in ragione del fatto che il loro cervello è particolarmente sensibile all'asfissia e al trauma. Per contro, l'occorrenza nel neonato a termine di una grave encefalopatia anosso-ischemica associata a stato epilettico convulsivo costituisce un importante fattore di rischio di PCI (55-70%, Graham 1987), in particolare di tetraplegie spastiche.

Ciò nonostante, l'80% circa delle PCI non è rapportabile all'occorrenza di un'asfissia neonatale significativa. La cause postnatali sono diventate infrequenti, con un'incidenza minore del 10%, in relazione al miglioramento dell'assistenza sanitaria (Blair 1982; Aicardi 1988; Arens 1989).

In generale, nel determinare PC concorrono più condizioni piuttosto che un singolo evento (Hagberg 1976; Ellenberg 1988), ed in quest'ambito vanno considerati due fattori predisponenti: la prematurità e il ritardo di crescita intrauterina, a cui attualmente si attribuisce il ruolo maggiore, anche se di per sé non sono determinanti.

La prematurità è attualmente la causa prevalente delle PCI spastiche: in particolare è stata osservata una significativa correlazione tra grande prematurità (età concezionale inferiore a 32 settimane e peso neonatale inferiore a 1500 gr.) e diplegie spastiche (Kragelohl-Mann, 1993), verosimilmente riferibile alla marcata vulnerabilità della sostanza bianca periventricolare immatura, particolarmente suscettibile al danno anossico. Non è noto invece il meccanismo patogenetico per cui il ritardo di crescita intrauterino può essere responsabile di PCI in una significativa percentuale di bambini a termine (Hagberg 1976). Esistono poi altri fattori di rischio, definiti anche "predittivi", in particolare:

- *prima della gravidanza*: aborti ripetuti, bambini nati morti;
- *durante la gravidanza*: condizioni sociali particolarmente disagiate che possono agire con meccanismi plurimi (soprattutto malnutrizione/iponutrizione e scarsa sorveglianza ostetrica); diabete, cardiopatie, nefropatie, alcolismo materni; pre-eclampsia; assunzione di estrogeni o di ormone tiroideo; gravidanza gemellare (specie in caso di monozigosi, di morte intrauterina di un gemello e di sindrome da trasfusione tra gemelli);
- *nel periodo neonatale*: distress respiratorio importante, policitemia e altre importanti patologie internistiche.

I fattori di rischio "predittivi" hanno maggior rilievo quando si associano e si prolungano nel tempo. Non vi è invece la certezza che abbiano un ruolo patogenetico o predittivo altri fattori, quali la decelerazione del battito cardiaco nel travaglio, il pH neonatale, il punteggio Apgar.

Quindi, al di là delle franche condizioni di encefalopatia anosso-ischemica, può essere significativo il riscontro di gruppi di anomalie neonatali, più che di fattori isolati.

La conoscenza dei fattori di rischio ha due conseguenze operative assai importanti. Innanzitutto, quando se ne riscontra la presenza, è opportuno programmare un *follow-up* clinico senza allarmare i genitori, per un pronto riscontro di una eventuale devianza patologica.

Per contro, di fronte ad una condizione encefalopatica, l'evidenza anamnestica di fattori di rischio può indirizzare ad un approfondimento diagnostico mirato, qualora si verifichi una stretta congruenza tra dati anamnestici, clinici e paraclinici standard. Anche anomalie agli esami strumentali eseguiti in epoca neonatale possono avere un significato prognostico sfavorevole.

L'ecografia cerebrale in particolare può essere altamente predittiva di sequele neuromotorie in caso di lesioni cistiche o emorragiche, mentre ha minore rilievo il riscontro di dilatazione ventricolare o di aumento degli spazi periencefalici (Bouza 1994; Graham 1987; Guzzetta 1986; Tortori-Donati 1996).

La TC cerebrale ha meno valore, anche se risulta alterata nella maggior parte dei casi evoluti in PCI (Kotlarek 1981). Più significativa appare la RM, specie per le informazioni che è in grado di dare sulla sostanza bianca e sule malformazioni corticali (Candy 1993; van Bogaert et al., 1992; Watanabe 1992).

Più limitati sono i dati sulla SPECT, che può evidenziare anomalie di flusso ematico cerebrale (Taudorf 1989) e sulla PET, che può rivelare un abnorme metabolismo cerebrale del glucosio (Kerrigan 1991).

In ambito neurofisiologico, molti studi sostengono il valore prognostico dell'EEG (Watanabe 1992) e perfino dei potenziali evocati cerebrali (Willis 1989).

Rispetto ai primi mesi di vita, l'EN e la valutazione del primo sviluppo psicomotorio necessitano di un'interpretazione molto prudente per due differenti motivi.

In primo luogo va considerata una possibile ipervalutazione di segni che mimano una PCI ma a carattere transitorio, di significato definito "dismaturativo", in bambini che successivamente sviluppano disturbi di apprendimento, deficit di attenzione ed iperattività (ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*).

In secondo luogo, vi è la possibilità di una distonia transitoria del lattante (Angelini 1988). Infine va ricordato che molti lattanti presentano un quadro di PCI dopo un periodo apparentemente "silente".

Classificazione delle PCI

Le modalità di classificazione differiscono a seconda dei criteri utilizzati: *anatomopatologico*, *topografico* (basato sulla distribuzione dei deficit motori), *semeiologico* (che distingue fra differenti tipi di disturbo motorio) e *clinico*, che privilegia particolari entità neurologiche, quali le emiplegie infantili, le diplegie spastiche, le tetraplegie spastiche, le PCI discinetiche o atetoidi, le PCI atassiche (o atassie cerebellari congenite, o non progressive), le forme miste, le forme inusuali quali le PCI ipotoniche o atoniche e le PCI di tipo pseudobulbare o variante bulbare (*sindrome di Worster-Drought*).

In ogni caso, le PCI sono connotate, oltre che deficit strettamente motori, anche da un insieme di disturbi di differente gravità variamente associati fra loro (compromissione cognitiva, epilessia e disturbi comportamentali), che contribuiscono a determinare l'entità complessiva della disabilità (Aicardi 1988; De Negri 1995; Neville e Albright, 2000; Stanley et al., 2000; Chabrol et al., 2010; Swaiman, 2012).

Aspetti neurofisiopatologici

Meritano particolare attenzione, poiché forniscono elementi conoscitivi cruciali per la comprensione delle differenti forme di PCI. In tale ottica, appare essenziale integrare il versante neuropatologico con l'apporto di conoscenze dato dallo studio strutturale e funzionale dell'encefalo (Tortori-Donati 1996; Tortori-Donati et a. 2005; Volpe 2001).

Nel neonato pretermine, la sofferenza anosso-ischemica agisce nel cervello immaturo con diversi meccanismi fisiopatologici: diminuita efficienza di autoregolazione del flusso ematico; maggiore sensibilità all'ipoperfusione delle "aree di confine" fra territori irrorati dalle arterie della convessità e periventricolari; maggiore vulnerabilità della sostanza bianca periventricolare a causa dell'attività metabolica più intensa.

Il quadro neuropatologico principale è rappresentato dalla *leucomalacia periventricolare*, che prevale a livello paratrigonale e dei corni frontali.

Nella fase acuta, si realizzano aree di necrosi colliquativa della sostanza bianca periventricolare, con varia estensione verso la sostanza bianca sottocorticale. In fase subacuta, la proliferazione gliale delimita le aree necrotiche, con la formazione di cavità uni- o multiloculate. In fase cronica, queste ultime sono inglobate dalla cavità ventricolare o si collassano, con il risultato di una riduzione della sostanza bianca ed un aspetto irregolarmente squadrato delle pareti ventricolari.

L'ecografia cerebrale seriata permette di visualizzare e seguire questi eventi. In fase acuta le cisti periventricolari appaiono come aree iperecogene, ben evidenti; in fase tardiva, si osserva soprattutto una ventricolomegalia a pareti irregolari, e in una minoranza di casi, la persistenza di immagini riferibili a cisti.

La RM consente di evidenziare con maggiore precisione l'entità e la topografia delle lesioni; in particolare l'iperintensità in T2 della sostanza bianca circoscritta a livello periventricolare o, nei casi più gravi, diffusa, può persistere a lungo, in accordo con la durata dei processi conseguenti al danno anossico.

La leucomalacia periventricolare può essere isolata o essere concomitante a emorragie della matrice germinativa, che si possono realizzare anche in occasione di sbalzi pressori veramente modesti su vasi immaturi, le cui pareti sono rese fragili dallo stato anossico.

I vari tipi di emorragie sono stati schematizzati in rapporto al loro corrispettivo ecografico, con una progressività in buona correlazione con la prognosi:

- grado I: emorragia subependimale isolata, evidenziabile come area iperecogena principalmente situata nel pavimento del corno frontale dei ventricoli laterali;
- grado II: emorragia intraventricolare difficilmente distinguibile dall'iperecogenicità del liquor;
- grado III: all'emorragia intraventricolare con iperecogenicità del liquor si associa una dilatazione ventricolare (talora si possono visualizzare anche coaguli);
- grado IV: l'emorragia intraventricolare si associa ad un'emorragia cerebrale.

Nel neonato a termine la sofferenza anosso-ischemica si esprime con differenti quadri neuropatologici.

Necrosi neuronale selettiva – È caratterizzata dalla perdita di determinate popolazioni neuronali nelle seguenti strutture: talamo, braccio posteriore della capsula interna, nuclei lenticolari, corteccia rolandica, radiazioni ottiche, cervelletto, tronco.

È rivelata dall'ecografia cerebrale come area iperecogena più o meno estesa, dalla TC come ipodensità diffusa o aree ipodense isolate nel contesto della sostanza grigia, dalla RM come aree iperintense in T1 e in T2, difficilmente differenziabili dal tessuto cerebrale.

Ischemia parasagittale – Consiste in una lesione della sostanza grigia e della sostanza bianca, prevalente lungo il profilo supero-mediale della convessità, in particolare a livello parieto-occipitale. Usualmente è difficile da documentare all'ecografia, mentre la TC e più ancora la RM sono particolarmente sensibili. In fase di esiti, la RM può dimostrare una zona di atrofia focale.

Infarto cerebrale – Prevale nel territorio dell'arteria cerebrale media, ed è ben evidente in ecografia come iperecogenicità della sostanza bianca, estesa talvolta anche alla sostanza grigia, documentabile in fase acuta mediante RM e solo più tardivamente mediante TC, eventualmente accompagnata da edema cerebrale con effetto massa. Gli esiti a distanza sono costituiti da cicatrici gliali di aspetto cistico o poroencefalico.

Emorragie intracraniche – Possono essere sia extra che intracerebrali. L'ematoma subdurale, uni- o bilaterale, prevale al vertice o nella parte medio-posteriore della convessità; l'emorragia subaracnoidea, uni- o pluri- focale, può invadere gli spazi liquorali della scissura interemisferica o della base; l'emorragia cerebrale (non di rado associata ad emorragia subaracnoidea o intraventricolare) ha sede soprattutto frontale o parietale. La TC è l'indagine di elezione per le emorragie, essendo molto più sensibile e precisa dell'ecografia.

Status marmoratus – È una condizione assai rara e molto grave, ben documentabile dalle neuroimmagini TC-RM, è lo, caratterizzato da striature biancastre gliali frammiste a fasci mielinizzati nello striato (specie a livello della testa del nucleo caudato e della parte rostrale del putamen). Lo *status dismielinatus* dello striato ha un aspetto del tutto simile, ma è prevalentemente caratterizzato da una dominante demielinizzazione delle connessioni striatali.

Ulegiria – Definisce il raggrinzimento gliotico-cicatriziale settoriale di alcune circonvoluzioni cerebrali, dimostrabile in RM come atrofia corticale focale talvolta accompagnata da sottostante iperintensità in T2.

Poroencefalia – Definisce la presenza degli esiti cavitari che fanno seguito, a distanza di tempo, alle lesioni distruttive parenchimali, assumendo la forma di cavità comunicanti con gli spazi liquorali, sia quella di un'encefalomalacia isolata multicistica, con cavità multiple separate da setti gliali, o anche idranencefalia, qualora gli emisferi cerebrali siano sostituiti da ampie cavità liquorali. Le neuroimmagini rappresentano la tecnica diagnostica di elezione.

Forme cliniche

Emiplegia o emiparesi

La disabilità motoria è unilaterale ed è prevalentemente di tipo spastico. L'emiplegia congenita è dovuta a fattori che agiscono entro il termine del periodo neonatale. Nel 75% dei casi è determinata da una lesione vascolare prenatale tardiva (in genere, un'ischemia tra la 28° e la 35° settimana di età gestazionale), sovente con porencefalia nel territorio silviano, o associata ad emiatrofia cortico-sottocorticale o a dilatazione ventricolare unilaterale.

Le cause prenatali su base malformativa comprendono l'emimegalencefalia, la schizencefalia e la polimicrogiria. La causa perinatale più frequente è rappresentata da un'emorragia cerebrale in un soggetto pretermine. L'emiplegia congenita, per ragioni non note, interessa prevalentemente l'emisoma destro.

In caso di un evento vascolare acuto neonatale, dopo un breve intervallo libero dopo la nascita, possono insorgere crisi motorie focali localizzate ad un emisoma, seguite da deficit motorio mono- emiparetico.

La forma prenatale invece sfugge alla diagnosi alla nascita e nei primi mesi: infatti solitamente è la madre che tra i 4 e i 9 mesi osserva una precoce preferenza manuale, quando il bambino inizia ad afferrare gli oggetti, oppure una mano sempre chiusa "a pugnetto", o una difficoltà unilaterale nel vestire il bambino; più tardivamente, all'inizio della deambulazione, può osservare il coinvolgimento dell'arto inferiore.

Alla valutazione neurologica, in caso di emiparesi sono segni precoci: l'ipotonia e l'ipomobilità, soprattutto dell'arto superiore; l'incurvamento del tronco; il controllo del capo in epoca pressoché normale; la tendenza alla rotazione del capo verso il lato sano; a 4-6 mesi, l'evidenza dell'anomalia all'arto superiore, specie alla mano.

Successivamente, il quadro clinico si definisce meglio e si possono osservare i seguenti segni conclamati: la difficoltà alla deambulazione quadrupedale; l'asimmetria nella postura eretta; un'iniziale scoliosi; l'arto superiore intraruotato, addotto, semiflesso; uno *steppage* unilaterale con iperflessione del ginocchio, più che una tendenza a "falciare"; la tendenza a far perno sempre sullo stesso arto per cambiare direzione; la presenza di sincinesie patologiche unilaterali.

Con il trascorrere degli anni, si evidenziano i segni tardivi: l'ipotrofia e l'ipoplasia dell'emisoma deficitario; una scoliosi, un valgismo dell'anca ipsilaterale, una zoppia; contratture ai muscoli della sura e conseguentemente una retrazione del tendine di Achille; un alterato allineamento dell'articolazione mediotarsica; la medializzazione dell'astragalo; alcune contratture all'arto superiore, con mano "a cigno"; assenza o scarsità di movimenti di bilanciamento.

Le caratteristiche semeiologiche sono simili a quelle dell'adulto, con l'aggravante della minore lunghezza di uno o di entrambi gli arti colpiti (elemento importante poiché il suo riscontro in età evolutiva attesta una ge-

nesi remota). È possibile riscontrare inoltre un atteggiamento delle dita "a baionetta", nei casi con mano ipotonica, e un piattismo del piede, oltre ad equinismo.

A differenza delle forme acquisite, il riscontro di un deficit facciale di tipo centrale è lieve o assente. Si possono rilevare movimenti involontari patologici, coreoatetosici o distonici. Nelle forme non complicate, la deambulazione si acquisice prima dei 2 anni di età.

Possono coesistere: turbe prassiche e gnosiche, in particolare emisomatoagnosia e astereognosia; una sindrome pseudobulbare; un'emianopsia laterale omonima; uno strabismo. Alterazioni EEG si riscontrano nei due terzi dei casi, associate ad epilessia in oltre un terzo. Nel corso dello sviluppo si manifestano le deformazioni tipiche della spasticità, oltre ad un'asimmetria del bacino ed una modesta scoliosi.

La frequenza di un ritardo mentale varia dal 28% al 55% e prevale nei soggetti con epilessia. Possono associarsi turbe del comportamento, deficit di attenzione, instabilità psicomotoria.

La diagnosi differenziale deve considerare le emisindromi neonatali transitorie e le paralisi ostetriche del plesso brachiale.

Le emiplegie acquisite hanno varia eziologia, anzitutto le lesioni cerebrovascolari acute e la sindrome HH o HHE (*Hémiconvulsion-Hémiplegie-Épilepsie*), in secondo luogo le neoplasie, le malattie infiammatorie o demielinizzanti, i traumi cranici complicati.

Rispetto alle forme congenite, le lesioni acquisite non evolutive sono caratterizzate da un deficit facciale di tipo centrale piuttosto evidente, e nelle lesioni dell'emisfero dominante, da un deficit afasico che tende solitamente a regredire in pochi mesi o al massimo entro un anno.

Diplegia spastica o sindrome di Little

Descritta da Little nel 1893, è caratterizzata da spasticità ai quattro arti, nettamente prevalente agli arti inferiori. È la forma tipica del bambino pretermine o del grande pretermine, e si manifesta quale conseguenza di una leucomalacia periventricolare secondaria a danno selettivo anossico o anosso-ischemico della sostanza bianca periventricolare.

In fase acuta, ciò comporta la formazione di aree cavitarie o cisti che in seguito collassano e scompaiono. Le neuroimmagini TC-RM dimostrano una perdita di sostanza bianca periventricolare associata ad un relativo aumento di volume dei ventricoli cerebrali, specie nelle loro porzioni posteriori con irregolarità dei margini (aspetto ad "ad agrifoglio").

La peculiare compromissione periventricolare dei fasci corticospinali provenienti dalla corteccia motoria mediale, sede di rappresentazione degli arti inferiori, spiega la prevalenza distrettuale della spasticità.

La storia naturale della diplegia spastica è caratterizzata da segni precoci, quali: 1) difettoso controllo del capo, anche se acquisito in epoca pressoché normale; 2) ipotonia assiale con motilità molto ridotta; 3) postura seduta possibile con arti inferiori flessi sul ginocchio, fuori del piano di appoggio (infatti, se sono estesi sul piano, si verifica una marcata cifosi dorsale oppure una caduta all'indietro) e 4) arti inferiori estesi "a forbice" alla manovra della sospensione ascellare, con carico sull'avampiede.

I segni conclamati compaiono in un tempo successivo. La stazione eretta è caratterizzata da: 1) iperlordosi lombare, con bacino spostato all'indietro; 2) adduzione e semiflessione delle ginocchia; 3) spostamento del carico sull'avampiede nella deambulazione, quindi sulla parte media, ed infine sul retropiede e 4) iperflessione dell'anca e recurvazione del ginocchio se si ha appoggio completo del piede.

La progressione avviene con oscillazioni laterolaterali del tronco; il ritmo e velocità di progressione sono variabili; l'arresto improvviso provoca una certa perdita di equilibrio; nel passaggio posturale da prono a seduto, si ha flessione dell'anca e del ginocchio; è impossibile la marcia quadrupedale a schema alterno, mentre si osserva la cosiddetta marcia "a coniglietto", con il carico sugli arti superiori ed il trascinamento degli arti inferiori mantenuti flessi.

Successivamente, il rotolamento ed il porsi in ginocchio avvengono in ritardo e con anomalie; la stazione eretta accentua la spasticità, globalmente, mentre la posizione "alla turca" (seduta, con arti inferiori flessi e incrociati) la riduce; la deambulazione avviene sulle punte, saltellante, dopo i 3-4 anni nelle forme lievi, dopo i 6 anni nelle forme moderate, dopo i 7-10 anni nelle forme medio-gravi, con possibilità di regressione con la pubertà, e può non divenire autonoma nelle forme gravi. In età maggiore, si possono apprezzare coesistenti turbe prassiche e gnosiche.

La compromissione è frequentemente asimmetrica. Nelle forme lievi e medie, l'intelligenza è normale o ai limiti inferiori; l'epilessia è infrequente.

In tutte le forme coesiste una compromissione oftalmologica più o meno importante, che include strabismo paralitico, turbe della refrazione (soprattutto ipermetropia e astigmatismo), eventuale atrofia ottica, ambliopia e difficoltà visive centrali, consistenti in disturbi di riconoscimento di forme e di colori e di orientamento spaziale.

Le forme più gravi possono anche presentarsi con una paresi bucco-linguo-fonatoria, con bocca mantenuta aperta, scialorrea, turbe sfinteriche minori e segni di instabilità vasomotoria.

Accanto alla forma spastica pura, si osservano anche forme discinetiche o distoniche di tipo coreo-atetosico più evidenti alle mani.

Tetraparesi e tetraplegia spastica

È la forma più grave, con compromissione globale, prevalente agli arti superiori. Più frequentemente costituisce l'esito di una sofferenza anosso-ischemica grave nel neonato a termine, cui può far riscontro, nelle neuroimmagini, un quadro di encefalopatia multicistica o di atrofia cortico-sottocorticale diffusa. Si possono riscontrare anche segni di patologia prenatale distruttiva o malformativa.

La diagnosi usualmente è agevole, dinanzi ad una sindrome neonatale ipotonico-apatica importante, sovente con stato di male convulsivo.

I segni precoci comprendono: crisi di opistotono, ipotonia marcata e persistente a lungo, soprattutto assiale, e ridotta motilità spontanea.

Verso i 6 mesi, si osserva comparsa di spasticità agli arti, con i pugni persistentemente chiusi e talvolta arti inferiori a forbice; assenza di movimenti di pedalamento; accentuazione dei riflessi tonici del collo simmetrici o asimmetrici; evidenti soprassalti ai rumori; ipertonia nei passaggi posturali passivi.

Con il passare del tempo, compaiono i segni conclamati, quali: motilità poco finalizzata ed asimmetrica; difficoltà nei movimenti segmentari; cospicuo ritardo dello sviluppo psicomotorio; prensione "a rastrello", con difficoltà al rilascio; iperestensione del capo e adduzione delle scapole; postura seduta talvolta possibile solo ad arti mantenuti fuori del piano (o alla "turca"); progressione quadrupedale "a canguro"; stazione eretta (se possibile) con tronco anteflesso, arti inferiori semiflessi e con carico sull'avampiede o sul mediopiede; tendenza a sviluppare una deambulazione con sostegno, a forbice, con carico anteriore, velocità variabile, difficoltà di arresto e/o nel cambio di direzione, con oscillazioni latero-laterali del tronco; cifosi/cifoscoliosi, deformità osteo-articolari, retrazioni articolari.

Nei casi di maggiore gravità, il quadro motorio, sovente "aposturale", si associa frequentemente a ritardo mentale grave, epilessia, microcefalia, strabismo, disturbi visivi, anartria o disartria grave e sindrome pseudobulbare, con difficoltà nella masticazione. Conseguentemente, il livello di autonomia è spesso assai limitato.

In questo contesto, si possono riscontrare forme miste, spastico-distoniche o spastico-discinetiche. In alcune di esse si possono evidenziare lesioni troncali, dei nuclei della base e soprattutto del talamo.

Paralisi cerebrale discinetica

Le forme discinetiche o extrapiramidali o atetoidi costituiscono un gruppo ben definito per eziologia e aspetti clinici, con un'incidenza del 10-20% rispetto al totale.

In passato la causa più frequente era rappresentata dall'*ittero nucleare*, con accumulo di bilirubina - molto elevata a livello sierico (>20 mg%) - nei nuclei grigi centrali. I programmi attuati per prevenire l'isoimmunizzazione materno-fetale Rh hanno consentito la scomparsa pressoché totale dell'ittero neonatale.

Attualmente la causa più frequente è identificabile nella sofferenza anosso-ischemica neonatale dei nuclei della base, che può verificarsi nei bambini a termine con asfissia grave e nei pretermine con ipossia associata a iperbilirubinemia. In alcuni casi, non sono riscontrabili fattori causali e si ipotizza un'origine genetica; talora sono riscontrabili calcificazioni nei nuclei della base.

Il quadro anatomo-patologico della forma grave è lo *status marmoratus*, già riconoscibile alla nascita mediante TC o RM, mentre nei pretermine le lesioni sono meno evidenti.

I segni precoci comprendono: apatia; ipotonia; difficoltà di suzione e di deglutizione; crisi di opistono, sovente scatenate da rumori improvvisi; persistenza dei riflessi tonici del collo; ipomimia, scialorrea; movimenti oculari di inseguimento visivo senza corrispondenti movimenti di lateralità del capo; persistente estensione dorsale all'alluce.

Tra i 12 e i 17 mesi divengono ben apprezzabili: i movimenti anomali agli arti, alle mani, al volto; gli spasmi tonici, accentuati da fattori emotivi; i disturbi di masticazione e della parola.

Nel tempo aumenta l'ipertonia muscolare e diminuiscono l'ipotonia segmentaria e l'ampiezza dei movimenti abnormi. L'intensità dei disturbi consente di distinguere forme gravi, medie, lievi. Nell'ittero nucleare isolato l'intelligenza è sovente normale, l'epilessia è rara e le difficoltà visive sono relativamente frequenti.

Semeiologicamente prevale la forma coreo-atetosica, ma si possono riscontrare anche forme distoniche e forme miste, con segni piramidali. Talvolta il quadro clinico si arricchisce nel tempo, come avviene nella distonia ad esordio ritardato secondaria ad encefalopatie "statiche" da danno cerebrale neonatale o infantile precoce, in cui la distonia compare in un secondo tempo e può progredire a lungo.

Le PCI distoniche o discinetiche vanno differenziate da quadri secondari ad alcuni errori congeniti del metabolismo, quali soprattutto la malattia di Lesch-Nyhan, la glutarico-aciduria I ed altre organico-acidurie, la malattia di Pelizaeus-Merzbacher ed il deficit del cofattore molibdeno.

Paralisi cerebrale atassica

Rappresenta il 10-15% dei casi totali ed è riferibile ad una molteplicità di condizioni con atassia cerebellare non progressiva. Nella maggior parte dei casi, si tratta di forme congenite su base genetica, spesso difficili da definire, anche perché possono essere sottese da patologie malformative.

Inizialmente, il contesto clinico è dominato dall'ipotonia e dal ritardo motorio. Successivamente, con il controllo del capo e l'acquisizione della postura seduta e delle funzioni manipolatorie, è possibile evidenziare una sintomatologia cerebellare.

La deambulazione può divenire autonoma a 4-6 anni, a volte anche dopo, soprattutto nelle forme di atassia statica, come nella cosiddetta "sindrome da disequilibrio". Coesiste un certo grado di compromissione mentale, talvolta anche rilevante e con tratti autistici, mentre l'associazione con l'epilessia è infrequente.

Forme inusuali

Le forme atoniche o ipotoniche non paralitiche possono evolvere in altre assai differenti: ad esempio, dopo una fase ipotonica persistente, nel 2° semestre di vita può emergere una patologia spastica, nel 2° anno un quadro extrapiramidale e, successivamente, una sintomatologia atassica. Talvolta sono correlate a gravi malformazioni cerebrali, come nell'agiria-pachigiria.

Sindrome di Worster-Drought. Rappresenta una forma di sindrome pseudobulbare che può essere causata da anomalie bilaterali delle regioni opercolari, da disturbi della migrazione focale, da encefaliti, specie erpetiche (da HSV) o da danno anossico focale.

La sindrome comporta un grave disturbo dell'eloquio, dei movimenti volontari della lingua, della fonia e della deglutizione, associati a scialorrea.

Esami diagnostici

La diagnosi delle PCI si basa su criteri anamnestico-clinici avvalorati da alcuni accertamenti di particolare utilità. La radiografia delle anche permette di evidenziare una lussazione dell'anca, specie nei soggetti spastici e non deambulanti. L'esame oftalmologico completo è assai importante, data l'elevata incidenza e l'ampia variabilità dei disturbi visivi associati, centrali e periferici.

L'EEG durante il ciclo sonno-veglia è utile per evidenziare la presenza di attività epilettica intercritica, mentre i potenziali evocati cerebrali possono documentare alterazioni delle vie uditive o visive.

Le neuroimmagini TC-RM sono di primaria importanza per documentare la distribuzione, l'estensione ed tipo del danno strutturale cerebrale esistente, e al caso, controllarne l'evoluzione.

Terapia

Si propone il raggiungimento di tre obiettivi principali: 1) facilitare l'assistenza; 2) migliorare la funzione e 3) prevenire lo sviluppo di contratture. Il programma di trattamento deve essere modificato nel tempo.

Nei primi anni di vita, occorre soprattutto effettuare interventi di stimolazione del bambino verso l'acquisizione delle principali tappe di sviluppo e coinvolgere i genitori nel piano di lavoro, ad es. con l'insegnamento dei posizionamenti più idonei e promuovendo un'adeguata interazione con il bimbo.

In epoca prescolare, gli obiettivi principali riguardano il miglioramento delle funzioni e la prevenzione o il contenimento delle contratture. Nel periodo scolare devono essere valutate le indicazioni alla correzione chirurgica delle contratture. Durante l'adolescenza, sfruttando la maggiore collaborazione del soggetto, si devono promuovere il miglioramento delle funzioni e delle autonomie e facilitare ulteriormente l'assistenza da parte dei familiari.

La fisioterapia tende a promuovere lo sviluppo psicomotorio ed il raggiungimento delle autonomie motorie fondamentali; in particolare persegue l'apprendimento di pattern motori funzionali, la riduzione delle alterazioni del tono muscolare, l'inibizione di schemi patologici, la prevenzione delle deformità. Durante l'età evolutiva si utilizza prevalentemente la metodologia Bobath, che sfrutta le cosiddette tecniche facilitatorie.

I farmaci antispastici più usati per via orale nella clinica, sono il baclofen e la tizanidina, mentre il diazepam ed il dantrolene sono impiegati più raramente.

La tossina botulinica, tramite infiltrazioni intramuscolari, è utilizzata per il trattamento della spasticità distrettuale (come accade ad es. nei muscoli gastrocnemi in caso di piedi equini), e consente di ritardare l'insorgenza di contratture e di facilitare l'uso dei tutori.

Gli interventi chirurgici ortopedici mirano a ridurre le contratture, prevenire/trattare la displasia dell'anca e le complicanze della scoliosi. Sono usualmente effettuati nel bambino più grande.

La rizotomia dorsale selettiva, specie a livello di L2-S1, diminuisce la spasticità agli arti inferiori, ma non la distonia. È indicata soprattutto tra i 4 e i 16 anni.

Nella stessa fascia di età, l'infusione intratecale di baclofen è indicata nelle tetraparesi spastiche di maggior gravità, nelle forme in cui l'ipertono ostacola la deambulazione, laddove la presenza di ipostenia controindichi la rizotomia.

Tutte queste metodologie possono essere organizzate in un algoritmo differenziato a seconda dell'età del soggetto e con protocolli definiti in rapporto ai differenti problemi clinici, nell'ambito di programmi di trattamento modulati individualmente.

Aspetti assistenziali

L'assistenza di un bambino portatore di PCI comporta un'insieme di attività finalizzate a promuovere per il soggetto e la sua famiglia la migliore qualità di vita possibile. Ciò richiede un *team* multidisciplinare che

integri i vari interventi in una progettazione globale, proiettata longitudinalmente in una ottica di maturazione, tenendo conto della molteplicità e diversità dei disturbi presenti (motori, cognitivi, epilettici, visivi, affettivi, comunicativi, cognitivo-comportamentali e relazionali), in rapporto all'età.

L'opera dell'ortopedico e del fisiatra consente un programma di sorveglianza di complicanze e di interventi, con possibile ricorso a vari ausili. Il relativo "calendario" varia a seconda delle forme e della loro gravità, in base al tempo in cui si verificano la maturazione delle funzioni e l'evidenza delle complicazioni.

È essenziale rivolgersi non solo al bambino, ma anche alla sua famiglia, con supporto precoce e tramite il "*counselling*". Il compito ha vari obiettivi: abilitazione/riabilitazione da parte degli operatori sanitari, educazione guidata da parte della famiglia e degli operatori scolastici e sanitari, supporto assistenziale.

Il primo momento è costituito dalla diagnosi, che presuppone: 1) la raccolta dei dati anamnestici patologici e l'identificazione di fattori di rischio; 2) la valutazione dello stato neurologico neonatale, dei vari esami bioumorali, dello sviluppo psicomotorio e dell'eventuale suo ritardo; 3) l'identificazione e quantificazione dei disturbi motori e di altri disturbi eventualmente associati, quali l'epilessia, le turbe visive, il ritardo mentale, i deficit di apprendimento e di capacità emotivo-relazionali.

La precocità della diagnosi consente interventi pronti e informazioni corrette: il suo raggiungimento può essere ritardato dal cosiddetto "periodo silente", durante il quale i disturbi non sono ancora evidenti e solo gli specialisti neuropsichiatri infantili più esperti possono rilevare sottili anomalie.

Scale di valutazione – Dinnanzi al disturbo motorio ormai organizzato, la valutazione delle competenze specifiche si avvale di strumenti internazionali standardizzati, di cui il più utilizzato è la *Gross Motor Function Measure*. Si tratta di una scala riguardante 5 dimensioni: 1) postura seduta; 2) striscio e cammino carponi; 3) stazione eretta e 4) cammino. Ogni item è valutato con un punteggio che va da 0 a 3, a seconda del grado di autonomia con cui la funzione viene attuata.

Per misurare la spasticità usualmente si ricorre alla *Modified Ashworth Scale*, in cui si attribuisce un punteggio al *Range of Motion* (ROM) rilevabile mediante le manovre di mobilizzazione passiva.

A scopo di ricerca, può essere interessante la *Gait Analysis*, che permette analizzare le varie componenti dell'atto motorio nella deambulazione. Inoltre, il Gruppo Italiano Paralisi Cerebrali Infantili ha elaborato una valutazione qualitativa delle competenze motorie globali del bambino, utile per la messa a punto del programma terapeutico.

Le funzioni manipolatorie possono essere ben valutate con la "*Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function*" e, sia pure più approssimativamente, con la *Bayley Motor Scale* e con *la Peabody Fine Motor Scale*.

Lo studio delle attività prassiche richiede particolari procedure, come i cubi di Kohs per le abilità costruttive e i *test di Bender e di Rey* per le abilità grafomotorie. Il livello di autonomia raggiunto è determinante ai fini della qualità di vita del disabile motorio.

Le scale di valutazione di sviluppo come la *Griffith* (0-8 anni), valutano diversi settori quali l'alimentazione, l'abbigliamento, l'igiene personale, il controllo sfinterico, gli aspetti sociali e gli spostamenti.

Non meno utile è la *Functional Indipendence Measure for Children* (6 mesi - 7 anni), che permette il controllo nel tempo delle acquisizioni funzionali.

Riferimenti bibliografici

Aicardi, J., & Bax, M. (1988). Diseases of the nervous system in childhood. In J. Aicardi (Ed.), Cerebral Palsy (2nd ed., pp. pp. 210–239). London: Mc Keith Press.

Angelini, L., Rumi, V., Lamperti, E., & Nardocci, N. (1988). Transient paroxysmal dystonia in infancy. Neuropediatrics, 19(4), 171-174.

Arens, L. J., & Molteno, C. D. (1989). A comparative study of postnatally-acquired cerebral palsy in Cape Town. Dev Med Child Neurol, 31(2), 246-254.

Blair, E., & Stanley, F. J. (1982). An epidemiological study of cerebral palsy in Western Australia, 1956-1975. III: Postnatal aetiology. Dev Med Child Neurol, 24(5), 575-585.

Bouza, H., Dubowitz, L. M., Rutherford, M., & Pennock, J. M. (1994). Prediction of outcome in children with congenital hemiplegia: a magnetic resonance imaging study. Neuropediatrics, 25(2), 60-66.

Candy, E. J., Hoon, A. H., Capute, A. J., & Bryan, R. N. (1993). MRI in motor delay: important adjunct to classification of cerebral palsy. Pediatr Neurol, 9(6), 421-429.

Ellenberg, J. H., & Nelson, K. B. (1988). Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability. J Pediatr, 113(3), 546-552.

Goldstein, L., & Murphy, D. P. (1929). Microcephaly idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 18, 189-195.

Graham, M., Levene, M. I., Trounce, J. Q., & Rutter, N. (1987). Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study. Lancet, 2(8559), 593-596.

Guzzetta, F., Shackelford, G. D., Volpe, S., Perlman, J. M., & Volpe, J. J. (1986). Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. Pediatrics, 78(6), 995-1006.

Hagberg, G., Hagberg, B., & Olow, I. (1976). The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. III. The importance of foetal deprivation of supply. Acta Paediatr Scand, 65(4), 403-408.

Hunter, A. G. W. (2016). Brain. In R. E. Stevenson, J. G. Hall, D. B. Everman & B. D. Solomon (Eds.), Oxford monographs on medical genetics (3rd ed., Vol. Human malformations and related anomalies, pp. 329-367). Oxford; New York: Oxford University Press.

Kerrigan, J. F., Chugani, H. T., & Phelps, M. E. (1991). Regional cerebral glucose metabolism in clinical subtypes of cerebral palsy. Pediatr Neurol, 7(6), 415-425.

Kotlarek, F., Rodewig, R., Brull, D., & Zeumer, H. (1981). Computed tomographic findings in congenital hemiparesis in childhood and their relation to etiology and prognosis. Neuropediatrics, 12(2), 101-109.

Krageloh-Mann, I., Hagberg, G., Meisner, C., Schelp, B., Haas, G., Eeg-Olofsson, K. E., et al. (1993). Bilateral spastic cerebral palsy--a comparative study between south-west Germany and western Sweden. I: Clinical patterns and disabilities. Dev Med Child Neurol, 35(12), 1037-1047.

Taudorf, K., Melchior, J. C., & Pedersen, H. (1984). CT findings in spastic cerebral palsy. Clinical, aetiological and prognostic aspects. Neuropediatrics, 15(3), 120-124.

Taudorf, K., & Vorstrup, S. (1989). Cerebral blood flow abnormalities in cerebral palsied children with a normal CT scan. Neuropediatrics, 20(1), 33-40.

van Bogaert, P., Baleriaux, D., Christophe, C., & Szliwowski, H. B. (1992). MRI of patients with cerebral palsy and normal CT scan. Neuroradiology, 34(1), 52-56.

Willis, J., Duncan, M. C., Bell, R., Pappas, F., & Moniz, M. (1989). Somatosensory evoked potentials predict neuromotor outcome after periventricular hemorrhage. Dev Med Child Neurol, 31(4), 435-439.

Testi di riferimento

Chabrol, B., Dulac, O., Amcini, J., Ponsot, G., & Arthuis, M. (Eds.). (2010). Neurologie pédiatrique (3rd ed.). Paris: Médicine-Sciences Flammarion.

De Negri, M. (1995). Manuale di neuropsichiatria infantile. Padova: Piccin.

Little, W. J. (1893). On The Nature and Treatment od the Deformities of the Human Frame. London: Longman, Brown, Green & Longman, p. 113.

Neville, B., & Albright, A. L. (Eds.). (2000). The management of spasticity associated with the cerebral palsies in children and adolescents. Guildford, UK: Churchill Communication.

Stanley, F., Blair, E., & Alberman, E. (Eds.). (2000). Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways. Cambridge: Mac Keith Press.

Swaiman, K. F. (Ed.). (2012). Pediatric neurology: principles & practice (5th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders.

Tortori-Donati, P., Taccone, A., & Longo, M. (Eds.). (1996). Malformazioni Cranio-Encefaliche. Torino: Minerva Italica.

Tortori-Donati, P., Rossi, A., & Biancheri, R. (Eds.). (2005). Pediatric Neuroradiology. Berlin, New York: Springer.

Veneselli, E. (1989). L'esame neurologico. Le malattie metaboliche in neurologia pediatrica. Milano: Casa Editrice Ambrosiana.

Volpe, J. J. (Ed.). (2001). Neurology of the Newborn (4th ed.). Philadelphia: Saunders.

Watanabe, K. (Ed.). (1992). The neonatal electroencephalogram and sleep cycle patterns. The Neuphysiological Examination of the Newborn Infant. Clinics in Developmental Medicine. London: Mc Keith Press.

Capitolo 49

Malattie tossiche, carenziali e da agenti fisici

C. Albano, A. Leonardi, E. Favale

MALATTIE TOSSICHE E DA AGENTI FISICI

Le intossicazioni possono dare origine a quadri clinici acuti, spesso di competenza del rianimatore, oppure subacuti o cronici con prevalenti disturbi neurologici.

Le sostanze tossiche responsabili possono provenire da varie fonti: 1) composti chimici impiegati prevalentemente in attività lavorative; 2) tossine batteriche; 3) tossine presenti in piante e funghi; 4) tossine animali inoculate tramite morsi o punture; 5) sostanze voluttuarie come l'alcool; 6) farmaci.

I quadri clinici da cause tossiche sono spesso aspecifici e la possibilità di attribuirli a specifiche intossicazioni richiede: 1) la coesistenza di particolari aspetti internistici; 2) la presenza di dati anamnestici significativi (particolari ambienti industriali, attività agricola, uso di sostanze psicotrope, abuso di alcool, disponibilità per uso domestico di determinate sostanze); 3) l'eventuale scomparsa della sintomatologia dopo un tempo, seppure variabile, di mancata esposizione al tossico; 4) i risultati di indagini paracliniche (non disponibili per tutti i tossici trattati).

Verranno descritti solo i quadri di maggior interesse neurologico, rimandando per una trattazione completa ai trattati di tossicologia.

INTOSSICAZIONI DA COMPOSTI CHIMICI

L'esposizione professionale a sostanze tossiche per il tessuto nervoso (neurotossine) può causare numerose sindromi neurologiche. Si tratta solitamente di lavoratori dell'industria o o dell'artigianato, il cui tipo di attività e rischio all'esposizione di sostanze tossiche dovrebbe essere sempre segnalato nell'anamnesi.

Anche se in tutti i paesi industriali la crescente vigilanza da parte degli organismi preposti ha migliorato molto la sicurezza degli ambienti di lavoro riducendo i casi di intossicazioni acute o croniche, il problema dell'esposizione a tossici non può essere considerato completamente risolto.

Esposizione professionale a sostanze tossiche - L'eventualità di un assorbimento accidentale di sostanze dannose usate nell'ambiente lavorativo e le relative conseguenze neurotossiche riguardano una minoranza di sostanze industriali, la cui ricerca ed identificazione quale causa di disturbi neurologici richiede la consulenza del Medico del Lavoro o dell'Igienista.

L'esposizione a tossici, infatti, oltre a costituire un evento causale di malattia potenzialmente eliminabile, ha anche evidenti implicazioni igienistiche, sia sul piano della prevenzione che dell'identificazione nei colleghi di lavoro del malato di disturbi subclinici da trattare prima di un'evoluzione peggiorativa.

Una mancata diagnosi di intossicazione professionale può quindi avere conseguenze gravi, e questa possibilità andrà tenuta ben presente.

I motivi sono solitamente riconducibili al mancato rispetto di normative e protocolli standard riguardanti la sicurezza del personale (aerazione dell'ambiente lavorativo, utilizzo di idonee protezioni, addestramento dei dipendenti, periodici controlli medici, etc.), sia da parte di piccole industrie o laboratori artigianali, sia dalla grande impresa.

Esistono questionari *ad hoc* da somministrare al soggetto e ai suoi colleghi di lavoro in modo da acquisire rapidamente informazioni preziose per definire la diagnosi. In questi casi il datore di lavoro è tenuto a fornire una lista dettagliata delle sostanze utilizzate nella propria azienda.

Alcuni punti concettuali e pratici permettono di sospettare con cognizione di causa o, al contrario, di escludere ragionevolmente un'eventuale neurotossicità da esposizione professionale. Alcune regole pratiche quindi possono essere utili.

1. Lavoratori esposti alle stesse sostanze per periodi analoghi dovrebbero manifestare gli stessi disturbi. Al

contrario è improbabile che si tratti di esposizione professionale se solo uno o pochi lavoratori dello stesso gruppo presentano un determinato quadro clinico.

Tuttavia, poiché l'entità del disturbo può differire individualmente in base all'età, al sesso, alle caratteristiche genetiche e alle eventuali comorbidità, vanno ricercati tra i colleghi di lavoro eventuali casi paucisintomatici o espressivi solo sul piano strumentale, ma non ancora clinico.

Spesso, per motivi di organizzazione degli ambienti o di collocazione dell'attività all'interno del luogo di lavoro, solo alcuni degli addetti ufficialmente alle stesse mansioni sono effettivamente esposti a una sostanza tossica. In questi casi, solo una ispezione ambientale potrà risultare dirimente.

2. Abitualmente si riscontra una correlazione temporale abbastanza precisa tra esposizione e insorgenza dei disturbi: ad esempio, una cefalea o una vertigine che si manifestano costantemente alcuni minuti o alcune ore dopo un certo lavoro, o una permanenza prolungata in un dato ambiente, oppure negli ultimi giorni della settimana lavorativa, a causa di un'esposizione cumulativa.

3. Chi lavora in ambienti professionali potenzialmente a rischio può manifestare sintomi di intossicazione non determinati da esposizione professionale, ma da contaminazione dell'ambiente domestico, o assunzione di sostanze d'abuso o alcool. Questa possibilità va indagata soprattutto in mancanza di chiare evidenze sui precedenti punti. Prima di abbandonare l'ipotesi di uno stato tossico, l'anamnesi fisiologica e personale devono quindi essere essere approfondite, interrogando vicini, conoscenti e familiari.

4. Un miglioramento dei sintomi neurologici nel fine settimana o durante un periodo di ferie dovrebbe essere considerato un campanello di allarme e suggerire il sospetto di una esposizione professionale.

5. Le intossicazioni da neurotossine producono quasi sempre, per il loro meccanismo di azione, sintomi di sofferenza diffusa del sistema nervoso (cefalea, turbe dello stato o dei contenuti di coscienza, polineuropatie tendenzialmente simmetriche); rara ma possibile è una sofferenza focale (ad esempio, la lesione di un unico nervo periferico, generalmente associata a segni elettrofisiologici di sofferenza iniziale in altre sedi).

6. La corrispondenza fra disturbi osservati e quadri clinici ben noti o riprodotti da modelli sperimentali neurotossicologici avvalora notevolmente il sospetto diagnostico.

I dati scientifici sperimentali disponibili in letteratura vanno valutati attentamente, sia per le specie usate, sia per l'entità, la via ed il tempo di esposizione al tossico, non sempre paragonabili a quelli dell'ambiente lavorativo. È necessaria pertanto una certa prudenza, perché ciò che più importa non è tanto la presenza o meno di un certo tossico ambientale, quanto i livelli a cui si è effettivamente esposti.

Spesso una sostanza nota come neurotossica è reperibile solo in tracce in un ambiente industriale: in tal caso non potrà essere ritenuta responsabile di manifestazioni cliniche, a meno che non si tratti di guasti a macchinari, procedure erronee, fughe o fuoriuscite massive, etc.

Un altro limite dei modelli animali è rappresentato dal fatto certi sintomi neurologici di intossicazione acuta o cronica piuttosto frequenti nell'uomo, come le turbe cognitive o comportamentali, non sono riproducibili o altrettanto indagabili.

7. Il sospetto clinico è rafforzato dal riscontro nei soggetti esposti di alterazioni dei principali esami bioumorali e strumentali.

Manifestazioni cliniche di neurotossicità – Si possono riconoscere tre modalità di presentazione clinica, due riguardanti il sistema nervoso centrale, il terzo il sistema nervoso periferico.

Encefalopatia tossica acuta – È il quadro più frequente, in quanto può derivare dall'esposizione alla maggior parte delle neurotossine note e non pone di solito problemi di diagnosi differenziale, poiché in genere si tratta di contaminazioni ambientali evidenti, causate da incidenti o da manipolazione erronea di prodotti che coinvolgono contemporaneamente più lavoratori.

I sintomi (cefalea, senso di instabilità o vertigine, sensazioni cefaliche anomale non meglio definibili, modesto rallentamento psicomotorio) sono riferibili a una lieve sofferenza cerebrale diffusa. Raramente, se i soccorsi non sono pronti o la concentrazione del tossico è rilevante, possono insorgere manifestazioni più drammatiche come crisi epilettiche, sopore, coma. In genere il recupero è rapido e completo (entro 24 ore dalla cessata esposizione).

Concomitano spesso sintomi di intossicazione in altri distretti corporei (irritazione oculare, tosse o difficoltà respiratorie, nausea e vomito). Per quanto riguarda la gestione del soggetto, si raccomanda unicamente l'osservazione clinica e, nei casi in cui si ritenga necessario il ricovero d'urgenza, l'esecuzione degli esami clinici ed ematochimici basali. EN ed EEG sono di regola nella norma o mostrano lievi anomalie non significative.

Encefalopatia tossica cronica – È un quadro legato potenzialmente a un minor numero di tossici, spesso subdolo, più difficilmente dimostrabile e la cui diagnosi spesso rimane ipotetica.

I sintomi più frequenti sono cefalea, astenia, disturbi del sonno, difficoltà a concentrarsi, calo del tono dell'umore e apatia, turbe psichiche o modificazioni del comportamento vaghe e mal caratterizzabili.

L'EN e l'EEG risultano abitualmente poco espressivi, così come le neuroimmagini. In mancanza di evidenze

deponenti per un danno encefalico funzionale o strutturale, va considerata la possibilità che la sintomatologia dipenda da altre problematiche (ad es. psichiche, lavorative o di tipo assicurativo).

Neuropatie tossiche – Rispetto alle encefalopatie, sono sicuramente più conosciute e meglio caratterizzate sia sul piano clinico che neuropatologico (v. 2° Vol., Cap. 44 Malattie del SNP). Possono manifestarsi acutamente o cronicamente e, in genere, sono caratterizzate da sintomi sensitivi con alterazioni dell'elettroneurografia sensitiva, anche se non mancano neuropatie motorie (ad esempio da organofosfati).

L'EN dimostra la presenza di una polineuropatia sensitiva, meno frequentemente motoria, che inizialmente si manifesta alle estremità degli arti ma che può estendersi prossimalmente se l'esposizione alla sostanza tossica si protrae nel tempo.

La biopsia del nervo surale dimostra un predominante *dying-back* assonale con aspetti rigenerativi, dimostrato all'ENG da una riduzione d'ampiezza dei potenziali di nervo di fronte ad una velocità di conduzione non alterata.

Specifici tossici industriali

Le neurotossine professionali vengono abitualmente distinte in quattro categorie: metalli pesanti, derivati organici, composti alogenati, composti organofosforici, di cui i principali sono considerati di seguito, trascurando le manifestazioni più lievi in quanto abitualmente aspecifiche.

Metalli pesanti

Costituiscono un gruppo storicamente importante e meglio caratterizzato da un punto di vista clinico ed anatomopatologico, offrendo la possibilità di confermare la diagnosi attraverso un dosaggio ematico e/o urinario del metallo e di terapie specifiche con antidoti chelanti. Per le loro proprietà chimiche, i metalli pesanti tendono ad accumularsi lentamente nell'organismo, per cui le prime manifestazioni cliniche di tossicità insorgono quando l'esposizione dura ormai da mesi o anni, talora anche se la concentrazione ambientale è bassa o bassissima. È evidente che ciò può rendere la diagnosi particolarmente difficile.

Alluminio – I sali idrosolubili di Al^{3+} sono altamente neurotossici, inducendo un danno neuronale neurodegenerativo da blocco del trasporto citoscheletrico, e perfino l'allumina, non reattiva, qualora applicata sulla neocorteccia induce focolai epilettici cronici.

Tuttavia, l'intossicazione da alluminio per apporto alimentare o per altre vie è del tutto eccezionale, e viene qui citata soltanto perché in passato aveva causato gravi encefalopatie con demenza, mioclonie, crisi epilettiche e polineuropatie motorie, insorgenti in seguito a dialisi renale mediante apparecchiature che, a differenza di quelle attuali, permettevano il rilascio accidentale di ioni Al^{3+} nel liquido dialitico circolante ("demenza dialitica"). In ogni caso, è sconsigliabile la cottura di alimenti acidificati (con limone) avvolti in fogli di alluminio, dato il possibile rilascio nel cibo di suoi sali ed il rischio di un assorbimento cumulativo.

Piombo – Elementi anamnestici importanti per sospettare un'intossicazione da piombo sono: 1) l'attività lavorativa in fabbriche di vernici, accumulatori, fonderie, demolizioni navali con taglio a fiamma, tipografie ed inceneritori, dove esiste rischio di assorbimento; 2) l'uso di acqua potabile trasportata da vecchi tubi di piombo o prelevata da falde acquifere inquinate da scarichi industriali; 3) uso di terracotte per cottura con rivestimento vetrificato non a norma e 4) l'inalazione di polveri da tappezzerie o biacche murarie. I quadri neurologici classici sono l'encefalopatia saturnina e la neuropatia saturnina.

Encefalopatia saturnina. È più grave nel bambino, in cui l'eccesso di piombo può ripercuotersi negativamente sui sistemi di trascrizione genetici, ed è caratterizzata dalla coesistenza di una compromissione dello stato di coscienza (dalla sonnolenza al coma), ipertensione intracranica e crisi epilettiche focali o generalizzate. Il liquor risulta a pressione aumentata e dimostra un'iperalbuminorrachia con pleiocitosi. La neuropatologia rivela un edema interstiziale, per aumento della permeabilità dell'endotelio capillare.

Neuropatia saturnina. Benché rara, costituisce la manifestazione più frequente del saturnismo ed è rappresentata da una polineuropatia motoria distale, più evidente agli arti superiori, frequentemente asimmetrica, con deficit della muscolatura dell'avambraccio e della muscolatura intrinseca della mano. La ENG motoria evidenzia una riduzione della velocità di conduzione con diminuzione di ampiezza dei potenziali. Esistono anche forme subcliniche, rivelate unicamente dalle alterazioni neurofisiologiche. La comparsa del danno è possibile solo se la piombemia è supera 70 mcg/L.

Diagnosi. Si fonda su un insieme di elementi anamnestici, clinici e di laboratorio.

1. sicuri elementi anamnestici di esposizione lavorativa o nell'ambito di altre attività;
2. concomitanti disturbi internistici, quali sintomi gastrointestinali (vomito, dolori addominali, talora così violenti da simulare un addome acuto, ipertensione arteriosa, anemia ipocromica microcitica sideropenica, "orletti gengivali" grigi causati da

accumulo di piombo e radiologicamente, depositi radiopachi nel tubo gastroenterico, nelle metafisi tibiali e nelle creste iliache;
3. elevato tasso ematico ed urinario di piombo (rispettivamente > 70 mcg/L e > 150 mg/L);
4. riduzione della velocità di conduzione motoria dei nervi periferici;
5. piomburia provocata. È un test che può essere considerato risolutivo. Risulta positivo quando dopo la somministrazione del chelante EDTA (ac. etilendiaminotetracetico) la piomburia sulle urine delle 24 ore supera 500 mg/L.

Non altrettanto probativo è il livello ematico di Zincoprotoporfirina (ZPP), in quanto può essere aumentato anche in altre condizioni patologiche come la sideropenia.

L'aumento plasmatico dell'acido delta-aminolevulinico (ALA), del coproporfobilinogeno III e della protoporfirina IX (causato dal blocco dell'attività enzimatica dell'ALA-deidratasi) sottolineano la somiglianza patogenetica tra saturnismo e porfiria acuta intermittente.

Terapia. Si basa sulla somministrazione di EDTA a dosi crescenti, da 25 a 75 mg/p.o./die per 5 giorni, e la sua efficacia è tanto maggiore quanto più precocemente iniziata.

Arsenico – L'avvelenamento da arsenico può dipendere da inquinamento di acque potabili, ingestione di pesticidi, o esposizione professionale all'arseniato di rame o all'ossido arsenioso, utilizzati come pesticidi in agricoltura, come disinfettanti per pelli e pellicce, e come componenti di vernici e smalti.

I casi di origine iatrogena, nei malati sifilitici trattati con derivati organici arsenicali (Salvarsan 808), fanno ormai parte della storia della medicina.

L'effetto tossico è causato dal blocco dei gruppi –SH di enzimi e metaboliti (glutatione) e da attacco diretto alle catene di DNA.

Le manifestazioni neurologiche possono coinvolgere sia il il SNC che il SNP, essendo rappresentate rispettivamente da un'encefalopatia o da una polineuropatia.

Encefalopatia. Relativamente poco frequente, è meno grave rispetto a quella da piombo, ed è caratterizzata da uno stato confusionale e, solo raramente, da crisi epilettiche.

Polineuropatia. A differenza di quella saturnina, è mista (sensitivo-motoria), si estende ai 4 arti e in genere insorge assai rapidamente (da 1 a 10 giorni), ricordando così la sindrome di Guillain-Barré.

La prognosi è benigna nelle forme lievi, mentre il recupero è lento e incompleto nelle forme gravi (10-40% dei casi). Il sospetto diagnostico di intossicazione da arsenico, oltre che sui rilievi anamnestici (tipo di attività lavorativa, sospetto di assunzione volontaria o avvelenamento), si basa sulla presenza di segni clinici generali rappresentati da turbe gastrointestinali (dolore addominale, diarrea, nausea, vomito) e da manifestazioni cutanee (50-60% dei casi), quali ipercheratosi desquamante palmo-plantare, strie bianche ungueali, zone di depigmentazione a goccia (riportate anche nella letteratua medico legale nei casi storici di omicidi per avvelenamento tramite mezzi insidiosi).

Hanno valore dirimente il rilievo di un tasso plasmatico di arsenico > 7 ng/mL e l'aumento di arsenico nei peli del pube (non esposti) (> 0,1 mg per 100 mg) e nelle urine (> 0,1 mg/L). Segni indirettamente probativi sono l'eosinofilia (40% dei casi) e una modesta iperproteinorrachia. Il trattamento più efficace è rappresentato dalla D-penicillamina per os (100 mg p.o./die).

Mercurio – Le principali fonti antropiche di inquinamento ed esposizione sono la produzione ed uso di energia e prodotti industrali (carbone, cemento, raffinazione, estrazione dell'oro) e l'uso di tubi al neon, termometri, barometri, amalgame dentarie.

Il mercurio si presenta liquido, ma la sua evaporazione comporta un alto rischio di avvelenamento per inalazione. La contaminazione di acque e l'accumulo in grossi pesci come il tonno di derivati organici del mercurio formatisi spontaneamente nell'ambiente (metil ed etilmercurio) può essere causa di avvelenamento per ingestione. L'intossicazione acuta è rara; più frequente è l'intossicazione cronica, responsabile di una encefalopatia le cui caratteristiche semeiotiche sono relativamente peculiari: modesta compromissione dello stato di coscienza, segni di sofferenza cerebellare con atassia, tremore cinetico e spesso posturale, coreoatetosi, parkinsonismo, restringimento concentrico del campo visivo. Abitualmente si associa anche una polineuropatia sensitiva.

La diagnosi si basa sulla determinazione dei livelli di mercurio presenti nel sangue e nelle urine mediante spettrofotometria ad assorbimento atomico (lampada al deuterio). L'unico trattamento efficace in caso di intossicazione cronica è rappresentato dai chelanti (D-penicillamina).

Tallio – Impiegato in passato come topicida e insetticida, blocca i gruppi –SH e la Na^+/K^+ ATPasi sostituendosi al K^+, e danneggia la membrana mitocondriale causando stress ossidativo. Fonti di inquinamento sono varie applicazioni industriali (semiconduttori, rivelatori e lenti ad alto indice di refrazione). Eccezionale è l'avvelenamento doloso.

I disturbi neurologici più frequenti sono rappresentati da una polineuropatia mista (prevalentemente sensitiva), più marcata agli arti inferiori, spesso associata a un deficit dei nervi cranici (neurite ottica, sordità, sindrome vestibolare periferica).

Più rara è l'insorgenza di una encefalopatia aspecifica, talora piuttosto grave, con coma e/o segni di ipertensione endocranica. Il sospetto diagnostico, oltre che sui dati anamnestici, si fonda sul frequente riscontro di

alopecia, che compare circa un mese dopo l'insorgenza del danno neurologico. La dimostrazione della presenza di tallio nelle urine fornisce la diagnosi di certezza.

Il ricorso ai chelanti (EDTA, BAL, dietilcarbammato di sodio) è del tutto inefficace; più utile è la somministrazione orale di blu di Prussia colloidale alla dose di 250 mg/kg/die suddivisa in 4 assunzioni.

Manganese – Si tratta di una intossicazione esclusivamente professionale (minatori, lavoratori delle fonderie, saldatori), causata da inalazione di polveri o vapori, diventata attualmente rarissima.

I disturbi neurologici sono inizialmente rappresentati da alterazioni cognitivo-comportamentali con manifestazioni allucinatorie (cosiddetta "follia da manganese"), disturbi di tipo parkinsoniano o movimenti involontari simili a quelli riportati nel morbo di Wilson.

Paradossalmente, questi ultimi traggono vantaggio dal trattamento con L-DOPA assai più dei soggetti parkinsoniani. Come accade per altre neurotossine (idrocarburi alifatici, composti alogenati etc), alcuni disturbi come la rigidità e l'acinesia possono continuare a peggiorare anche dopo la cessazione dell'esposizione professionale, con conseguenti problemi diagnostici differenziali rispetto a patologie neurodegenerative.

Stagno – È impiegato frequentemente in agricoltura (antiparassitari) e nelle lavorazioni industriali (vernici; materie plastiche). I suoi cloruri e derivati organici (specie trietilati) sono tossici, e possono causare cefalea nelle esposizioni acute; instabilità posturale, allucinazioni, facile irritabilità e turbe della coscienza in quelle croniche. La maggior parte delle informazioni reperibili, comunque, riguardano studi sull'animale, mentre rare sono le segnalzioni sull'uomo.

Composti e derivati organici

Particolarmente rischiosi sono i solventi organici volatili, la cui inalazione a concentrazioni elevate causa intossicazioni acute, mentre l'esposizione ripetuta a concentrazioni inferiori può determinare intossicazioni croniche per effetto cumulativo. I solventi sono diffusissimi nell'industria e, grazie alla loro elevata lipofilia, attraversano rapidamente le membrane biologiche e penetrano nel SNC esercitando una generica azione di blocco funzionale.

Possono essere assorbiti per via cutanea o inalati: se il soggetto che respira accidentalmente il solvente sta compiendo uno sforzo fisico, sopratutto se ciò avviene in un ambiente chiuso e mal areato, l'aumentato flusso ematico a livello del tessuto polmonare può accelerare l'ingresso in circolo in maniera tale da provocare un avvelenamento grave in tempi rapidi. Chimicamente i solventi organici si possono dividere in 2 categorie.

Idrocarburi alifatici – Solventi come il metil-butil-chetone o il metil-etil-chetone sono utilizzati in molte produzioni industriali (colle, industria della plastica, etc.) e in varie manifatture. L'inalazione di tali sostanze può determinare una polineuropatia mista subacuta di tipo assonale disto-prossimale (*dying-back*) che, analogamente a quella causata dai derivati alogenati, può continuare a peggiorare per settimane o mesi anche dopo la cessazione dell'esposizione professionale.

Idrocarburi aromatici – Solventi come il benzene, il toluene e lo xilene sono utilizzati in varie lavorazioni industriali come nella produzione di colle o vernici e, limitatamente al toluene, come veicolo per insetticidi; possono provocare avvelenamento per inalazione, che si manifesta con una sintomatologia polimorfa caratterizzata da polineuropatia, disturbi cerebellari e disturbi psichici di tipo dissociativo.

L'inalazione voluttuaria dei vapori dei solventi delle colle può determinare quadri clinici gravissimi a causa della dose di esposizione, in genere molto superiore rispetto all'inalazione accidentale, come accade nella demenza degli sniffatori abituali di toluene, caratterizzata da un quadro RM di grave atrofia associata ad estesa sofferenza della sostanza bianca periventricolare.

Derivati organici alogenati – I principali derivati di questo gruppo sono il cloruro e bromuro di metile, il tricloroetilene e l'esaclorofene.

Cloruro di metile. Impiegato per la produzione di colle, pitture, laminati plastici, cellophane, è responsabile di turbe intellettive e di compromissione del visus. Alcuni studi epidemiologici avrebbero dimostrato quadri di encefalopatia cronica a lenta evoluzione.

Bromuro di metile. Usato come refrigerante industriale e come insetticida, può determinare quadri clinici acuti o cronici. L'intossicazione acuta si manifesta con una encefalopatia aspecifica (alterazioni della coscienza, atassia, diplopia, vertigini e crisi epilettiche). L'intossicazione cronica provoca invece una polineuropatia sensitivo-motoria associata a segni di sofferenza midollare e cerebellare. Non esiste un trattamento specifico.

Tricloroetilene. Contenuto in lacche e vernici, provoca caratteristicamente una compromissione multipla dei nervi cranici (neuropatia trigeminale bilaterale, neurite ottica), associata a una atassia mista da compromissione dei cordoni posteriori e dei fasci spinocerebellari.

Esaclorofene. Èun pesticida ad azione GABA-antagonista simile a quello della picrotossina che può causare crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche.

Composti organofosforici – Impiegati per la produzione di insetticidi, sono assorbiti prevalentemente per via cutanea e possono danneggiare il sistema nervoso anche a dosi molto modeste (specie il triortocresilfosfato), tanto che risulta praticamente impossibile identificare la dose minima tossica.

La latenza di comparsa dei sintomi è, come spesso accade in tossicologia, inversamente correlata alla

quantità di sostanza tossica assorbita, a sua volta proporzionale alla durata di esposizione. Poiché i composti organofosforici sono potenti anticolinesterasici, i primi sintomi di intossicazione sono colinergici muscarinici (lacrimazione, scialorrea, broncorrea, ipersecrezione gastrointestinale con nausea, vomito, coliche addominali e diarrea).

La protratta stimolazione dei recettori nicotinici acetilcolinici è invece responsabile della insorgenza di segni muscolari nicotinici (crampi e contrazioni tetaniche), a cui possono fare seguito turbe disautonomiche per coinvolgimento dei gangli paravertebrali. Ancora più tardiva è la comparsa di una polineuropatia mista, talora associata a disturbi cerebellari e piramidali.

Data l'abituale gravità dell'intossicazione acuta, la terapia è abitualmente gestita in reparti di Emergenza, e comprende 1) atropina per contrastare la sintomatologia muscarinica (2-4 mg i.v./die) e 2) pralidoxima metilsolfato, antidoto in grado di riattivare parzialmente le colinesterasi (boli lenti di 1-2 g i.v., iniettabili in 4 minuti alla velocità di 0,5 g/min; dose massima massima 12 g/24 ore). Al momento non esiste un trattamento per le complicanze neurologiche tardive.

Acrilamide – Questa sostanza, diffusamente impiegata nei processi plastici (ad es., impermeabilizzazione e produzione di cartone), può essere responsabile di una polineuropatia assonale mista. La presenza di un eritema con desquamazione palmo-plantare può facilitare la diagnosi.

Solfuro di carbonio(CS_2) – L'intossicazione, in genere professionale (industria della viscosa e del cellophane), è responsabile di una polineuropatia (con possibile coinvolgimento dei nervi cranici, specie del nervo ottico), accompagnata da cefalea e disturbi del sonno.

Monossido di carbonio – È un gas tossico incolore, insapore, più pesante dell'aria prodotto da combustioni in difetto di ossigeno, solitamente in ambienti domestici chiusi, poco aerati e non a norma (stufe a carbone o cherosene, calderine a gas malfunzionanti; motori a scoppio; incendi, etc.).

Fisiologicamente il CO è prodotto dall'eme-ossigenasi e assieme nitrossido (NO) attiva la cGMP ciclasi e rilascia i muscoli lisci vasali e intestinali.

Inalato a concentrazioni tossiche, il CO si lega al Fe^{2+} dell'emoglobina con affinità 210 volte superiore a quella dell'ossigeno per formare carbossiemoglobina (COHb), molto più stabile dell'ossiemoglobina (O2HB). Il blocco del trasporto di O_2 nei tessuti si associa a inattivazione della catena respiratoria cellulare, data l'alta affinità del CO per il Fe^{2+} dell'eme dei cit-C P_{450}.

Ne consegue un'anossia mista, anemica e citotossica, a cui fa seguito un grave danno diffuso del SNC, specie della corteccia cerebrale.

L'incidenza dell'intossicazione è pari a 10:100.000, con letalilità del 5,8%. Un tasso di COHb > 25% è patognomonico di intossicazione da CO; un tasso > 60% porta ad esito fatale senza immediata inalazione di O_2 al 100% a 1,9-2,8 atmosfere per 90' in camera iperbarica (fino a 5 sedute) per ripristinare l'ossigenazione tissutale prima che insorgano danni anossici irreversibili, soprattutto nel SNC e nell'apparato cardiorespiratorio.

La sintomatologia da intossicazione acuta varia in rapporto a livelli di COHb: cefalea e nausea (10-20%), vertigini, astenia, turbe cognitive (>20%); dispnea, dolore anginoso, confusione (>30%); sincope, convulsioni, sopore (>40%); ipotensione, coma, insufficienza respiratoria e decesso (>60%).

I principali esiti delle intossicazioni acute più gravi sono costituiti da una sindrome extrapiramidale acinetico-ipertonica ingravescente, a comparsa relativamente precoce (3-4 giorni) che si stabilizza in 2-3 mesi e a differenza della malattia di Parkinson non presenta carattere evolutivo (a parte la fase iniziale) ed è più sensibile agli anticolinergici che alla L-DOPA.

Altri esiti neurologici tardivi sono costituiti da stato confusionale, turbe cognitive e quadri atasso-spastici di varia gravità, riferibili ad una compromissione multifocale della sostanza bianca ("mielinopatia di Grinker").

Non esiste un trattamento specifico. Nel 10% circa delle intossicazioni gravi il decorso della sintomatologia può essere bifasico, con ricomparsa di sintomi neurologici (confusione mentale, rigidità o spasticità) dopo un periodo di apparente remissione della durata di giorni o settimane.

Nei casi con complicazioni neurologiche tardive la TC cerebrale può evidenziare la presenza di un'ipodensità bilaterale del pallido, il cui significato prognostico è considerato negativo.

INTOSSICAZIONI DA TOSSINE BATTERICHE

I principali quadri neurologici attualmente da tossine batteriche sono causati da due neurotossine sinaptiche prodotte da due varietà di Clostridi, causa di tetano e botulismo, e da una neurotossina mielinolitica prodotta dal *Corynebacterium diphteriae*, causa delle complicanze neurologiche della difterite.

Neurotossine clostridiche – sono formate da due catene peptidiche unite fra loro da ponti S-S relativamente termostabili (circa 150.000 kDa) rilasciate rispettivamente dal *Clostridium botulinum* (BoNT, botulinotossina,) e dal *Clostridium tetani* (TeNT, tetanotossina o tetanospasmina). La loro tossicità è la più alta in assoluto (BoNT: 1.3–2.1 ng/kg i.v., 10–13 ng/kg per

inalazione; TeNT: 2.5 ng/kg i.v.), e la loro termostabilità ed i relativi meccanismi d'azione sono analoghi. Tuttavia, le gravissime conseguenze causate dalle due tossine, rispettivamente il botulismo ed il tetano, si presentano con quadri clinici molto dissimili, rapportabili principalmente a vie di assorbimento e bersagli assai differenti fra loro.

Botulinotossina (BoNT). Si produce anaerobicamente da spore di *C. botulinum* (Lat. *botulus*= salsiccia) che si sviluppano anaerobicamente in alimenti mal conservati, ed è assorbita dal tratto gastroenterico per ingestione di alimenti contaminati (non cotti al centro a T° > 85 C° per almeno 5') o penetrata attraverso ferite o iniezioni di sostanze d'abuso e, più raramente, per inalazione. Una volta permeata attraverso gli epiteli, BoNT diffonde rapidamente nei tessuti ove si lega a gangliosidi di membrana (GD1b, GT1b e GQ1b) riccamente espressi dalle terminazioni assoniche presinaptiche colinergiche, ed una volta internalizzata, blocca l'esocitosi vescicolare di ACh.

Tetanotossina (TeNT). È prodotta anaerobicamente da spore entrate in fase vegetativa dopo il loro ingresso nel corpo attraverso una ferita penetrante accidentale causata solitamente da chiodi arrugginiti o spine di rosa (contaminate dallo stallatico usato per concime).

Liberata nei tessuti, TeNT si lega a gangliosidi GM1 degli assoni motori e, una volta internalizzata in endosomi, viene trasportata per via antidromica fino ai rispettivi motoneuroni del rispettivo metamero midollare o nucleo troncoencefalico, ove attraverso le collaterali assoniche ricorrenti raggiunge ed inattiva le terminazioni colinergiche eccitatorie sugli interneuroni inibitori satelliti di Renshaw ed altri interneuroni locali.

Processi di esocitori e transcitosi permettono alla tossina di propagarsi gradualmente alle sinapsi inibitorie locali, determinando una completa disinibizione motoneuronale, diffondere alle sinapsi eccitatorie locali e per via antidromica coinvolgere altri metameri fino a raggiungere l'encefalo. BoNT e TeNT, una volta internalizzate, sono resistenti al degrado e non neutralizzabili per via anticorpale.

Meccanismi d'azione molecolari – Entrambe le neurotossine sono costituite da una catena pesante HC, che si lega ai gangliosidi di superficie dell'assolemma, ed una catena leggera LC catalitica, dotata di attività Zn^{2+}-peptidasica capace di scindere le proteine vescicolari SNARE (*Soluble N-ethlymaleimide sensitive factor Attachment protein REreceptor*), specie la sinaptobrevina (VAMP, *Vesicle-Associated Membrane Protein*) e la sintaxina, necessarie per la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica e l'esocitosi di aceticolina (ACh) dalle sinapsi colinergiche periferiche (neuromuscolari ed autonomiche) e centrali. Ne deriva un blocco della trasmissione sinaptica perdurante fino al pieno ripristino di una sufficiente quantità di proteine SNARE, troppo tardivo per permettere la sopravvivenza.

Nel botulismo, la BoNT captata dalle placche neuromuscolari e terminazioni parasimpatiche determina un blocco persistente di entrambe, con comparsa di paralisi muscolari ed autonomiche, mentre nel tetano la TeNT trasportata antidromicamente blocca le sinapsi motoneuronali che attivano gli interneuroni inibitori spinali, determinando un quadro disinibitorio prevalentemente ipertonico-paretico.

Tossina difterica (DTX) - Causa le manifestazioni neurotossiche della difterite. L'esotossina DTX è un polipeptide di 62 kDa formato da due subunità A e B legate da ponti S-S, trascritto in condizioni di stress dal gene *tox* di un pro-fago che si ritrova integrato solamente nel cromosoma dei ceppi di *Corynebacteriun diphteriae* produttori di esotossina. L'assorbimento cellulare di DTX avviene attraverso il legame della subunità B al recettore di superficie HB-EGF (*Heparin-Binding Epidermal Growth Factor precursor*), l'interiorizzazione in endosomi e la liberazione nel citoplasma della subunità A, la cui azione tossica si esercita attraverso un'azione catalitica simile a quella dell'enzima NAD^+–diftamide ADP-ribosiltransferasi sul substrato EEF-2 (*Eukaryotic Elongation Factor*-2) in corrispondenza del residuo diftamide. Quest'ultimo è un derivato dell'istidina indispensabile per garantire la fedeltà della sintesi proteica. Pertanto, l'inattivazione di EEF-2 per la ADP-ribosilazione blocca la sintesi proteica e porta a morte la cellula, analogamente a quanto avviene nell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

L'azione della DTX si esercita prevalentemente sulle cellule di Schwann e le guaine mieliniche degli assoni periferici, determinando neuropatie tipicamente demielinizzanti, almeno nelle prime fasi.

Tetano

Si manifesta in seguito alla penetrazione di spore di *C. tetani* in una ferita non ripulita a fondo e disinfettata, specie se profonda e favorente uno sviluppo in condizioni anaerobiche della forma vegetativa che produce TeNT. La tossina, diffondendo nei tessuti, è catturata dagli assoni motori di uno o più muscoli e trasportata per via antidromica nel SNC, ove blocca l'inibizione $GABA_A$-glicina mediata. Il periodo di incubazione del tetano dal momento dell'infezione varia in rapporto alla distanza dal SNC della zona infettata, e pur essendo solitamente di 8 giorni, può durare fino a 4 mesi, risultando correlato con la gravità del quadro clinico, maggiore nelle forme cefaliche e neonatali.

Sono descritte quattro forme di tetano, generalizzato o classico, localizzato, cefalico e neonatale.

Tetano generalizzato – È la forma più frequente (80% dei casi) e si presenta solitamente con una sintomatologia motoria cefalica che s'estende progressivamente in senso caudale coinvolgendo tutti gli altri muscoli scheletrici.

I primi segni patognomonici sono costituiti da: 1) blefarospasmo e "riso sardonico", come nell'avvelenamento da stricnina, per spasmo di tutti i muscoli facciali; 2) marcata iperreflessia faringo-masseterina, con positività del "test della spatola" (abbassalingua), con chiusura riflessa del morso (specificità: 100%, sensibilità: 94%); 3) trisma spontaneo dei muscoli di chiusura della bocca (masseteri e pterigoidei) con impossibilità ad abbassare la mandibola ed aprire la bocca volontariamente e manualmente.

Fanno seguito disfagia con impossibilità a nutrirsi, disfonia marcata di tipo spasmodico associata a difficoltà respiratorie con *stridor* per spasmo dei muscoli faringei, laringei e del diaframma, contrazioni spasmodiche dolorose dei muscoli nucali, assiali del tronco e degli arti, culminanti in prolungati episodi di opistotono (iperestensione della nuca e del corpo).

Coesistono un'iperreflessia patologica superficiale e profonda, caratterizzata da risposte tetaniche prolungate, ed un deficit della motilità volontaria.

Nelle fasi conclamate del tetano si osservano aumenti della T°, della sudorazione e del tono simpatico, con vasocostrizione periferica, tachicardia, disritmia, ipertensione arteriosa labile, ed ipotensione associata a grave insufficienza respiratoria terminale, che nei casi non trattati porta ad *exitus* mediamente in 4 giorni.

In ambiente rianimativo e nei casi più favorevoli, il quadro tetanico si attenua molto lentamente nel giro di 3-4 mesi fino al recupero della normale motilità; la mortalità rimane comunque molto alta (10% circa dei casi).

Tetano localizzato – È un quadro molto raro di paralisi spastica localizzata di un solo muscolo o settore muscolare (ad esempio, i muscoli dell'avambraccio) che rimane confinata alla sede dell'infezione ed è spesso connessa a vaccinazioni scorrettamente effettuate.

Tetano cefalico – È una forma particolare di tetano localizzato che riguarda il capo ed il collo, ad incubazione rapida ed evoluzione molto più grave delle altre. Fa seguito a ferite del capo, manifestandosi dopo un'incubazione di 24 ore con intensi spasmi dolorosi e paralisi dei muscoli oculomotori, facciali, bucco-linguali e faringo-laringei, che evolvono quasi sempre in tetano generalizzato.

Tetano neonatale – Si riscontra soprattutto nei paesi in via di sviluppo in neonati nati da madri non vaccinate e quindi sprovvisti di anticorpi materni, il cui cordone ombelicale è stato reciso con strumenti non sterili.

Di solito, dopo un'incubazione di 7-14 gg si sviluppa con un quadro tetanico generalizzato gravissimo, dominato da opistotono e paralisi respiratoria fino al decesso (fino al 14% di tutte le morti infantili).

Terapia – Si basa sulla somministrazione di IgG antitetaniche umane i.v o i.m. associata contestualmente a vaccinazione mediante toxoide-C per attivare la risposta anticorpale specifica, in modo da neutralizzare la tossina libera prima della sua internalizzazione, strategie utili soprattutto a livello preventivo e nei casi iniziali lievi o localizzati. Nei casi conclamati il trattamento comprende provvedimenti di sostegno in ambiente rianimativo con eventuale tracheostomia e respirazione assistita, l'uso di IgG antitetaniche intrarachide, BDZ (diazepam) e magnesio solfato i.v. per ridurre gli spasmi tetanici, ed al limite, curarizzazione e ventilazione meccanica per 3-4 settimane.

Botulismo

Si manifesta a distanza di 12-36 ore dall'ingestione di cibi contaminati da clostridio e/o botulinotossina, con paralisi muscolari per blocco presinaptico dell'attivazione acetilcolinica nicotinica (recettori nACh) e paralisi autonomiche per blocco dell'attivazione parasimpatica acetilcolinica muscarinica (recettori mACh). Tale quadro va distinto dalla sindrome miastenica di Lambert-Eaton, causata da blocco presinaptico delle sole giunzioni neuromuscolari colinergiche. L'inattivazione dei terminali colinergici muscolari e d autonomici perdura per mesi e nei muscoli scheletrici comporta una reinnervazione compensatoria a carattere regressivo a recupero avvenuto. Dei 7 tipi di esotossina botulinica (A-G), quelle implicate nella malattia umana sono le forme A, B, E.

Sintomatologia – Il botulismo esordisce dopo 18-36 ore dall'ingestione del cibo contaminato con paralisi nel distretto cefalico: oculomotoria estrinseca ed intrinseca (III-IV-VI nervo: ptosi palpebrale, diplopia, strabismo, paresi della costrizione pupillare), masticatoria (V motorio), facciale (VII: ipomimia), deglutitoria, articolatoria e fonatoria (IX-X-XI- XII).

Successivamente, il quadro paralitico si estende al corpo configurando nel giro di 2-4 giorni una tetraparesi flaccida coinvolgente i muscoli respiratori.

Quasi sempre coesistono distubi disautonomici sistemici comprendenti paralisi della motilità intestinale con nausea, vomito e grave costipazione, che possono esordire precocemente e persistere per tutta la durata della malattia, xeroftalmia, xerostomia, ipotensione posturale e disritmie cardiache.

Il botulismo grave non trattato comporta paralisi dei muscoli respiratori con dispnea, insufficienza respiratoria e coma (carbonarcosi) fino all'*exitus*.

Il sospetto diagnostico deriva dal riscontro anamnestico di un'ingestione di cibi mal conservati e dal successivo esordio acuto di una paralisi flaccida discen-

dente dai settori motori craniali, ove l'oculomozione estrinseca ed intrinseca è colpita per prima, a quelli caudali del corpo, con associazione a paralisi disautonomiche colinergiche, riguardanti principalmente il tratto gastrointestinale.

La diagnosi è confermata dall'isolamento del C. botulinum dal cibo sospetto e dalla dimostrazione della tossina nel siero o nelle feci del malato.

Il malato con botulismo va ricoverato in reparti di rianimazione, dato il rischio di arresti respiratori e possibili complicanze cardiologiche.

Terapia – Si basa sull'immediata somministrazione di antitossina polivalente (15.000 unità in un'unica somministrazione i.v. o i.m.) per neutralizzare la BoNT circolante e non ancora legata, e sull'uso di antibiotici betalattamici o cefalosporine per eliminare i clostridi presenti nel tratto intestinale ed interrromperne la produzione. La prognosi, una volta superata la fase acuta, può richiedere una degenza in reparto di rianimazione protratta per diversi mesi ma è usualmente favorevole, tranne la persistenza, anche per anni, di sintomi minori (stipsi, xerostomia e xeroftalmia).

Difterite

È una malattia infettiva infiammatoria acuta causata dalla potente esotossina difterica (DTX, dose letale 0.1 µg/kg) prodotta da particolari ceppi di *Corynebacterium diphteriae*. Si manifesta nei soggetti non vaccinati (o anche vaccinati più di 10 anni prima) dopo un'incubazione di 2-4 giorni dal contagio come angina membranosa rino-tonsillo-faringo-laringea febbrile associata ad adenopatie del collo. Sedi d'ingresso più rare sono le ferite cutanee infette, l'orecchio esterno, la congiuntiva e la muscosa genitale.

Particolarmente gravi sono le localizzazioni laringotracheali, un tempo comune causa del *croup* infantile (ma anche adulto, attualmente riferibile nell'80% dei casi a virus parainfluenzali 1-3), che si presentano preferenzialmente di notte con episodi di grave disfagia, disfonia voce e tosse roca o abbaiante, *stridor* e fame d'aria per grave grave edema laringo-tracheale ed ostruzione delle vie aeree superiori.

Particolarmente frequente nei bambini e nelle comunità, la difterite è gravata da un'alta morbilità per le gravi complicanze neurologiche che comporta e l'aumentato rischio di mortalità. La vaccinazione obbligatoria ne ha determinato la pressoché totale scomparsa nei paesi occidentali, fatta eccezione per focolai epidemici (UK) riguardanti soggetti mai vaccinati per preconcetti sulla vaccinazione.

Sintomatologia neurologica – Inizia a manifestarsi in prossimità della sede d'infezione con un'ipoestesia e paralisi del palato molle, che si estende ai muscoli della parete posteriore della faringe, laringei e linguali (IX-X-XI-XII nervo) e facciali (VII nervo), con comparsa di voce nasale e grave disfagia per solidi e liquidi con rischio di polmonte *ab ingestis*.

Entro 1-5 settimane fanno seguito deficit periferici altri nervi cranici: V (paralisi masticatoria) e dei nervi oculomotori (VI-IV-III), con comparsa di diplopia, strabismo e difficolta all'accomodazione-convergenza, a cui si associa un quadro polineuropatico distale, bilaterale e simmetrico, a carattere prevalentemente motorio ipo-areflessico che può estendersi prossimalmente fino a causare paralisi respiratoria per coinvolgimento del diaframma e degli altri muscoli respiratori.

L'evoluzione dipende dalla tempestività della diagnosi, confermata dall'esame colturale con antibiogramma, possibilmente da test di tossicità ed identificazione del DNA batterico mediante PCR presso Centri specializzati, dopo esclusione di altre cause come la sindrome di Guillain-Barré.

Terapia – Si basa sull'uso immediato di anticorpi IgG anti-DFT associato a vaccinazione (o richiamo) mediante tossoide C difterico, antibioterapia protratta con betalattamine, cefalosporine o macrolidi mantenendo isolato il malato per l'alto rischio di contagiosità, fino ad una perdurante negatività colturale.

INTOSSICAZIONI DA TOSSINE VEGETALI E FUNGINE

Ergotismo

Definisce l'intossicazione acuta spesso mortale causata dall'ingestione degli alcaloidi tossici (acido lisergico e derivati) contenuti negli sclerozi neri della *Claviceps purpurea* (ergot), ascomicete parassita delle spighe di graminacee (frumento, segale, avena, etc.).

L'attuale controllo dei raccolti adibiti a consumo umano ha praticamente fatto sparire l'ergotismo che un tempo si manifestava sotto forma gangrosa alle estremità, causate dall'effetto vasocostrittivo degli ergot-derivati (ergotamina, ergotossina, ergocristina, ac. lisergico etc.), e/o sotto forma neurologica, caratterizzata da allucinazioni prevalentemente visive, mioclonie, crisi epilettiche e alterazioni autonomiche, riferibili ad un generico impatto sullla trasmissione serotoninergica, complessivamente causa di elevata mortalità. Un certo rischio di ergotismo rimane ancora negli allevamenti di bestiame nutrito con derrate granarie meno controllate.

Neurolatirismo

Si manifesta in seguito a carestie alimentari in Asia meridionale, Nord Africa, Eritrea, Etiopia ed Afghanistan, che costringono ad un predominante consume de i semi del legume *Latirus sativus* (cicerchia), contenente ODAP (aci-

do ossalil-diaminopropionico), aminoacido non proteico analogo del glutammato ad azione neuroeccitotossica.

L'assunzione acuta e soprattutto cronica del seme di questo legume, peraltro coltivato e consumato anche in Europa ed in certe regioni italiane, determina l'insorgenza di algie urenti agli arti inferiori e una paraparesi ingravescente causata da danno dell'intero sistema motoneuronale (via piramidale e motoneuroni spinali).

Il processo lesivo è riferibile ad abnorme ingresso di calcio intracellulare, con compromissione dei meccanismi omeostatici endoplasmatici e mitocondriali, conseguente produzione eccessiva di radicali liberi ed attivazione della via apototica Bcl2 dipendente.

Avvelenamento da funghi

L'Amanita falloides è responsabile del 90% dei casi mortali di avvelenamento da funghi. Le manifestazioni neurologiche propriamente dette occupano un posto solo secondario, essendo rappresentate da crisi epilettiche insorgenti in corso di una gravissima sindrome epato-renale da necrosi epatica.

Tremore, manifestazioni disautonomiche da blocco parasimpatico muscarinico, stato confusionale-allucinatorio, crisi epilettiche e coma costituiscono le complicanze neurologiche dell'avvelenamento grave da ingestione di *Amanita muscaria* e del genere *Clitocybe* ed *Inocybe*. Non esistono antidoti specifici ed i rimedi sono solo sintomatici.

INTOSSICAZIONI DA TOSSINE ANIMALI INOCULATE TRAMITE MORSI O PUNTURE

Oltre l'evenienza, relativamente rara in Italia di morsi di serpenti, lucertole velenose e scorpioni, caratterizzata da una depressione respiratoria con tetraparesi flaccida (effetto curarosimile dei veleni iniettati), va ricordata la paralisi da puntura di zecche, causata dalla inoculazione di una tossina. Si tratta di una paralisi flaccida, con parestesie, senza compromissione delle sensibilità e a progressione ascendente, fino alla compromissione, in soli due giorni, della muscolatura respiratoria e del settore cranico (frequente è il rilievo di ptosi); il liquor è nella norma; i reperti neurofisiologici attestano una compromissione assonale. La rimozione della zecca è usualmente seguita da recupero completo in meno di una settimana.

SINDROMI NEUROLOGICHE DA FARMACI E SOSTANZE D'ABUSO

Numerosi farmaci non necessariamente neuro- o psicotropi possono provocare sintomi e/o segni di sofferenza del Sistema Nervoso Centrale, Periferico o Autonomo e dei muscoli. La fenomenologia clinica che caratterizza questi effetti avversi è estremamente eterogenea, evidentemente in rapporto al distretto anatomo-funzionale disturbato dal farmaco, come dimostra la Tab. 1.

Dal punto di vista pratico è indispensabile conoscere i principali effetti avversi di interesse neurologico e le categorie farmacologiche che possono esserne responsabili. A questo proposito è importante sottolineare che ciascun tipo di fenomenologia clinica può dipendere da categorie farmacologiche diverse, come dimostra la Tab. 2.

Analogamente, è auspicabile conoscere di ciascun farmaco (o categoria farmacologica) la frequenza e la tipologia dei relativi effetti avversi, di cui i principali esempi sono riportati nella Tab. 3.

Confrontando la tabella 2 con la tabella 3 è possibile notare che ciascuno di essi può essere provocato da differenti categorie di farmaci e, reciprocamente, che ciascuna di esse può essere responsabile di differenti tipi di effetti avversi.

Sia la tabella 2 che la tabella 3 riportano solo le eventualità più frequenti. Nella parte che segue saranno illustrati alcuni quadri clinici particolarmente emblematici che, per la loro frequenza e/o per la loro gravità, dovrebbero essere conosciuti anche dal non specialista.

Sindromi neurologiche da farmaci

Diversi farmaci possono comportare disturbi neurologici, ma la loro attribuzione alle sostanze usate dev'essere estremamente cauta. In particolare è indispensabile attenersi a provati criteri di causa-effetto, quali:

- comparsa dei sintomi dopo l'assunzione del farmaco;
- impossibilità di un'interpretazione alternativa (ad esempio: mutamento del quadro clinico per evoluzione spontanea);
- sostegno di dati di letteratura che confermino la possibilità che i sintomi rilevati possano essere causati dal farmaco incriminato;
- rilievo di una attenuazione fino alla scomparsa dei disturbi dopo sospensione del farmaco in questione. Saranno trattate separatamente le principali sindromi neurologiche da farmaci, e quindi le specifiche manifestazioni cliniche causate da intossicazione da farmaci psicoattivi e non psicoattivi.

Miopatie prossimali

Forme subacute – Caratterizzate da intense mialgie accentuate da compressione delle masse muscolari, possono essere causate da vari farmaci: fibrati, specie

Tabella 1. Fenomenologia clinica e distretti anatomofunzionali coinvolti nell'effetto di farmaci.

Fenomenologia clinica	**Distretti anatomo-funzionali**
Cefalea (dovuta a vasodilatazione, a ipertensione endocranica benigna), meningismo	Cranio (pressione intracranica; circolazione arteriosa, meningi)
Ictus, deterioramento mentale, alterazioni della coscienza (rallentamento psicomotorio, sopore, coma), turbe del comportamento, confusione mentale, crisi epilettiche, depressione dell'umore	Cervello
Tremore, atassia, incoordinazione	Cervelletto
Riduzione o perdita del gusto e/o dell'olfatto, disgeusia (gusto sgradevole metallico, amaro, salato)	Funzione olfattiva e gustativa
Tinnito (acufeni), vertigini, oscillopsia, ipoacusia	Funzione uditiva e vestibolare
Offuscamento-calo del visus, modifiche del diametro pupillare (miosi o midriasi), miopia transitoria (da turbe della produzione dell'umore acqueo), deficit della visione centrale (da retinopatia), diplopia, nistagmo, discromatopsia	Funzione visiva
Meningite asettica, aracnoiditi adesive, paraplegia transitoria o permanente, disestesie, segno di Lhermitte	Midollo spinale (di solito da iniezione intratecale)
Turbe della sensibilità o della forza (parestesie, disestesie, iperestesia), faticabilità, dolore muscolare, crampi	Nervi periferici (di solito colpiti più distretti contemporaneamente, con la genesi di una polineuropatia)
Ipostenia diffusa o settoriale, sindromi miasteniformi, turbe respiratorie (in particolare: insufficienza respiratoria post-chirurgica, con difficoltà a svezzare dal respiratore il malato)	Trasmissione neuro-muscolare
Ipostenia, mialgia, crampi, rigidità muscolare, miotonia, fascicolazioni, miochimia, rabdomiolisi acuta, mioglobinuria	Muscoli
Sincope (vasovagale o situazionale), tachiaritmie, tachicardia posturale, alterazione della sudorazione, ipotensione ortostatica (talora così grave da sfociare in una ischemia cerebrale focale), disfunzioni vescicali (soprattutto ritenzione urinaria), disfunzioni sessuali (soprattutto turbe dell'erezione o della libido), miosi, midriasi, xerostomia, stipsi	Sistema neurovegetativo

Tabella 2. Fenomenologia clinica e categorie farmacologiche causa di effetti indesiderati.

Fenomenologia clinica	**Categorie farmacologiche**
Crisi epilettiche	Litio, betabloccanti (soprattutto atenololo), domperidone, neurolettici, acido folico, ossigeno iperbarico, analgesici (fentanyl, pentazocina), anestetici (locali o generali), antineoplastici, antistaminici, broncodilatatori (teofillina), simpaticomimetici, antidepressivi (quasi esclusivamente triciclici), beta-lattamine (in particolare penicilline), mezzi di contrasto iodati, soluzioni iperosmolari (sopratutto se infuse troppo rapidamente)
Cefalea	FANS (diclofenac, ibuprofene, ketoprofene: soprattutto se di prima somministrazione), ranitidina (raro, ma potenzialmente grave), antistaminici, IMAO (se assunti con antidepressivi o cibi ricchi in tiramina), anticoncezionali orali, broncodilatatori (teofillina etc), benzodiazepine, ergotaminici, antibiotici (con pseudotumor cerebri: nitrofurantoina, tetracicline), interruzione brusca di terapia steroidea.
Ictus ischemico	Anticoncezionali orali, antiipertensivi (attraverso la genesi di ipotensione marcata)
Ictus emorragico	Anticoagulanti, anticoncezionali orali o simpaticomimetici (attraverso la genesi di uno stato ipertensivo), chemioterapici, triptani (solitamente solo in overdose)
Alterazioni della coscienza (rallentamento psicomotorio, stupore, sopore, coma)	Neurolettici, benzodiazepine, antistaminici, salicilati o acetaminofene (attraverso la genesi di un severo danno epatico), acyclovir, baclofen intratecale, barbiturici o fenitoina, oppiacei, antidepressivi triciclici, litio
Turbe psichiche (ansia, euforia, insonnia o ipersonnia, disforia, irritabilità, acatisia, confusione mentale etc)	Digitale, L-DOPA, anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, topiramato e acido valproico), litio, triciclici, benzodiazepine, amiodarone, ipoglicemizzanti orali, betabloccanti, diuretici, dopaminoagonisti (compresa amantadina), ranitidina, antibiotici (rifampicina, isoniazide, streptomicina)

(Segue)

(continua)

Depressione	Antipertensivi (soprattutto clonidina, propanololo, calcio antagonisti), steroidi, L-dopa, benzodiazepine, psicostimolanti, antitubercolari, digossina, anticoncezionali orali, indometacina
Psicosi (quadri simil-schizofrenici)	Anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, etosuccimide), isoniazide, steroidi, digitale, L-dopa, dopaminoagonisti, indometacina
Pseudodemenza	Benzidiazepine, neurolettici, antiepilettici (soprattutto fenitoina e barbiturici, anche in range terapeutico o in assenza di altri segni di tossicità), litio, chemioterapici, isoniazide
Atassia	Benzodiazepine, litio (anche se in range terapeutico), neurolettici, IMAO, antiepilettici (soprattutto fenitoina, primidone, carbamazepina se assunta a dosaggio iniziale troppo elevato), ciclosporina A, nitrofurantoina (in genere associata a polineuropatia)
Miopatia	Steroidi, anestetici (ipertermia maligna), farmaci ipolipemizzanti (soprattutto in associazione tra loro), litio, teofillina
Tremore	Triciclici, teofillina, steroidi, tiroxina, amiodarone, acido valproico (talora con atassia), ipoglicemizzanti orali
Alterazioni pupillari	Neostigmina, morfina, neurolettici fenotiazinici (miosi); atropina, antistaminici, antidepressivi triciclici e IMAO, indometacina, anticoncezionali (midriasi, fino alla genesi di un glaucoma acuto, in genere in soggetti predisposti)
Ipotensione posturale	Antidepressivi (in particolare triciclici), antiipertensivi (in particolare diuretici e vasodilatatori), L-DOPA
Turbe vescicali	Antidepressivi triciclici o IMAO, salbutamolo, teofillina, anticolinergici atropinici (ritenzione urinaria), clonazepam, neurolettici fenotiazinici, sopratutto depot, metoprololo (incontinenza urinaria)
Turbe sessuali	Neurolettici, anticolinergici, baclofen, cimetidina, bromocriptina, antistaminici, antidepressivi triciclici e IMAO, antiipertensivi, L-DOPA

Tabella 3. Categorie farmacologiche causa di effetti indesiderati.

Categorie farmacologiche	**Fenomenologia clinica**
FANS	Cefalea, depressione-psicosi (indometacina), midriasi (indometacina), neurite ottica (indometacina, ibuprofene), diplopia (indometacina)
Antiipertensivi	Ipotensione ortostatica, depressione, turbe della visione dei colori (clorotiazide), riduzione o perdita del gusto (ACE inibitori), disfunzioni sessuali, polineuropatia (ACE inibitori), miotonia (alcuni beta bloccanti), ictus ischemico (da ipotensione)
Chemioterapici	Polineuropatia (vincristina e altri alcaloidi della vinca, derivati del platino e molti altri), ictus ischemico, decadimento cognitivo ("*chemobrain*"), atassia-incoordinazione (fluorouracile, ARA-C: talora irreversibile), ototossicità (cisplatino, vincristina, bleomicina), cecità corticale, mielopatia (cisplatino ad elevato dosaggio), miopatia (vincristina)
Neurolettici (tranquillanti maggiori)	Convulsioni, sopore-coma, pseudodemenza, miopatia (sindrome neurolettica maligna), atassia-incoordinazione, ritenzione urinaria (fenotiazine), disfunzioni sessuali
Benzodiazepine (tranquillanti minori)	Sopore-coma, depressione, turbe del comportamento-delirium, atassia-incoordinazione, diplopia, nistagmo (ad alto dosaggio), incontinenza urinaria, pseudodemenza
Anestetici	Convulsioni, turbe della coscienza
Antibiotici	Convulsioni, turbe della coscienza, encefalopatia diffusa (sopratuttoda penicilline o cefalosporine), turbe del comportamento, confusione mentale, depressione (antitubercolari), pseudodemenza (isoniazide), ototossicità (aminoglicosidi), polineuropatia (isoniazide, etambutolo, streptomicina, nitrofurantoina, sulfonamidi etc) neurite ottica (CAF, isoniazide, etambutolo, streptomicina), turbe della visione dei colori (streptomicina, sulfamidici), ipogeusia (penicilline, etambutolo), insufficienza respiratoria post anestesia generale (aminoglicosidi), dermatomiosite (penicilline)
Broncodilatatori	Convulsioni, ritenzione urinaria, miopatia

(continua)

(continua)

Antidiabetici orali	Sopore-coma, turbe del comportamento o confusione mentale (da ipoglicemia), tremore
Antidepressivi triciclici	Convulsioni, sopore-coma, tremore, diplopia, nistagmo, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria, disfunzioni sessuali, polineuropatia (rara)
Antiepilettici	Tremore (acido valproico), alterazioni della coscienza, turbe comportamentali, psicosi, decadimento mentale (pseudodemenza: sopratto barbiturici), atassia-incoordinazione, turbe del visus (midriasi), nistagmo (barbiturici), ipogeusia (carbamazepina), miosite (fenitoina)
Antireumatici (D-penicillamina, oro, clorochina)	Polineuropatia, poliradiculopatia acuta (simile alla Guillain Barrè), miopatie infiammatorie), sindrome miasteniforme, crampi muscolari
Anticoncezionali orali	Ictus ischemico o emorragico, depressione, cefalea, turbe del visus (legate all'induzione di midriasi), deficit visivi (da edema maculare), discromatopsia
Simpaticolitici	Sedazione, turbe dello stato o dei contenuti di coscienza
Simpaticomimetici	Irritabilità, ansia, insonnia, crisi epilettiche, turbe comportamentali
Parasimpaticolitici	Ritenzione urinaria, disfunzioni sessuali, diplopia
Parasimpaticomimetici	Turbe dello stato e dei contenuti di coscienza (talora reattive a depressione cardiorespiratoria), crisi epilettiche, vertigini

se impiegati cronicamente; chemioterapici, specie vincristina; acido ε-amino-caproico (antiemorragico); D-penicillamina; cimetidina; litio carbonato; guanetidina.

Forme croniche – La causa più frequente è la terapia con glucocorticoidi, che a dosaggio elevato e prolungato (per il prednisone, superiore a 7 mg/die per mesi, senza osservare periodi di sospensione di 1 mese ogni 2 di trattamento) possono causare danno muscolare diffuso più marcato agli arti inferiori ed al cingolo pelvico.

La remissione si verifica solitamente entro 1-2 mesi dall'interruzione (o riduzione) delle dosi, costituendo il criterio di attribuzione più certo, assieme all'esclusione di altre possibili cause.

Assai più rara è la miopatia prossimale da clorochina, un antimalarico utilizzato anche in alcune patologie autoimmuni, come LES o artrite reumatoide (in questi casi spesso in associazione con steroidi). Sofferenza muscolare da clorochina può comparire anche in questo caso solo se il farmaco viene impiegato a dosi elevate (500-700 mg/kg/die) e per lunghi periodi, generalmente più di 20 mesi. La miopatia si associa solitamente a segni EMG di danno neurogeno deponenti per una concomitante polineuropatia, e ciò può aiutare ad orientare il sospetto clinico. La prognosi dopo sospensione del trattamento è benigna, con regressione della miopata in 3-6-mesi.

Le statine sono farmaci ipocolesterolemizzanti utilizzati in maniera crescente in medicina interna e in cardiologia, il cui uso è stato correlato alla comparsa non solo di miopatia prossimale cronica (con mialgie e iperCKemia, forse collegate a disfunzioni della catena respiratoria mitocondriale), ma anche ad altri quadri di sofferenza muscolare.

Tra questi si possono ricordare: 1) rabdomiolisi acuta anche massiva, con alcuni casi isolati di decesso, soprattutto in soggetti anziani, nefropatici, debilitati e in terapia con altri ipolipemizzanti come i fibrati o la niacina. 2) quadri simil-polimialgici, associati a incremento degli indici di flogosi.

Mentre queste sindromi sono relativamente rare, un aumento asintomatico della CK nei malati in trattamento con statine è relativamente frequente, e necessita attento monitoraggio del quadro, ma non necessariamente sospensione della terapia. Tutti questi disturbi sono reversibili purchè il trattamento venga sospeso.

Eccezionalmente si possono riscontrare miopatie prossimali croniche riferibili all'assunzione di antiepilettici (difenilidantoina, fenobarbital) o di beta-bloccanti (in questo caso possono essere presenti anche fenomeni miotonici).

Rabdomiolisi acuta

Può insorgere non solo in corso di miopatia alcolica o come rarissima complicanza della terapia con statine, ma anche durante la sindrome da ipertermia maligna da neurolettici o sospensione di L-DOPA.

Neuropatie craniali e spinali

I farmaci potenzialmente responsabili di neuropatie periferiche sono assai numerosi. Il nervo periferico risulta infatti particolarmente sensibile alla tossicità da farmaci, potendo essere danneggiato con un meccanismo allergico (sulfamidici), ischemico (nell'ergotismo) o tossico diretto (chemioterapici). Per alcuni farmaci vi è anche una notevole componente legata ad una ipersensibilità soggettiva. Sono state infatti identificate varianti genetiche degli enzimi implicati nella metabolizzazione (ad es. per l'isoniazide, metabolizzazione lenta

a carattere autosomico recessivo) che favoriscono, a parità di dosaggio utilizzato, la comparsa di fenomeni tossici. In questi casi posologia e durata della terapia vanno opportunamente ottimizzate.

Alcuni antineoplastici sono particolarmente neurotossici per il SNP, determinando polineuropatie miste sensitivo-motorio estese anche al settore craniale.

In particolare, la vincristina tende a causare neuropatie bilaterali dei nervi abducente (VI) e facciale (VII), il cisplatino neuropatie bilaterali vestibolococleari (VIII) e più raramente, ottiche (II).

Tra gli antibatterici, la nitrofurantoina, utilizzata frequentemente nelle infezioni urinaria, provoca, seppur raramente e solo se impiegata a dosi elevate (superiori a 7 mg/kg/die per più di 14 giorni) una polineuropatia mista assonale, spesso a remissione incompleta.

Tra gli antitubercolari, l'isoniazide causare una polineuropatia prevalentemente sensitiva da carenza di piridossina ((vit. B6), in mancanza di preventiva integrazione vitaminica. La polineuropatia si associa talora a neuropatia ottica, ma quest'ultima eventualità pare essere esclusiva di soggetti predisposti ("acetilatori lenti", portatori della variante enzimatica genetica che, rallentando la metabolizzazione del farmaco, ne comporta accumulo). La neuropatia ottica non è migliorata dalla somministrazione di vitamina B6 ma può regredire con la sospensione del trattamento con isoniazide.

Tra gli antimicrobici/antiprotozoari usati in passato si ricorda il cliochinolo, da decenni ritirato dal commercio: oltre a causare una polineuropatia prevalentemente sensitiva ai quattro arti, poteva anche determinare una sofferenza midollare con particolare tropismo per i cordoni laterali ed una neurite ottica bilaterale ("neuropatia mielo-ottica").

Anche il disulfiram (antialcolico) può essere responsabile di una polineuropatia mista, che si manifesterebbe con una certa frequenza a dosaggio pieno (15% dei casi). La comparsa del danno nervoso può avvenire entro pochi giorni, così come dopo diversi mesi: è segnalata l'associazione con neurite ottica ed encefalopatia caratterizzata da delirium e crisi epilettiche.

Frequente è la sofferenza del nervo ottico o di quello vestibolo-cocleare da parte di antibiotici (isoniazide, etambutolo, cloramfenicolo), antifungini (nistatina) e antireumatici (penicillamina). La vincristina e la nitrofurantoina possono, inoltre, comportare un deficit dell'oculomozione estrinseca, con conseguente diplopia.

Il nervo vestibolo-cocleare (VIII) può essere compromesso, talora in modo irreversibile, dall'uso di aminoglicosidi, in particolare per impieghi prolungati (oltre 7-10 giorni) e a dosi elevate (tali da superare un tasso plasmatico di 5 µg/ml). Particolarmente a rischio sono i soggetti con insufficienza renale, per i quali anche dosaggi inferiori possono risultare tossici: la funzionalità renale va quindi sistematicamente accertata prima dell' avvio della terapia e in corso di essa.

I farmaci responsabili di neuropatia sono indicati nella Tab. 4.

Encefalopatie

Questo paragrafo esclude le complicanze extrapiramidali e le intossicazioni volontarie da overdose, per elencare solo i farmaci che possono determinare la comparsa di un'encefalopatia (Tab 5 e 6).

Tabella 4. Neuropatie periferiche da farmaci.

Farmaci	Neuropatie sensitive	Parestesie isolate	Neuropatie miste	Neuropatie motorie
Antibiotici	Cloramfenicolo	Colistina, Streptomicina, Ac. nalidixico	Aminoglicosidi, Tetracicline Nitrofurantoina	Sulfamidici, Anfotericina
Antitubercolari	Etambutolo		Etambutolo, Isoniazide	
Antiparassitari			Cliochinolo	
Cardiotropi		Propranololo	Idralazina	
Psicotropi	Tioridazina	Imipramina	Amitriptilina	Imipramina
Antireumatici			Sali d'oro, Indometacina Clorochina, Fenilbutazone	
Altri	Ergot, Sulfoni	Metisergide, Sultiame	Colchicina, Idantoina, Disulfiram, Clorpropamide	Clofibrato

Tabella 5. Farmaci responsabili di encefalopatie (in caso di abuso).

Anticonvulsivanti
Antiparkinson
Tranquillanti minori
Anfetamine
Anoressizzanti
Analgesici centrali
Ipnoinducenti
Psicotropi: Tri e tetraciclici, IMAO, Litio in associazione a Butirrofenoni, Fenotiazine e derivati.
Antibatterici e antifungini: Cefaloridina, Colistina, Isoniazide, Penicilline, Streptomicina, Sultanilamide.
Altri: ACTH, Anestetici locali, Atropina, Cimetidina, Steroidi, Antidiabetici orali, Methotrexate, Metisergide, Fenacetina, Digitale, Glicerolo, Salbutamolo, Sali d'oro, Teofillinici.

Per abuso di questi farmaci si intende l'impiego di un dosaggio notevolmente superiore a quello massimo consigliato in relazione alle specifiche proprietà farmacocinetiche, con conseguente loro accumulo progressivo.

I quadri clinici variano in rapporto al tipo di farmaco ed alla dose impiegata. Sono tuttavia riconoscibili alcuni elementi comuni, quali la frequente comparsa di uno stato confusionale, associato talora a crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche, o di movimenti involontari di vario tipo (mioclonie, tremore d'azione o attitudinale, coreo-atetosi).

Sono anche possibili alterazioni autonomiche (ipertermia, ipersudorazione, iper- iposcialorrea, turbe della frequenza cardiaca e della respirazione), particolarmente gravi in alcuni casi sul piano prognostico.

L'esordio dei sintomi può avvenire dopo un tempo estremamente variabile dall'inizio dell'assunzione del farmaco, rendendo talora problematica la diagnosi.

L'EN dimostra solo alterazioni diffuse, aspecifiche, più o meno rilevanti. Le neuroimmagini TC/RM risultano non dirimenti, ed al massimo possono escludere altre cause di encefalopatia.

Il dato anamnestico di assunzione del farmaco, e possibilmente il riscontro di tassi plasmatici elevati sono gli elementi più importanti per diagnosi causale.

Il trattamento si basa sulla sospensione o riduzione graduale della terapia quando è accertato che la sua brusca interruzione comporta un aumentato rischio di fenomeni di rimbalzo, come ad esempio uno stato di male epilettico da sospensione di farmaci antiepilettici.

I chemioterapici possono essere responsabili non solo di danno neuroperiferico, ma anche di encefalopatie. Un cenno particolare meritano gli antimitotici,

Tabella 6. Farmaci responsabili di encefalopatia con crisi epilettiche per: * brusca sospensione o ** abuso.

* Anticonvulsivanti: Fenitoina
** Psicotropi: Tri e tetraciclici, IMAO in associazione a triciclici, Neurolettici, Amfetamine, Anoressizzanti, Anticolinergici, Benzodiazepine
** Antibatterici e antifungini: Colestina, PAS, Polimixina B
** Altri: Acido folico, ACTH, Aminofenazone, Steroidi, Digitale, Glucagone, Levamisole, Lidocaina, Metotrexato, Propranololo, Probenecid, Teofillina, Vincristina, Vitamina K.

poiché possono causare sofferenza cerebrale anche per dosi e tempi di utilizzo standard.

In particolare, la vincristina ed il cisplatino possono causare encefalopatie acute diffuse con un meccanismo tossico diretto, mentre i danni da L-asparaginasi sarebbero da imputare ad una grave sofferenza epatica.

Il 5-fluoruracile a la citosina arabinoside (ARA-C) possono causare degenerazione delle cellule di Purkinje ed atassia cerebellare.

La tossicità di alcuni chemioterapici è prevalente o esclusiva per alcune vie di somministrazione: è noto, ad esempio, che l'uso intrarachideo di metotrexate può causare una reazione meningea talora seguita da paraplegia; la carmustina (BCNU) somministrata per via endocarotidea può determinare uno stato confusionale acuto e crisi epilettiche focali.

"Chemobrain" ("chemofog"). Indica il possibile esito di una chemioterapia oncologica in un quadro discognitivo costituito da 1) difficoltà attentive, esecutive e mnesiche a breve termine, 2) ottundimento e rallentamento ideativo e 3) fatica o impossibilità a riprendere la precedente attività lavorativa. Le varie ipotesi patogenetiche finora avanzate includono, oltre alle conseguenze del tipo di trattamento effettuato (chirurgico-anestesiologico, chemioterapico, ormonale, radiante, trapianto), l'età e cause sistemiche (stress ossidativo, citochine infiammatorie, autoimmunità, anemia, etc.).

Certe classi di farmaci attivi sul sistema extrapiramidale comportano il rischio di effetti avversi che includono, oltre alla rara e grave sindrome neurolettica maligna (1° Vol., Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie), parkinsonismi, discinesie (precoci o tardive o da terapia a lungo termine con L-DOPA), tremore e mioclonie (v. 2° Vol., Cap. 36 Malattie del sistema extrapiramidale).

Pseudotumor cerebri

I farmaci che possono indurre questo disturbo sono descritti nel 1° Vol., Cap. 8 Circolazioni del Sistema Nervoso).

Farmaci psicoattivi

Antidepressivi – Gli antidepressivi di sintesi di 1° e 2° generazione attivano i sistemi neuromodulatori centrali serotoninergici (5-HT), noradrenergici (NA) e dopaminergici (DA) agendo come:

1. inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), enzimi catabolici delle monoamine biogene;
2. inibitori dei trasportatori ricaptatori: SERT (5-HT), NAT/NET (NA), DAT (DA). I farmaci di 1° generazione (triciclici o TCA come l'imipramina o tetraciclici TTCA come la maprotilina) inibiscono i trasportatori di monoamine in maniera non selettiva, esercitano variabile attività antistaminica/anticolinergica muscarinica ed antidolorifica attraverso un blocco parziale dei canali del Na^+, mentre quelli di 2° generazione sono selettivi per 5-HT (SSRI), NA (NARI), 5-HT+NA (SNRI) e NA-DA (NDRI);
3. agonisti serotoninergici, noradrenergici ed antagonisti istaminergici (NaSSA), e/o inibitori dei trasportatori monoaminici in varia combinazione (SARI).

Gli IMAO, essendo derivati idrazidici possono causare, seppur raramente, neuropatie da inattivazione del piridossalfosfato, qualora usati a dosi alte e senza integrazione con vit. B6.

Gli antidepressivi di 1° generazione, specie a struttura aminica terziaria, possono causare, anche alle usuali dosi terapeutiche, effetti neurologici avversi, principalmente imputabili alla loro azione collaterale anticolinergica (xerostomia, ritenzione, disfunzioni vescicali e sessuali, disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della memoria) ed antistaminergica (rallentamento, sonnolenza), e a dosi elevate (specie i tetraciclici come la maprotilina), allungamento del tratto QRS con bradiaritmie, crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche, delirium e coma. A parte va considerato il trazodone, che assieme al suo principale metabolita meta-clorofenilpiperazina (mCPP), grazie soprattutto a quest'ultimo esercita effetti antidepressivi misti, agendo come agonista serotoninergico/(adrenergico), antistaminico e inibitore del SERT.

Gli antidepressivi di 2° generazione sono pressoché privi di tali effetti, e per tale motivo sono preferibili nell'anziano e nei soggetti con patologie di vario genere, specie cardiovascolari.

Un effetto avverso comune a tutti gli antidepressivi a dosi elevate, specie se assunti con altri farmaci sinergici e temibile per la gravità che può assumere è costituito dalla sindrome serotoninergica.

Sindrome serotoninergica. Si sviluppa, spesso acutamente, con 1) sintomi e segni centrali (cefalea, marcata irrequietezza o agitazione, iperreflessia marcata, mioclonie diffuse, tremore ed incoordinazione motoria, delirium) e 2) sintomi e segni autonomici simpatici (ipertensione, tachiaritmia, midriasi, ipersudorazione profusa, brividi con orripilazione cutanea, diarrea, ipertermia). Nelle forme lievi è sufficiente sospendere ogni farmaco ed attendere che la sintomatologia regredisca nel giro di 24-72 ore, mentre in quelle più serie può rendersi necessario il ricovero e l'uso di ansiolitici-miorilassanti (diazepam, lorazepam i.v.), ciproeptadina come antiserotoninergico e antistaminico, beta-bloccanti ed ipotensivi, inalazione di ossigeno e integrazione con liquidi, e se necessario respirazione assistita, affinché il quadro regredisca progressivamente nel giro di giorni o settimane.

Il rischio d'insorgenza di una sindrome serotoninergica sotto trattamento con antidepressivi e la conoscenza dei suoi sintomi è fondamentale a fini preventivi sia per il medico che per il malato, che dovrebbe sempre esserne informato.

Analgesici oppioidi – Oppioide è ogni derivato semisintetico dagli alcaloidi dell'oppio (oppiacei) o sostanza di sintesi capace di produrre analgesia come la morfina attraverso l'attivazione dei recettori oppioidi μ, δ, κ, NOP/ORL-1 accoppiati a G-proteine, fisiologicamente attivati dagli oppiodi endogeni (leu- metencefalina, dinorfina, β-endorfina, endomorfina).

Tale azione è bloccata dal naloxone, naltrexone, nalmefene ed altri analoghi sintetici, potenti antagonisti competitivi su tutte le classi recettoriali oppioidi.

A scopo terapeutico analgesico sono utilizzati e disponibili in Italia: 1) gli oppiacei naturali (morfina e codeina), 2) i derivati oppioidi semisintetici della morfina (idrocodone, oxicodone, buprenorfina) e la codeina ed i suoi analoghi di sintesi (tramadolo e tapentadolo) e 3) analoghi sintetici della morfina: pentazocina, idrocodone, oxicodone, petidina o meperidina, buprenorfina, fentanyl ed analoghi, e metadone, quest'ultimo usato negli usuali protocolli di disassuefazione da eroina per la sua lunga durata d'azione per os.

Altri derivati del morfano, scarsamente dotati o privi di attività analgesica, hanno invece impiego come antitussivi (destrometorfano, diidrocodeina, attivi principalmente sui centri respiratori) o antidiarroici (loperamide, attivo come antagonista solo sui recettori oppioidi del sistema autonomico enterico).

L'intossicazione da analgesici oppioidi può essere determinata da errori di dosaggio ed ipersensibilità (bambini, adulti affetti da mixedema, malattia di Addison, epatite cronica, polmonite), ma l'evenienza più frequente è l'uso di una dose eccessiva in fase di astinenza, configurando un quadro da *overdose*, caratterizzato da: 1) coma flaccido areflessico; 2) spiccata

miosi (pupille "a spillo"); 3) bradipnea (2-4 atti al minuto), bradicardia, ipotensione ed ipotermia. La comparsa di pause respiratorie, cianosi e midriasi prelude ad un arresto cardio-respiratorio terminale.

Il trattamento si basa sulla tempestiva somministrazione di naloxone 0,4 mg i.v., che solitamente in due somministrazioni distanziate di 5-10 minuti permette un completo ripristino delle funzioni vitali e della coscienza. Data la breve emivita ed efficacia del naloxone (1-2 ore) ed il rischio che il soggetto ricada in stato comatoso, è necessario controllarlo adeguatamente e ripetere la somministrazione se è necessario.

Barbiturici – L'intossicazione acuta, per lo più a scopo autosoppressivo, è diventata relativamente rara dopo l'obbligatorietà della prescrizione medica. È caratterizzata da uno stato di coma con grave depressione respiratoria, compromissione dell'inotropismo cardiaco, ipotermia, ipotensione e frequente atteggiamento in rigidità decerebrata. L'intossicazione cronica si manifesta con rallentamento psicomotorio, labilità emotiva e atassia cerebellare. La brusca sospensione di questi farmaci può scatenare crisi generalizzate tonico-cloniche o stati di male, a cui può far seguito uno stato confusionale allucinatorio agitato, simile al delirium tremens.

Litio carbonato – Il Li_2CO_3, usato per la sua azione preventiva nel disturbo bipolare e nella cefalea a grappolo, agisce attraverso una molteplicità di meccanismi: competizione di Li^+ con Na^+ e K^+ sui rispettivi canali, inibizione dell'AMP ciclasi, della inositolo-1-fosfatasi e del rilascio di catecolamine (NA e DA).

Valori di litiemia ai limiti superiori dell'intervallo terapeutico (0,7-1,3 mEq/L) possono comportare sonnolenza, aumento ponderale, poliuria e polidipsia, tremore, diarrea, ipotiroidismo, rallentamenti diffusi aspecifici dell'EEG; valori > 1,5 mEq/L comportano stato confuso-allucinatorio, asterixis, atassia cerebellare e mioclonie spontanee diffuse; valori ≥ 3,5 mEq/L (per assunzioni abnormi a scopo autosoppressivo) uno stato di coma con possibili manifestazioni convulsive. La diagnosi è confermata da una litiemia a livelli tossici.

Il trattamento varia in relazione alla gravità del quadro clinici. Nei casi più lievi è sufficiente la riduzione o temporanea sospensione del trattamento con Li_2CO_3 e l'assunzione di NaCl, mentre in quelli più gravi può rendersi necessario il ricorso a una terapia diuretica o anche all'emodialisi per accelerare l'eliminazione renale di lito (furosemide, acetazolamide).

Benzodiazepine – L'intossicazione acuta è evenienza rara, se non per volontaria eccessiva assunzione, considerato il notevole divario tra dose terapeutica e dose tossica. Il coma che può derivarne è privo di aspetti peculiari per cui la diagnosi si basa sul dato anamnestico (prove certe di una eccessiva assunzione), sulla determinazione del tasso plasmatico e sulla risposta terapeutica pressoché immediata al flumazenil, antagonista specifico delle benzodiazepine (da 1 a 10 mg i.v. sono usualmente sufficienti per ottenere il pieno ripristino dello stato di coscienza entro 10-15 minuti).

Farmaci non psicoattivi

FANS – Ad eccezione dell'acido acetilsalicilico, che in età infantile-adolescenziale può causare la rara sindrome di Reye (encefalopatia non itterica, che si manifesta con segni focali, seguiti da coma e convulsioni), nessun altro FANS determina danno del SNC se non per sovradosaggio.

Il *diclofenac,* ad esempio, può causare una rara encefalopatia mioclonica e l'acido mefenamico crisi epilettiche e coma.

L'assunzione cronica di FANS *(specie indometacina)* nella cefalea tensiva o emicranica o a scopo antalgico comporta il rischio di un progressivo incremento delle crisi fino alla trasformazione in una cefalea cronica quotidiana di non agevole gestione, o aggravare un'epilessia o un morbo di Parkinson preesistenti.

Anti-H1 istaminici – Gli effetti sul SNC non sono gravi e sono usualmente rappresentati da sedazione; da segnalare tuttavia la possibilità di discinesie buccolinguo-facciali in caso di uso cronico.

Gastroprotettori – Gli anti-H2 istaminici, assai meno lipofili degli anti-H1, comportano effetti avversi sul SNC assai meno frequenti, salvo nei soggetti con diminuita clearance renale (solitamente anziani) e conseguente aumento dei relativi tassi plasmatici.

Gli anti-H2, in particolare *cimetidina* e *ranitidina,* inibiscono il citocromo CYT3A3/4 e possono interagire con altri farmaci concomitanti, determinando un aumento dell'emivita di molti antiepilettici, delle benzodiazepine, dei barbiturici, degli antidepressivi triciclici e del dicumarolo.

L'*omeprazolo* può essere talora responsabile di una neuropatia prossimale associata ad una contemporanea miopatia (documentata dall'aumento della CK).

Antitussigeni – Hanno quasi tutti (ad eccezione del destrometorfano) un effetto collaterale di tipo sedativo sul sistema nervoso centrale, specie se contenenti codeina.

Cardiotropi – La *nitroglicerina* è frequentemente responsabile di cefalea. I *glicosidi* cardioattivi possono causare uno stato confusionale in associazione a disturbi visivi (neuropatia ottica). Tali effetti si dimostrano nel 25-65% dei casi, e dipendono dal livello plasma-

tico di digossina (sono più frequenti con livelli ≥ 2 μg/ml). Sono invece rari gli effetti indesiderati neurologici di tutti gli antiaritmici. I *betabloccanti* maggiormente lipofili (es. propranololo) possono comportare turbe dell'affettività, scatenando o peggiorando una depressione maggiore. I calcio-antagonisti hanno in genere effetti irrilevanti sul SNC.

Anti-ipertensivi – Gli ACE-inibitori *(enalapril)* possono determinare ipo-ageusia; gli anti-DA *(specie reserpina e α-metildopa)*, depressione e parkinsonismo; gli anti α2-adrenergico *(clonidina)*, sedazione.

Diuretici – Tutti i diuretici senza risparmiatori di potassio possono causare miopatie ipopotassiemiche (v. 2° Vol., Cap. Malattie muscolar).

Antibiotici – La *penicillina G* può causare una encefalopatia con crisi epilettiche parziali o generalizzate, specie a dosi elevate (> 40 milioni di UI i.v./die).

Gli *aminoglicosidi* (soprattutto neomicina e kanamicina) oltre all'ototossicità, possono svolgere un potenziale effetto di blocco neuromuscolare, con grave rischio per i malati affetti da miastenia gravis.

Abitualmente privi di neurotossicità sono i *macrolidi*, ad eccezione della *eritromicina* (ototossicità e disturbo della conduzione neuromuscolare).

La polimixina, infine, può causare vertigini (7% dei casi) e, raramente, crisi epilettiche tonico-cloniche.

Antimicotici – Tutti (soprattutto la griseofulvina) comportano cefalea.

Sulfamidici – Comportano raramente neuropatie periferiche e non hanno, in genere, effetti tossici sul SNC.

Antisettici urinari – La *nitrofurantoina* (soprattutto in malati con insufficienza renale) può determinare una polineuropatia mista (secondo alcune segnalazioni addirittura nel 90% dei casi trattati), mentre l'*acido nalidixico* può rendersi responsabile di pseudotumor cerebri e peggiorare un'epilessia preesistente.

Antivirali – È segnalata neurotossicità da *aciclovir* (specie se somministrato ad alte dosi, per via venosa, a soggetti con insufficienza renale). Vertigini, cefalea, sonnolenza, distubi psichici, epilessia e neuropatie sensitive sono possibili a seguito di trattamento con *interferoni*.

Antiprotozoari – La *clorochina*, ad alte dosi, comporta frequentemente la comparsa di disturbi psichici. Cefalea, vertigini ed atassia cerebellare, talora associata a crisi epilettiche, possono invece, essere determinate dal *metrimidazolo*.

Vitamine – Il sovradosagio di diverse vitamine può comportare effetti indesiderati neurologici anche gravi. L'ipervitaminosi A, oltre al quadro dello pseudotumor cerebri, può causare reazioni psicotiche acute, l'ipervitaminosi D manifestazioni depressive, l'ipervitaminosi B6 (oltre a 1 g/die) una neuronopatia sensitiva, talora anche un'atassia cerebellare, ed il sovradosaggio di acido folico un peggioramento di una preesistente epilessia.

Corticosteroidi – Possono causare ansia, depressione/mania, crisi epilettiche e miopatie.

Vari – Crisi epilettiche possono essere determinate dai *tireostatici*; neurite ottica dalle *sulfaniuree*. Stati confusionali agitati con allucinazioni possono essere causati dalla *scopolamina*, specie in soggetti anziani.

INTOSSICAZIONI DA SOSTANZE D'ABUSO

L'abuso di sostanze psicoattive capaci di dare assuefazione e dipendenza costituisce un problema di portata mondiale per la vastità del fenomeno, l'enorme impatto economico e sociale e l'alta morbilità e mortalità che ne derivano e le grosse difficoltà finora incontrate per arginarlo attraverso campagne e programmi lanciati da organizzazioni internazionali come WHO (*World Health Organization*)[1] e singole Nazioni.

La natura multidimensionale dell'argomento non è descrivibile in breve, poiché spazia dall'ambito psicopatologico e medico a quello sociale che comprende, oltre al carico dei danni individuali, famigliari o di altre persone, quello dei presidi richiesti per contenere e curare il disturbo primario e le sue conseguenze, spesso complesse, lunghe e difficili da trattare. A ciò vanno aggiunte le implicazioni giudiziarie connesse a comportamenti pericolosi, lesivi o illegali e la pressione degli interessi esistenti in merito a produzione, vendita e consumo delle sostanze d'abuso. Tali argomenti esulano dal presente contesto, che riguarda principalmente le patologie neurologiche acute o croniche connesse all'abuso di sostanze, in primo luogo l'alcol.

Alcol etilico

L'assunzione di bevande contenenti etanolo (Et-OH) e le relative conseguenze acute e croniche sulla salute sono note fin dagli albori dell'umanità, ma fu solo a metà '800 che prese forma il concetto di "alcolismo" quale insieme di manifestazioni patologiche del SNC nella sfera psichica, sensoriale e motoria determinate da un consumo eccessivo e prolungato di alcol (Magnus Huss, 1849). La figura dell'alcolista, vista come persona che consuma bevande alcoliche in quantità tali da costituire pericolo e danno per sé e la società in generale, fu successivamente distinta in vari livelli e categorie in base alla quantità di alcol assunta quotidianamente

[1] www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html

Tabella 7. Criteri diagnostici DSM-5 del disturbo da uso di alcol e da sospensione.

Quadro problematico dell'uso di alcol che porta a significativo malessere o peggioramento dello stato di salute, manifestato da almeno due dei seguenti criteri in un periodo di 12 mesi
1. Alcol spesso assunto in quantità superiore o per periodi più lunghi di quanto inteso
2. Desiderio persistente o sforzi inutili per interrompere l'assunzione o controllare l'uso di bevande alcoliche
3. Grande quantità di tempo spesa in attività necessarie a procurarsi alcol, assumerlo o riprendersi dai suoi effetti
4. Intensa ed irrefrenabile impellenza ad assumere alcol (*craving*).
5. Uso ricorrente di alcol con conseguente fallimento nell'adempiere i principali doveri lavorativi, scolastici o casalinghi
6. Uso continuativo di alcol nonostante ricorrenti o persistenti problematiche sociali o interpersonali causate o esacerbate dagli effetti dell'alcol
7. Abbandono di importanti attività sociali, occupazionali o ricreative causato da uso di alcol
8. Uso ricorrente di alcol in situazioni in cui è fisicamente pericoloso
9. Uso di alcol continuativo, nonostante la consapevolezza di problemi personali fisici o psicologici ricorrenti o persistenti molto probabilmente causati o esacerbati dall'alcol
10. Tolleranza, definita da uno dei seguenti criteri:
    a) Necessità di aumentare notevolmente la quantità di alcol assunto per ottenere l'intossicazione o gli effetti desiderati
    b) Effetti marcatamente ridotti continuando ad assumere la stessa quantità di alcol.
11. Sospensione, manifestata da dei seguenti criteri:
    a) Caratteristica sindrome da sospensione di alcol (v. oltre, Tab. 10).
    b) Alcol o sostanze strettamente correlate (come benzodiazepine) sono assunti per alleviare o evitare i sintomi da sospensione

(Jellinek, 1960), senza peraltro incidere sull'originaria connotazione negativa delle problematiche individuali e sociali connesse all'abuso di alcol.

Tuttavia, essendo l'alcolismo caratterizzato da periodi di remissione anche prolungati alternati a ricadute, sarebbe erroneo ritenerlo una condizione stabile e non trattabile in base a precedenti problemi di alcol spesso datanti da anni, considerando che i casi più gravi e più ardui da trattare sono solo una minoranza, mentre nei restanti la prognosi è assai più promettente.

La classificazione ICD-10 distingue l'*uso* dannoso dell'alcol sulla salute mentale e fisica dalla *dipendenza* da alcol, quale insieme di manifestazioni comportamentali, cognitive e fisiche che si sviluppano dopo uso ripetuto di alcol, costituite da forte attrazione per la sostanza, difficoltà a controllarne l'assunzione, persistenza nell'uso nonostante le conseguenze dannose, priorità al suo uso rispetto ad altre attività o obblighi, crescente tolleranza e sintomi di astinenza. Oltre 200 codici di malattia ICD-10 includono anche l'alcol, termine che in 30 compare come titolo o parola, indicando che le relative patologie non esisterebbero se l'individuo fosse astemio.

La definizione di "Disturbo da uso di alcol" del DSM-5 (2013) propone criteri diagnostici analoghi, ma più dettagliati (Tab. 7).

Epidemiologia – Le stime WHO (2014) attribuiscono all'uso di alcol 3,3 milioni decessi/anno (6 al minuto), netta prevalenza maschile (M:F=3:1), 100% di disturbi da abuso di alcol e di sindromi fetali alcoliche, 22% di suicidi e violenze interpersonali e 15% di incidenti da traffico, mentre sul piano medico l'uso di alcol risulta responsabile del 50% delle cirrosi epatiche, del 30% dei tumori orofaringei, del 25% delle pancreatiti, del 12% delle malattie tubercolari, del 10% dei tumori colon-rettali, e dell'8% dei tumori della mammella e delle malattie cardiache.

L'Italia, In base alle stime WHO sul consumo di alcolici[1], si colloca accanto a Spagna e Francia, mentre i valori più elevati si riscontrano nelle Nazioni Est-Europee, riducendosi drasticamente nelle nazioni medio-orientali. In particolare, nel periodo 2008-2010 il consumo medio pro capite di alcol (calcolato come distillato puro al 100%) nella popolazione italiana d'età superiore a 15 anni si è ridotto dal 2003-2005 da 10,5 a 6,7 L/anno (M: 9,7, F: 3,9; vino: 66%; birra: 23%; distillati: 11%), mentre nei bevitori è risultato più elevato (9,9 L/anno; M: 11,9, F: 7,2). Gli astemi da un anno sono risultati 32,4% (M: 18,6%, F: 45,2%).

Comorbidità – Il disturbo da uso di alcol notoriamente favorisce la carcinogenesi ed aumenta il rischio per una molteplicità di differenti patologie internistiche, neurologiche e psichiatriche. Fra queste ultime, l'associazione con la depressione maggiore (e connesso rischio di suicidio) è la principale, considerando la probabilità raddoppiata che uno dei due disturbi coesista con l'altro. La mancanza di fattori predisponenti comuni e la tendenza della depressione insorta in concomitanza di alcolismo a recedere in seguito alla sua sospensione suggeriscono un ruolo causale dell'alcol come ipotesi più probabile. L'etilismo, comunque, spesso si associa a manifestazioni d'ansia, disforiche o ad attacchi di panico, la cui vera genesi può rimanere anche a lungo mascherata.

[1] www.who.int/countries/ita/en/

Quantificazione dell'apporto di alcol – I livelli teorici di alcolemia raggiungibili in base al peso corporeo entro 60-100 minuti dall'assunzione a stomaco vuoto o pieno di "unità alcoliche" equivalenti relative a bevande di differente composizione e gradazione alcolica possono essere desunti da un'apposita tabella ministeriale pubblicata per D.L. ministeriale del 2008, destinata a scopo orientativo ai pubblici esercizi per aiutare le persone a mantenere l'alcolemia entro il limite legale fissato per la guida, pari a 0,5 g/L.

La tabella, consultabile online[1], è utile anche in ambito clinico per stabilire indicativamente se le abitudini alimentari o voluttuarie di un soggetto sono compatibili con l'apporto massimo quotidiano di alcol consigliato, pari a 10 g per l'adulto e zero per i minorenni.

I dati riportati sono indicativi, poiché la metabolizzazione dell'etanolo varia in rapporto alla dotazione di enzimi catabolici ((inferiore in età giovanile, nel sesso femminile e nelle popolazioni asiatiche), come documentato dall'analisi dei polimorfismi genetici (Sikela et al., 2006). Ciò spiega le differenze di effetto fra un soggetto e l'altro, a parità di peso, sesso e quantità di alcol assunto.

Danni da etanolo – Le cellule sono molto permeabili all'etanolo (Et-OH), i cui effetti citotolesivi diretti vanno distinti da quelli indiretti causati da un abuso cronico, aggravati dalla malnutrizione che solitamente ne consegue.

Effetti tossici diretti su organi e tessuti. Dipendono largamente dal metabolismo dell'Et-OH in acetaldeide, dalla concomitante produzione di radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto, dalla deplezione di cofattori (ad es. NAD^+), e dalla compromissione dell'omeostasi energetica. In particolare, esiste una ridondanza di meccanismi ossidativi dell'alcol, che nei tessuti del corpo dipendono dall'azione in cascata di due enzimi ubiquitari (soprattutto epatici), alcol deidrogenasi (ADH) e aldeide deidrogenasi (ALDH), con cinetica più lenta:

Et-OH → ADH (NAD^+/NADH) → acetaldeide → ALDH (NAD^+/NADH) → acido acetico → ciclo di Krebs → acetil-CoA

Vie metaboliche minori non ossidative dell'Et-OH sono rappresentate dalla sua esterificazione con acidi grassi (etilestere-acido grasso sintasi) o in fosfatidiletanolo (fosfolipasi D).

L'acetaldeide è particolarmente reattiva, e prima di essere ossidata ad acido acetico può condensarsi con aminoacidi e proteine formando una varietà di addotti tossici che, assieme ai radicali liberi che accompagnano la sua formazione, danneggiano le cellule e favoriscono la carcinogenesi.

Effetti indiretti sistemici. Sono molteplici. L'etanolo attacca l'integrità della barriera mucosa gastrointestinale, traslocando nel flusso venoso portale endotossine lipopolisaccaridiche ed altre molecole epatotossiche che attivano i recettori TLR (*Toll-Like Receptor*) che regolano risposta immune innata, e riduce l'assorbimento prevalentemente duodenale delle vitamine, specie del gruppo B, e di molti altri nutrienti.

Inoltre, l'alcol sostituisce il cibo nella dieta, perché ingerito in grandi quantità comporta un importante apporto calorico del tutto squilibrato sul piano qualitativo. Appagato dalle calorie introdotte, il soggetto tende a non introdurre più i nutrienti indispensabili al corretto funzionamento del metabolismo basale, quindi mangia poco e male. Nell'alcolismo cronico, l'aumentato fabbisogno di tiamina determinato da abnorme consumo metabolico ed il ridotto apporto ed assorbimento intestinale di nutrienti e vitamine portano allo sviluppo di una condizione carenziale cronica che si può rapidamente aggravare e sfociare in una varietà di disturbi neurologici anche molto gravi. Fra gli altri effetti negativi sistemici dell'alcol, oltre a quelli epato-pancreatici ben noti (cirrosi, pancreatiti), vanno ricordati quelli endocrini (perdita della libido, disfunzione erettile, amenorrea), e l'aumentato rischio di carcinogenesi, di malattie cardiovascolari e di alterazioni dello sviluppo fetale.

Effetti sul SNC. L'etanolo diffonde rapidamente attraverso la barriera ematoencefalica, impermeabile all'acetaldeide plasmatica, e penetra nelle cellule aumentando la fluidità delle porzioni lipidiche della membrana e scompaginando l'inserimento transmembrana delle varie proteine recettoriali. Il metabolismo intracellulare dell'etanolo, tuttavia, non dipende dagli enzimi ADH-ALDH, scarsamente espressi e poco attivi nel SNC, ma dai sistemi ossidativi dei perossisomi (catalasi, H2O2/H2O, 60%) e microsomi/mitocondri (citocromo P450 CYP2E1, $NADP^+$/NADPH) (Chick e de Witte, 2008; Heit et al., 2013; Mukherjee, 2013; Rusyn e Bataller, 2013).

L'acetaldeide prodotta forma una serie di addotti con aminoacidi, peptidi, proteine ed amine biogene (come il salsolinol con la dopamina) ed in concerto con l'etanolo esercita azione tossica diffusa, prevalente nelle aree più dotate di attività ossidativa (troncoencefaliche, mesolimbiche, corticocerebellari, ippocampali, cortico-prefrontali) e nell'area tegmentale ventrale, ove sinergicamente alla nicotina attiva le proiezioni dopaminergiche mesolimbiche dall'area A10 mesencefalica tegmentale ventrale al nucleo *accumbens*, all'amigdala ed all'ippocampo e stimola i meccanismi di gratificazione (*rewarding*) e dipendenza oppioido-dipendenti.

Ciò almeno in parte può spiegare sia l'impatto negativo dell'alcol sulle funzioni cognitivo-comportamentali, sia il suo effetto gratificante/additivo. Bersagli mole-

[1] www.salute.gov.it/

colari dell'etanolo sono i principali recettori transmembrana, ove esso agisce come:

1. agonista allosterico sui recettori $GABA_A$ (canale del Cl^-), acetilcolinici nicotinici nACh e serotoninici 5-HT3, canali del Ca^{2+} tipo L ad alta soglia e del K^+ *inward rectifying* attivati da G-proteine (GIRK). La trasmissione inibitoria $GABA_A$-ergica risulta quindi potenziata, attraverso meccanismi sia pre- che postsinaptici, con effetti acuti ed insorgenza di fenomeni di tolleranza ed adattamento a lungo termine.

2. antagonista allosterico dei recettori GLU-NMDA , con conseguente riduzione acuta del potenziamento a lungo termine in aree cruciali come l'ippocampo per la conservazione delle tracce mnesiche (*blackout* alcolico); attivatore dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale proiettanti al sistema di gratificazione mesolimbico con rinforzo della dipendenza a breve termine ed innesco di quella a lungo termine attraverso l'attivazione dei sistemi oppioidi ed endocannabinoidi;

3. inibitore della produzione di GDNF (*Glial Derived Neurotrophic Factor*, Climent et al., 2002).

L'assunzione cronica di etanolo comporta modificazioni compensatorie che ne alterano o invertono l'effetto: i recettori NMDA, inibiti, vanno incontro a sovraregolazione, mentre i recettori $GABA_A$, cronicamente sovrastimolati, subiscono una sottoregolazione per modificazioni delle rispettive subunità. Ne consegue una crescente tolleranza, dimostrata dalla necessità di aumentare la quantità di etanolo assunto per ottenere lo stesso effetto iniziale, e in condizioni di brusca sospensione, uno stato di ipereccitabilità neuronale patologica che si manifesta acutamente con quadri clinici da astinenza di varia gravità (v. oltre).

La situazione è aggravata dagli effetti dell'iperomocisteinemia che si instaura nell'alcolismo cronico per concomitante carenza di acido folico/vit. B12, essenziali per la transmetilazione dell'omocisteina in metionina. L'omocisteina, solfo-aminoacido non proteico, ed il suo derivato ossidato acido omocisteico, sono simultaneamente potenti agonisti dei recettori GLU-NMDA in presenza di modulatori allosterici positivi quali glicina o D-serina ed antagonisti dei recettori $GABA_A$, il che ne spiega l'azione neuroeccitotossica, proconvulsivante ed endoteliotossica da stress ossidativo (Tyagi et al., 2009). Il dosaggio plasmatico dell'omocisteina si presta pertanto a controllare lo stato di astinenza, una volta avviato un adeguato piano terapeutico.

Neuropatologia dell'alcolismo cronico – L'abuso cronico di alcol causa non solo danni funzionali al sistema nervoso, ma anche danni strutturali, anche nei soggetti che apparentemente non presentano disturbi epatici o neurologici, e che risultano particolarmente gravi in specifiche aree cerebrali e cerebellari nell'encefalopatia di Wernicke/sindrome di Korsakoff (v. oltre).

In particolare, numerose evidenze autoptiche e per neuroimmagini RM (incluse le sequenze in trattografia), dimostrano una significativa riduzione di volume e di peso dell'encefalo rispetto ai controlli sani di pari età, correlata ad atrofia della sostanza bianca sottocorticale e depauperamento neuronale più marcato nella corteccia frontale associativa, ippocampale, cerebellare vermiana antero-superiore e nell'ipotalamo.

Istopatologicamente, il danno neuronale assume gli aspetti di una dendropatia con impoverimento cellulare di variabile entità, mentre nella sostanza bianca è costituito da un assottigliamento delle guaine mieliniche riferibile ad una sottoregolazione dei geni coinvolti nel processo di mielinizzazione (Harper et al., 2009).

Tali alterazioni, la cui esatta patogenesi rimane ancora poco definita, sono lentamente reversibili sotto astinenza completa, adeguato apporto di nutrienti e correzione delle carenze vitaminiche indotte dall'alcol, che nell'insieme costituiscono il caposaldo della prevenzione e della terapia.

Alcolismo acuto

Può costituire un evento del tutto occasionale e non ripetitivo (traducibile nel termine relativamente benevolo di "sbronza" (di cui spesso si conserva solo un ricordo sgradevole), oppure configurare il cosiddetto "*binge-drinking*", cioè l'abitudine allo "sballo" da ubriachezza (1 o più volte alla settimana o al mese), raggiunto assumendo in circa 2 ore ripetuti *drink* alcolici (5 nel maschio, 4 nella femmina), in modo da elevare l'alcolemia ben oltre il limite legale fissato in Italia per la guida, pari a 0,5 g/L.

La diagnosi di intossicazione acuta da etanolo si basa sui criteri DSM-5 (Tab. 8) e più in dettaglio, sui sintomi correlati al livello di alcolemia (Tab. 9). Lo stato di ebbrezza può inoltre comportare episodi di amnesia alcolica (*blackout*, v. oltre).

Coma etilico – Si manifesta per livelli di alcolemia >4g/L, ed è praticamente identico a quello provocato dagli anestetici a maggiore effetto depressivo sulla funzione respiratoria (barbiturici, BDZ), essendo più frequente e grave per una concomitante assunzione di BDZ o sostanze narcotiche. Sul piano metabolico, l'intossicazione acuta da alcol determina un danno sistemico potenzialmente letale che s'estrinseca attraverso tre meccanismi principali:

1. *ipoglicemia*, causata dal blocco della gluconeogenesi epatica causata dall'ossidazione epatica dell'etanolo ad acetaldeide con rilevante aumento di NADH. Dato il rischio di danni cerebrali per ipoglicemia, una volta accertata va corretta con infusione di soluzione glucosata 5%, previa somministrazione parenterale di tiamina (vit. B1) 100 mg i.m., prima regola di fronte ad ogni coma di natura non ancora determinata;

Tabella 8. Criteri diagnostici DSM-5 dell'intossicazione acuta da alcol etilico.

Sono richiesti tutti i seguenti criteri:
- Recente ingestione di alcol
- Modificazioni comportamentali o psichiche clinicamente significative (comportamento sessuale o aggressivo, inappropriato, labilità emotiva e dell'umore, compromissione delle capacità di giudizio) che si sviluppano durante o poco dopo l'ingestione di alcol
- Uno o più dei seguenti segni o sintomi che si sviluppano durante o poco dopo l'ingestione di alcol:
- Parola impastata ed abburattata (disartria cerebellare)
- Incoordinazione
- Marcia instabile
- Nistagmo
- Compromissione dell'attenzione e della memoria
- Stupor o coma
- I segni o sintomi non sono attribuibili ad un'altra condizione medica e non sono meglio spiegabili da un altro disturbo mentale, inclusa l'intossicazione da altra sostanza

2. *chetoacidosi alcolica*, frequente soprattutto se concomitano iponutrizione ed altre problematiche metaboliche come nell'alcolismo cronico;

3. *iponatriemia con poliuria osmotica* per ingestione di grandi quantità di liquidi, fenomeni pressoché limitati ai bevitori di birra nord-Europei.

La diagnosi presuntiva di coma da *overdose* etanolica si può immediatamente dedurre dall'anamnesi, dall'aspetto del soggetto e dal rilievo di "alito alcolico", ma la certezza diagnostica deriva soltanto dalla determinazione dell'alcolemia. In ogni caso, anche di fronte ad un'alcolemia molto elevata (> 400 mg/100 mL) è necessario escludere altre possibili cause, specie i traumi cranio-encefalici e le loro conseguenze, frequenti nell'intossicazione alcolica acuta. Va ricordato, comunque, che nei soggetti tolleranti l'alcolemia può anche superare i 4g/L (fino a 6-8) prima di comportare gravi alterazioni della coscienza.

Tabella 9. Correlazioni fra alcolemia e sintomatologia clinica nell'intossicazione acuta da alcol etilico.

Alcolemia (g/L)	**Sintomi più frequenti**	**Effetti progressivi e abilità compromesse**
0	Nessuno	Nessuna
0,1-0,2	Iniziale sensazione di ebbrezza Iniziale riduzione delle inibizioni e del controllo	Affievolimento della vigilanza, attenzione e controllo Iniziale riduzione del coordinamento motorio Iniziale riduzione della visione periferica Nausea
0,3-0,4	Sensazione di ebbrezza. Riduzione delle inibizioni, del controllo e della percezione del rischio	Riduzione della vigilanza, attenzione e controllo Riduzione del coordinamento motorio e dei riflessi Riduzione della visione periferica Vomito
0,5	limite legale del tasso alcolemico per la guida	
0,5-0,8	Cambiamenti dell'umore Nausea, sonnolenza Stato di eccitazione emotiva	Riduzione della capacità di giudizio Riduzione della capacità di individuare oggetti in movimento, della visione periferica e delle distanze Allungamento dei riflessi e tempi di reazione agli stimoli visivi e uditivi Vomito
0,9-1,5	Alterazione dell'umore Rabbia Tristezza Confusione mentale con disorientamento temporo-spaziale	Compromissione della capacità di giudizio ed autocontrollo Comportamenti socialmente inadeguati Disequilibrio, marcia barcollante, disartria Compromissione della visione periferica, della percezione di forme, colori, dimensioni e distanze Vomito
1,6-3,0	Stordimento Aggressività Stato depressivo Apatia Letargia	Compromissione grave dello stato psicofisico Comportamenti aggressivi e violenti Difficoltà marcata a stare in piedi o camminare con cadute Stato di inerzia generale Ipotermia Vomito
3,1- 4,0	Stato d'incoscienza	Allucinazioni Perdita dei riflessi Incontinenza Vomito Coma con rischio di soffocamento da vomito
> 4	Difficoltà respiratorie Fame d'aria Sensazioni di morte imminente	Battito cardiaco rallentato, ipotensione, ipersudorazione Difficoltà respiratorie Coma Morte per collasso ed arresto respiratorio

(modificata da D. L. 30 luglio 2008, www.salute.gov.it/)

Altri alcoli, come il metanolo e l'etilenglicol (usato come anticongelante), possono causare intossicazioni clinicamente simili a quella da ET-OH ma molto più gravi, soprattutto per l'acidosi severa tardiva e la forte produzione di ac. ossalico quale metabolita.

L'ingestione può essere accidentale (etilenglicol) o dipendere da vino fraudolentemente adulterato con metanolo (come accadde nel 1986 in proporzioni allarmanti, con numerosi casi di decesso, in diversi comuni di Liguria, Lombardia e Piemonte). In tali casi è richiesta la pronta somministrazione di fomepizolo (4-metilpirazolo), inibitore dell'alcol deidrogenasi, ed in mancanza, di etanolo, associato a bicarbonato i.v.

Amnesia alcolica – Nota come *blackout* alcolico, insorge nel 15% circa di intossicazioni acute con alcolemia compresa fra 2-3 g/L, cioè circa 3 volte superiori al massimo legalmente consentito (0,5 g/L), soprattutto in seguito ad assunzione di più *drink* alcolici in rapida successione a stomaco vuoto. Si manifesta a stato di coscienza conservato con un deficit della memorizzazione a breve e lungo termine per un periodo di minuti, ore o anche giorni, seguito da amnesia retrograda più o meno completa o parcellare per gli eventi occorsi durante (ad es. rapporti sessuali non protetti, guida di mezzi, comportamento aggressivo, etc.).

La patogenesi è verosimilmente riferibile all'impatto acuto dell'alcol sui circuiti ippocampo-entorinali, mammillo-talamici e prefrontali, per effetto congiunto di una sovrastimolazione $GABA_A$ergica inibitoria ed un'inibizione del potenziamento a lungo termine NMDA-mediato, essenziale per la funzione mnesica.

La diagnosi differenziale va posta va posta inei confronti dell'amnesia pone problemi non dissimili all'amnesia globale transitoria, e se il quantitativo di alcool ingerito è modesto, vanno ipotizzate ipotesi alternative.

Alcolismo cronico

Comprende vari quadri clinici fra cui la sindrome da sospensione da alcol o astinenza alcolica (AWS, *Alcohol Withdrawal Syndrome*), la miopatia e la neuropatia periferica alcolica, la cosiddetta "ambliopia alcool-tabagica", e una serie di sindromi ben descritte e distinte sul piano neuropatologico: l'encefalopatia di Wernicke, la sindrome di Korsakoff, la malattia o sindrome di Marchiafava-Bignami, la mielinolisi pontina centrale, l'atrofia cerebrale alcolica, la demenza alcolica e la degenerazione cerebellare alcolica.

Sindrome da sospensione di alcol (astinenza acuta) – È diagnosticata in base ai criteri diagnostici DSM-5 (2013) esposti nella Tab. 10, che Includono una serie di alterazioni fisiche e psichiche, spesso sommate tra loro o tendenti a sfociare l'una nell'altra se il soggetto non viene prontamente trattato (Jesse et al., 2013). Usualmente tali disturbi compaiono nell'alcolismo cronico, dopo un periodo di astinenza parziale o assoluta dall'alcool.

La patogenesi è riconducibile ad uno sbilanciamento fra neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori, con il prevalere di questi ultimi dopo la sospensione di alcol.

Il quadro clinico è caratterizzato da: 1) tremore, 2) allucinosi alcolica, 3) crisi epilettiche ("*rum fits*") e 4) delirium tremens. Una diagnosi differenziale può essere richiesta nei confronti della tireotossicosi, dell'intossicazione da stupefacenti o psicostimolanti, dell'astinenza da farmaci sedativi o ipnotici (BDZ), delle infezioni del SNC e dell'emorragia cerebrale.

La sindrome si riscontra con una certa frequenza nei reparti di emergenza-urgenza (DEA) ed anche in quelli di degenza, poiché l'alcolista cronico può improvvisamente ritrovarsi nell'impossibilità di bere, sia per il regime di ospedalizzazione, sia per la patologia acuta che ha motivato il ricovero. Tale eventualità va considerata soprattutto di fronte a soggetti defedati o anziani affetti da patologie croniche, dove la condizione si traduce inizialmente in un decadimento delle condizioni generali aspecifico e non facilmente interpretabile.

Tremore. È di tipo prevalentemente posturale (frequenza 6-8 Hz; intensità variabile, a volte tale da impedire il mantenimento della stazione eretta), compare nelle 24-36 ore successive all'ingestione di una quantità solitamente elevata di alcool, e talora può essere solo un fenomeno soggettivo interno senza corrispetti-

Tabella 10. Criteri DSM-5 per la diagnosi di sindrome da sospensione di alcol.

• Sospensione (o riduzione) dell'uso di alcol consistente e prolungata
• Due o più dei seguenti segni o sintomi che si sviluppino nel giro di parecchie ore o giorni dopo sospensione o cessazione dell'uso di alcol:
• Iperattività autonomica (ipersudorazione o tachicardia > 100 bpm)
• Tremore marcato alle mani
• Insonnia
• Nausea o vomito
• Transitorie allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive
• Agitazione psicomotoria
• Ansia
• Crisi epilettiche o stato di male generalizzato tonico-clonici
I segni o sintomi descritti in B causano un significativo disturbo o peggioramento nelle aree sociali, occupazionali o altre importanti per la propria autonomia funzionale
I segni o sintomi non sono attribuibili ad altre condizioni mediche e non meglio spiegabili da un altro disturbo mentale, inclusa l'intossicazione da altre sostanze o la loro sospensione
Specificare la presenza di disturbi percettivi nella rara eventualità di allucinazioni (visive, tattili, uditive) occorrenti in presenza di un esame di realtà corretto, o in assenza di *delirium* (stato confusionale)

vo visibile. Nell'alcolista cronico compare abitualmente al risveglio, e scompare dopo l'assunzione dei primi bicchieri della giornata.

Può essere associato a turbe autonomiche (nausea, vomito, arrossamento della cute del volto, tachicardia) e perdurare da 14 giorni a 1 mese: il soggetto in questo stato è spesso ipersensibile e sussulta per minime stimolazioni sensoriali. In circa un quarto dei soggetti che presentano tremore, la sindrome da astinenza alcolica può complicarsi con un'allucinosi alcolica.

Allucinosi alcolica. Comprende allucinazioni visive ed uditive. Queste ultime consistono in genere in voci minacciose e diffamatorie, con conseguente risposta emotiva e comportamentale improntata da disforia o aggressività, che può rivelarsi pericolosa per sé e per gli altri. Il soggetto in genere rimane lucido, talora critico nei confronti dell'allucinazione, a differenza del quadro allucinatorio del delirium tremens (v. oltre) o di altre encefalopatie.

Nelle forme più lievi il disturbo può assumere le caratteristiche di semplici illusioni (percezione distorta di un oggetto o di una persona realmente esistente, spesso un familiare, che può assumere connotati grotteschi, minacciosi o terrorizzanti) o di vere e proprie allucinazioni (percezioni senza oggetto). L'allucinosi alcolica è solitamente acuta, ma in certi casi può cronicizzare, con seri problemi di diagnosi differenziale rispetto all'esordio di una patologia psichiatrica maggiore, o nei confronti di un'assunzione di allucinogeni.

Crisi epilettiche. Sono costituite da crisi generalizzate tonico-cloniche, con tendenza nel 5% circa dei casi a ripetersi a intervalli ravvicinati, fino a sfociare in uno stato di male tonico-clonico potenzialmente fatale.

Le crisi compaiono abitualmente entro 7-48 ore dall'inizio dell'astinenza (con un massimo di incidenza tra la 13°-24° ora), ma possono manifestarsi anche poche ore dopo un'intossicazione alcolica acuta.

L'associazione tra alcolismo ed epilessia è complessa. Oltre alla possibilità che una preesistente epilessia o predisposizione alle crisi si accentuino per gli effetti neurotossici esercitati dall'assunzione acuta (*binge drinking*) o cronica di alcool, la sospensione brusca di etanolo ed successivo rimbalzo eccitatorio appaiono fattori determinanti di primaria importanza. In questi casi, sono spesso presenti alterazioni EEG intercritiche che nell'alcolismo occasionale accompagnato da crisi epilettiche scompaiono dopo la fase acuta, mentre persistono se il soggetto è portatore di un'epilessia.

Uno studio meta-analitico (Ntais et al., 2005) ha confermato l'efficacia e la sicurezza delle benzodiazepine per la prevenzione delle crisi epilettiche da astinenza etanolica, e probabilmente anche per la prevenzione del delirium tremens. Mancano invece certezze sull'efficacia dei farmaci antiepilettici (Polycarpou et al., 2005).

La comparsa di crisi da sospensione etanolica ha un significato prognostico negativo, poiché nel 20-30% di casi può sfociare in un delirium tremens ed impone quindi una stretta sorveglianza del soggetto.

Delirium tremens. È la più grave tra le complicanze da sospensione, e solitamente si manifesta in alcolisti cronici defedati e molto fragili come vera e propria condizione di emergenza psichiatrica ed internistica, comportando una mortalità del 5-15%, oggi comunque in progressiva riduzione. Nella maggior parte dei casi l'esordio è acuto e la durata spesso di molte ore, ed anche dopo interventi tempestivi, possono verificarsi ricadute a distanza di circa 72 ore.

La sintomatologia è caratterizzata da grave stato confusionale o delirium, marcato tremore diffuso, iperattività simpatica con midriasi, intensa sudorazione e tachicardia, responsabile di una marcata disidratazione e alto rischio di collasso cardiocircolatorio. Quasi costanti sono le allucinazioni, soprattutto della sfera visiva, spesso microzooptiche, consistenti nella visione di piccoli animali ripugnanti, in genere insetti, che tormentano il soggetto, mordendolo, passandogli sul corpo ed infestando la stanza.

Conseguentemente egli presenta spesso vere e proprie crisi di terrore, con rischio di autolesionismo nel tentativo di liberarsi dagli insetti.

Questo stato impressionante determina ovviamente gravi problemi assistenziali: il panico da cui il malato è dominato accentua la sudorazione profusa, la tachicardia e le altre disfunzioni autonomiche, risultando quindi molto pericoloso anche sul piano internistico-metabolico oltre che psichiatrico, richiedendo sedazione farmacologica con benzodiazepine a dosaggio talora molto elevato. Altre volte invece il soggetto è tranquillo e sembra affaccendato nelle sue comuni occupazioni, ma è confuso, disorientato nel tempo e nello spazio.

Il trattamento del delirium tremens richiede il ricovero in ambienti di Terapia Intensiva, contemplando sia una serie di provvedimenti da attuare sotto continuo controllo e possibilmente monitoraggio elettrofisiologico per più giorni, sia la valutazione e la terapia di concomitanti patologie gastroenteriche, epatopancreatiche ed infettive sistemiche o del SNC in atto, mascherate dalla sindrome da sospensione. La terapia comprende i provvedimenti sotto elencati.

1. *Correzione della perdita idrica*. Particolarmente frequenti sono la disidratazione, le disionie plasmatiche, specie l'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesiemia, e le turbe dell'equilibrio acido-base, come l'alcalosi da iperventilazione, da correggere per via infusiva controllando periodicamente la diuresi, lo ionogramma e l'emogasanalisi in modo da evitare correzioni troppo veloci ed eccessive della disidratazione e dei parametri ionici, specie nei soggetti più fragili e

malnutriti (anziani e cardiopatici). In questi casi può essere molto utile, anche se invasivo e non sempre realizzabile, il monitoraggio della pressione venosa centrale, indice attendibile della volemia del soggetto.

2. *Sedazione*. Si basa essenzialmente sulla somministrazione di BDZ, in particolare il diazepam a dose di 10 mg. i.v. (infuso nel giro di 5') ogni 15 minuti fino alla sedazione, seguite da dosi di 10 mg i.v. ogni 1-4 ore in funzione della necessità, fino alla graduale riduzione nei 3-4 giorni successivi, per evitare effetti da brusca sospensione. Le BDZ presentano un indice di rischio cardiorespiratorio inferiore rispetto ad altri farmaci sedativi, ma inducono tolleranza, richiedendo a parità di effetto un aumento del loro dosaggio, e questo va tenuto presente nelle fasi di disassuefazione.

3. *Correzione dell'eventuale ipoglicemia.* Particolarmente frequente nel delirium tremens, va cautamente corretta con infusione di soluzione glucosata i.v. previo trattamento con tiamina 100 mg. i.m. per evitare il rischio di una deplezione di vit. B1 e l'insorgenza acuta di un'encefalopatia di Wernicke.

4. *Correzione dell'iperattività simpatica*. L'iperattività noradrenergica tipicamente presente in fase acuta comporta un alto rischio di turbe cardiocircolatorie letali e va cautamente corretto mediante adrenolitici quali clonidina e betabloccanti.

Encefalopatia di Wernicke e sindrome di Korsakoff – Tali patologie, originariamente descritte in soggetti etilisti cronici e frequenti nel distubo da uso di alcol, sono causate da grave ipovitaminosi B1 e per tale motivo sono trattate successivamente nell'ambito della carenza di tiamina.

Atrofia cerebrale e demenza alcolica – L'alcolismo cronico provoca una atrofia cortico-sottocorticale ben visibile alla TC o alla RM, che può regredire nei soggetti che interrompono precocemente l'assunzione di alcool.

Sono presenti deficit cognitivi che non correlano necessariamente con il grado di atrofia cerebrale, quanto con la sua distribuzione, più marcata a livello frontale. I tests neuropsicologici infatti mostrano difficoltà nel pensiero astratto, nella memoria linguistica e visuospaziale, con un pattern di compromissione di tipo prevalentemente frontale.

Sindrome di Marchiafava-Bignami – È una rara sindrome che si manifesta solitamente nell'alcolismo cronico grave in soggetti di età media (40-60 anni) con uno stato confusionale o un quadro demenziale acuto caratterizzato da alterazioni comportamentali di tipo frontale, rallentamento psicomotorio, incontinenza, disartria e spasticità, talvolta emiparesi, crisi epilettiche o coma. Il deterioramento cognitivo è correlato all'insorgenza di un danno demielinizzante della parte centrale del corpo calloso, che può estendersi fino al ginocchio o allo splenio, con relativo risparmio delle regioni dorsali e ventrali, e con una frequente compromissione simmetrica di altri tratti di sostanza bianca, come la commissura anteriore o posteriore ed i peduncoli cerebellari.

L'esistenza, l'estensione e l'entità di tali lesioni, documentabili alla RM come iperintensità in T2 ed alterato segnale nelle sequenze FLAIR e in diffusione, orienta la diagnosi, tenendo conto che nell'alcolismo cronico il reperto di un assottigliamento del corpo calloso è piuttosto comune anche in assenza della sindrome. Il trattamento si basa su terapie di supporto e nutrizionali che includono la sospensione di alcol, l'integrazione con vitamine del gruppo B, e la rieducazione alcolica per mantenere un'astinenza completa onde evitare un'evoluzione altrimenti irreversibile e spesso fatale; la prognosi rimane comunque incerta, non essendo chiaro quanto eventuali regressioni del quadro clinico siano spontanee o dipendano da tali provvedimenti.

Degenerazione cerebellare alcolica – Si manifesta più frequentemente nel maschio con un'atassia paleocerebellare assiale (vermiana) causata da prevalente compromissione delle cellule di Purkinje dei settori antero-superiori del cervelletto, ma anche di altre classi neuronali (granuli, nuclei della base), evolvente in atrofia del verme, analogamente a quanto si osserva nella sindrome di Wernicke, documentabile mediante TC/RM.

Non esiste una correlazione tra quantità di alcool ingerito o durata dell'abuso alcolico e comparsa dell'atassia, che può insorgere progressivamente nel giro di settimane come instabilità nella stazione eretta, marcia a basi allargate e caduta ominidirezionale, talora associata a modesta incoordinazione con tremore cinetico anche agli arti superiori. Nel 50% circa dei casi coesiste una polineuropatia mista, sensitiva e motoria, prevalente agli arti inferiori, che contribuisce ad aggravare il quadro atassico. L'atassia tende ad instaurarsi in modo più o meno acuto nell'arco di settimane o mesi, per poi stabilizzarsi spontaneamente.

Queste caratteristiche, tuttavia, non sono sufficientemente distintive, e richiedono una diagnosi differenziale verso altre possibili cause, ad esempio neoplastiche, paraneoplastiche, infettive ed eredofamiliari.

L'astinenza da alcol, la supplementazione nutrizionale e vitaminica (gruppo B) ed il trattamento rieducativo possono contribuire ad un lento miglioramento, spesso destinato a rimanere modesto e parziale.

Mielinolisi pontina centrale – È una complicanza dell'alcolismo cronico non dissimile da quella osservabile in malati affetti da grave squilibrio idro-elettrolitico in corso di morbo di Addison, malattie epatiche, anoressia, sepsi e morbo di Wilson.

La patogenesi non è chiara, ma sembra riferibile ad una troppo rapida correzione di un'iponatriemia protratta. Tuttavia, poiché correzioni altrettanto rapide raramente hanno conseguenze neurologiche analoghe nel non alcolista, è ragionevole ipotizzare che l'etilista sia affetto da una maggiore fragilità metabolica, forse legata alla compromissione epatica.

Il quadro neuropatologico è caratterizzato da una demielinizzazione circoscritta della parte centrale della base pontina, con possibilità di estensione assiale, rostrale e caudale.

La sintomatologia clinica (non infrequentemente associata a quella di una encefalopatia di Wernicke) è dovuta al coinvolgimento dei fasci spinocerebellari e piramidali, e consiste in una tetraplegia (o grave tetraparesi) con disartria fino all'anartria. Poiché solitamente coesiste oftalmoparesi con conservazione dello stato di coscienza, il quadro tetraplegico è molto simile a quello della sindrome *locked-in.*

La mortalità è elevata, ma sono stati descritti anche casi ad evoluzione migliorativa, per cui è sempre raccomandata terapia urgente con tiamina ed altre vitamine del gruppo B.

Neuropatie alcoliche – Possono assumere l'aspetto di una polineuropatia mista, o di mononeuropatie da compressione (v. 2° Vol., Cap. 45 Malattie del SNP).

Polineuropatia alcolica. È causata da un danno neuroperiferico misto, demielinizzante ed assonale, con coinvolgimendo bilaterale e simmetrico degli assoni più lunghi di calibro grande e piccolo.

Insorge subdolamente nel 10-70% dei soggetti alcolisti cronici malnutriti, manifestandosi con parestesie a tipo di addormentamento/formicolio, disestesie a puntura di spillo o dolore neuropatico urente alla pianta dei piedi, ipoestesia superficiale e profonda a calza ed ipostenia areflessica a carattere invalidante che rendono impossibile la stazione eretta e la marcia; possibile, ma più modesta, è la compromissione sensitivo-motoria all'estremità distale degli arti superiori.

Il trattamento e la prognosi sono analoghi a quelli delle altre manifestazioni neurologiche dell'alcolismo cronico.

Neuropatia ottica alcolica. (v. 1° Vol., Cap. 4 Funzioni sensoriali, Neuroftalmologia).

Neuropatie da intrappolamento. Possono manifestarsi sia nell'alcolismo acuto che cronico, riguardando i nervi a decorso superficiale più esposti a compressione, come il nervo radiale all'avambraccio, l'ulnare al gomito, il peroneo comune o sciatico popliteo esterno nel passaggio attorno alla testa del perone, e dipendono dall'effetto combinato di una permanenza prolungata in posizioni viziate e dell'intossicazione alcolica acuta (stato soporoso o coma).

Si manifestano con paralisi variamente definite "del sabato sera" o "*des amants*") attribuibili a neuroaprassie a carattere reversibile.

Miopatia alcolica – L'etanolo esercita sulle miofibre striate un effetto tossico diretto ed indiretto per via metabolica e carenziale, connessa ad un insufficiente apporto di nutrienti cruciali per il muscolo (vit. B1, aminoacidi, minerali, fattori neurotrofici, etc.) che può manifestarsi con forme miopatiche acute e croniche, dettagliatamente descritte nel 2° Vol., Cap. 46 Malattie muscolari.

Sindrome fetale alcolica – Definisce uno spettro di possibili manifestazioni patologiche del feto e del bambino che si sviluppano quale conseguenza di alcolismo materno e possono schematicamente suddividere in tre gruppi.

Difetti somatici. Sono costituiti da un ritardo di crescita pre e postnatale che supera di almeno 2 deviazioni standard il peso atteso. Sono anche possibili anomalie facciali, del naso, delle labbra, dei denti, malformazioni cardiache ed anomalie di conformazione di dita o unghie.

Alterazioni neurologiche. Si osservano nell'uno per mille circa di nuovi nati da madri alcoliste sotto forma di microcefalia e ritardo mentale.

Turbe psichiche. Insorgono in età pediatrica o adolescenziale e consistono in un disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disordini del sonno ed anomalie cognitivo-comportamentali di vario tipo.

Si tratta di un aspetto più difficile dei precedenti da studiare e quantificare, ma in ogni caso non trascurabile (Burd et al., 2003).

Terapia della dipendenza da alcol

È affidata ai SerT (Servizi per le Tossicodipendenze), dedicati alla cura, alla prevenzione e alla riabilitazione delle persone con dipendenza da alcol e sostanze stupefacenti.

Esistono inoltre comunità terapeutiche per consolidare la disassuefazione, e la partecipazione volontaria ai gruppi AA ("Alcolisti Anonimi"), associazione su scala mondiale per il recupero degli alcolisti.

I farmaci usati in passato per questo scopo ed oggi abbandonati per il rischio di effetti avversi anche gravi (disulfiram, metronidazolo) producono, una volta assunti per os, reazioni avversive nei confronti di ogni bevanda alcolica, attraverso l'inibizione dell'acetaldeide deidrogenasi epatica ed un aumento dell'acetaldeide plasmatica a livelli tali da causare profondo malessere, nausea e vomito incoercibile.

Gli attuali trattamenti farmacologici disponibili per mantenere l'astinenza e ridurre il numero di ricadute si basano sull'impiego di varie classi di sostanze: 1) antagonisti oppioidi come il naltrexone o il più recente

analogo nalmefene, dotati di durata d'azione molto più lunga rispetto al naloxone, capaci di ridurre la forte ed irrefrenabile impellenza ad assumere sostanze d'abuso (*craving*), quali stupefacenti, alcol, eccitanti etc., 2) analoghi del GABA quali il suo metabolita γ-idrossibutirrato, dotato di potente azione sedativo-ipnotica, e l'acamprosato (acetil-omotaurinato di calcio) attivo sui recettori NMDA, capace di ridurre lo stato di ipereccitabilità conseguente alla loro sovraregolazione e 3) antiepilettici attivi sui canali del Ca^{2+} come l'oxcarbazepina (Croissant et al., 2006).

Stupefacenti e psicostimolanti

Il numero delle sostanze controllate ed illegali incluse nelle apposite tabelle I-II delle sostanze stupefacenti e psicotrope controllate dal Ministero della Salute (www.salute.gov.it/) è in progressivo aumento e richiede frequenti aggiornamenti sia per la loro identificazione, sia per i provvedimenti d'emergenza da attuare nelle intossicazioni acute o croniche che possono derivarne.

Può essere infatti difficile accertare il tipo di sostanza in causa, specie se assunta occasionalmente, senza saperne la natura; inoltre, analogamente a quanto accade per il *binge drinking* di alcolici, sia l'assunzione occasionale che l'uso abituale sono solitamente sottaciuti. L'identificazione nel plasma o nelle urine dei nuovi composti non sempre è possibile di routine, come avviene per gli stupefacenti e psicostimolanti più comuni (eroina, cocaina, amfetamine e cannabinoidi), ma può richiedere sofisticate analisi in gascromatografia o HPLC disponibili solo in centri forniti di una gamma completa ed aggiornata di sostanze standard pure chimicamente identificate (oltre a quelle sequestrate e fornite dalle Forze investigative per analisi).

L'approccio clinico in emergenza al soggetto in possibile stato di intossicazione da sostanze d'abuso illegali deve tenere conto anche del fatto che la stessa molecola, qualora venga assunta in associazione con altre droghe, farmaci o alcool può produrre sintomatologie assai differenti, creando notevoli difficoltà diagnostiche.

Ad esempio, spesso l'eroina è fumata assieme alla cocaina base *(crack)* in miscela *(speedball)* al fine di ridurre i sintomi da astinenza da oppiacei e gli psicostimolanti assunti con le benzodiazepine (in particolare flunitrazepam, ad azione intensa ed ultrarapida) per attenuare gli effetti autonomici simpatici. Inoltre, la stessa sostanza assunta per vie differenti può esercitare effetti dissimili, senza contare la variabilità di risposta fra soggetti.

Stupefacenti e psicostimolanti possono causare acutamente gravi disfunzioni del SNC ed autonomico, mentre il loro uso cronico connesso a dipendenza implica una compromissione della sostanza bianca e delle funzioni cognitive che si manifesta con una riduzione delle capacità decisionali o di risposta a situazioni di stress e con una progressiva sgretolazione del comportamento e dei rapporti sociali.

Danni sistemici e neurologici, infine, derivano dalle comorbidità connesse alle modalità di assunzione/taglio delle droghe con sostanze inerti (talco) o artatamente dannose (stricnina), ed ai rituali, modalità e promiscuità d'uso che comportano un rischio d'infezioni batteriche e virali molto elevato (HIV, HBV, HCV, malattie sessualmente trasmesse, etc.).

La frequente associazione con abuso di alcol rende ancora più arduo distinguere i sintomi indicatori di danno cerebrale tossico da una particolare sostanza da quello cumulativo di più sostanze, senza contare le complicanze legate alla loro frequente contaminazione.

Eroina – L'eroina o diacetil-morfina, può essere assunta per via iniettiva o per inalazione. Come tutti gli oppioidi possiede proprietà analgesiche, antidiarroiche e antitussigene, e induce rapida tolleranza e dipendenza. L'astinenza si manifesta con un corteo di sintomi penosi e segni autonomici spesso drammatici mediati prevalentemente dal nucleo della stria terminale (Aston Jones et al.,1999), analoghi a quelli dell'astinenza alcolica.

Nei paesi occidentali, l'uso di eroina ha presentato un allarmante crescendo negli anni '60 e '70, con una recrudescenza, soprattutto tra più giovani, negli anni '90. Attualmente, nei soli Stati Uniti si stima che circa un milione di individui faccia consumo di eroina, peraltro largamente superato da quello di cocaina ed altri psicostimolanti.

Gli effetti ed i rischi di un'intossicazione acuta sono identici a quelli già descritti in precedenza per gli analgesici oppioidi. Nei soggetti con dipendenza di eroina o altri stupefacenti esistono rischi accessori connessi al consumo cronico, causati dall'utilizzazione promiscua di siringhe non sterili ed all'effetto immunosoppressivo esercitato dalla morfina e dai suoi derivati.

Le possibili conseguenze infettive comprendono, oltre al tetano ed al botulismo, l'insorgenza di meningoecefaliti da batteri comuni, fungine o da agenti opportunistici, ictus ischemici tromboembolici per embolizzazioni da un focolaio endocarditico che possono complicarsi con ascessi, emorragie subaracnoidee o intraparenchimali da rottura di aneurismi micotici, compressioni midollari causate da osteomieliti o ascessi vertebrali e mieliti trasverse nei metameri toracici.

Non meno gravi sono le encefalopatie acute o subacute che possono svilupparsi in corso di epatopatie virali (HBV/HCV) e di AIDS.

L'occorrenza di crisi epilettiche richiede l'esclusione di meningiti/meningoencefaliti o di lesioni cerebrali

post-traumatiche, ed il concomitante uso di alcol, cocaina o psicostimolanti ad azione proconvulsivante.

Esiste anche un aumentato rischio di poliradicoloneuropatie acute (sindrome di Guillain Barré), e di plessopatie e neuropatie periferiche su base compressiva/ischemica (posizioni anomale prolungate assunte in stato di incoscienza) (Enevoldson, 2004).

In queste circostanze, l'intervento neurologico integra l'assistenza fornita dai Centri di disintossicazione e comunità di recupero.

Amfetaminici – Si tratta di un gruppo eterogeneo di sostanze chimicamente caratterizzate da uno scheletro fenetilaminico, che producono i loro effetti biologici potenziando la trasmissione dei sistemi monoaminergici.

In particolare vanno ricordati oltre ad alcaloidi vegetali come l'efedrina ed il catinone, amfetamina ed analoghi (fenmetrazina, metilfenidato, metamfetamina), fra cui innumerevoli varianti come il MDMA (metilenediossimetamfetamina, ecstasy) ed un crescente numero di analoghi sintetici ancora più potenti e neurotossici prodotti per lo spaccio clandestino (Gouzoulis-Mayfrank E. et al., 2006).

Sia gli amfetaminici che la cocaina sono psicostimolanti ed anoressizzanti centrali che agiscono elevando la concentrazione extracellulare di monoamine, specie di dopamina (DA), attaverso due meccanismi sinergici: 1) sono substrati per il trasportatore di DA (DAT) ed una volta captati bloccano il trasportatore VDAT destinato al riempimento delle vescicole sinaptiche aumentando in tal modo la concentrazione intracellulare di DA fino ad invertirne il trasporto via DAT e causarne l'efflusso extracellulare e 2) inibiscono anche le monoaminoossidasi (MAO).

Gli psicostimolanti amfetaminici sono anche definiti "empatogeni" o "entactogeni" poiché, oltre ad eccitazione e sensazioni di maggiore energia, generano uno stato euforico di disinibizione e aumentata empatia verso gli altri che facilita le relazioni sociali.

Il frequente riscontro di quadri depressivi nei consumatori di amfetaminici ha fatto ipotizzare che tali molecole possano danneggiare alcune aree cerebrali coinvolte nel tono dell'umore, come le porzioni mesolimbiche, ma è anche possibile che una condizione depressiva preesistente spinga al loro consumo a scopo "autoterapeutico".

Vari autori ritengono che l'assunzione cronica di amfetaminici, soprattutto i.v., comporterebbe lo sviluppo di vasculiti polidistrettuali, più spesso con caratteristiche istologiche simili alla poliarterite nodosa.

Non è chiaro se il meccanismo patogenetico sia dovuto alla tossicità diretta dello stupefacente o a una reazione allergica a "contaminanti" spesso presenti nelle miscele "da strada". L'assunzione di amfetaminici ad elevato dosaggio può provocare un comportamento motorio afinalistico e iterativo caratterizzato da "automatismi manipolatori", che possono ricordare quelli di una crisi epilettica parziale complessa. Tutti gli stimolanti centrali, infine, possono causare vari tipi di movimenti involontari patologici, che vanno dal tremore alle mioclonie fino alle ipercinesie coreiche (segnalate soprattutto nei consumatori di metamfetamina) e alla distonia.

Cocaina – Analogamente alle amfetamine agisce sui sistemi monoaminergici centrali e in più esercita una potente azione anestetica bloccando i canali V-dipendenti del Na^+

L'assunzione di cocaina causa eccitazione, ipervigilanza, euforia e sensazioni di benessere associati a segni adrenergici (tachicardia, aumento pressorio, vasocostrizione periferica), mentre l'assunzione cronica comporta lo sviluppo di insonnia, inappetenza, ansia, ipertensione, cardiopalmo e manifestazioni depressive o a sfondo delirante paranoide spesso associate a comportamento auto ed eteroaggressivo, compensate da dosi crescenti della sostanza.

L'uso intranasale ripetuto infiamma la mucosa nasale fino all'ulcerazione. Nei fumatori di cocaina insorgono numerose problematiche respiratorie, quali flogosi o infezione delle vie aeree.

L'*overdose* può portare a vari tipi di tachiaritmie, soprattutto ventricolari, a febbre e convulsioni. Il rischio di infarto miocardico non è trascurabile anche nel giovane senza precedenti cardiologici, poiché la cocaina determina da un lato una aumentata richiesta di ossigeno da parte del muscolo miocardico, dall'altro un vasospasmo coronarico che riduce l'apporto di sangue al cuore: questo squilibrio può causare miocardionecrosi.

Anche se mancano studi controllati, sono numerose le segnalazioni nei consumatori di cocaina di eventi cerebrovascolari ischemici o emorragici (Brust, 2002), che si verificano in genere entro un'ora dall'assunzione.

Ciò vale sia per l'assunzione per via nasale o i.v (cocaina HCL), sia per la base libera *(crack)* che viene fumata. Nell'assunzione i.v. l'emorragia cerebrale è più frequente, mentre ictus ischemico ed emorragico sono egualmente rappresentati per le altre modalità di assunzione.

La patogenesi dell'ictus ischemico è probabilmente riferibile all' azione vasocostrittiva della cocaina come è stato dimostrato in volontari sottoposti a doppler transcranico o angioRMN dopo il consumo della droga.

I consumatori cronici presentano anche un aumentato rischio di aterosclerosi precoce. La notevole cardiotossicità della cocaina può peraltro determinare anche ictus cardioembolici innescati da infarti del miocardio, aritmie, etc.

La possibile insorgenza di crisi ipertensive dopo assunzione di cocaina può comportare la rottura di aneurismi o malformazioni intracraniche preesistenti.

L'evento emorragico può con una certa frequenza interessare anche la retina: un emorragia retinica causa calo acuto del visus, ed è diagnosticabile mediante l'esplorazione oftalmoscopica.

In passato sono state ripetutamente segnalate nei cocainomani vasculiti del SNC, ma la letteratura più recente tende a ridimensionare questo dato, considerato una eventualità sporadica.

Nei consumatori cronici di cocaina è stata riportata una atrofia cerebrale considerevole rispetto ai soggetti di controllo di pari età, ma al momento non è chiaro il suo significato. La cocaina può abbassare la soglia convulsivante (almeno in alcuni soggetti), soprattutto quando vengono assunte altre sostanze attive sul SNC.

Le crisi epilettiche possono essere particolarmente prolungate, o addirittura sfociare in uno stato di male epilettico. L'assunzione di cocaina i.v. è eccezionale nei consumatori occasionali, data la possibilità del manifestarsi di reazioni autonomiche sgradevoli e talora letali. La dissassuefazione ed il trattamendo della dipendenza da cocaina seguono lo stesso percorso di quello già descritto per l'abuso di alcol ed oppiacei.

Cannabinoidi – Includono i fitocannabinoidi, principi attivi contenuti nella marijuana ed hashish di cui il δ-9-tetraidrocannabinolo (THC) è il capostipite, e gli endocannabinoidi prodotti dal SNC, quali l'arachidonoiletanolamide (AEA o anandamide) o -glicerolo (2-AG), entrambi agonisti parziali dei recettori CB1 (centrali) e CB2 (periferici) che agiscono sinergicamente su vari bersagli determinando una quantità di effetti psichici, analgesici e autonomici.

In particolare, il THC causa rilascio di dopamina dal nucleo *accumbens* e provoca sensazioni di euforia, rilassamento, disinibizione ed in maniera variabile dispercezioni spazio-temporali e sensoriali uditive, olfattive e visive, spossatezza e aumento dell'appetito; inoltre, attiva le vie del controllo endogeno del dolore e riduce la produzione di prostanoidi e citochine proinfiammatorie.

Si discute tuttora se il consumo abituale di queste sostanze possa determinare complicanze neurologiche. La difficoltà a trarre conclusioni attendibili sarebbe legata a vari fattori, e più particolarmente al fatto che, in genere, la marijuana è consumata in un periodo limitato della vita (fra i 15 e i 25 anni), solitamente in co-assunzione con alcool e tabacco.

I cannabinoidi possono indurre allucinazioni visive o uditive, fino alla comparsa di manifestazioni psicotiche. La marijuana a basse dosi spesso produce una reazione ansiosa e talora un vero e proprio attacco di panico. In particolare, secondo alcuni dati, la metà dei consumatori di cannabis riferisce che almeno una volta l'assunzione della droga ha causato l'insorgenza di ansia.

Non sono segnalati decessi legati all'utilizzo esclusivo di cannabis, neanche a dosaggi molto elevati. Si discute sull'esistenza e sulla rilevanza clinica di una sindrome "amotivazionale" dovuta all'utilizzo cronico di cannabinoidi. È invece ben documentata una sindrome da astinenza, caratterizzata da incessante masticazione, disforia, insonnia e modifiche EEG durante il sonno. Circa le proprietà terapeutiche attribuite ai cannabinoidi (soprattutto antidolorifiche ed antiepilettiche), esistono *caveat* legati al fatto che solo alcune fra le varie molecole dell'olio di canapa, in particolare il cannabidiolo, appaiono potenzialmente utili ed in fase di trial clinici controllati o anche ammesse in vari Stati o Regioni come terapia per il dolore, la grave spasticità e l'epilessia farmacoresistente, mentre alle altre andrebbero attribuiti i vari effetti che finora ne hanno limitato o precluso l'uso.

Allucinogeni-psichedelici – Sebbene questi due termini siano spesso usati come sinonimi, non tutte le sostanze di questo gruppo (LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina e molte altre) determinano allucinazioni, midriasi, iperreflessia, distorsioni nella visione dei colori o delle forme degli oggetti. Tali fenomeni perdurano per ore o anche giorni, senza accompagnarsi a disturbi autonomici; tuttavia, l'uso di alcune sostanze, soprattutto di estrazione vegetale, può peraltro determinare la comparsa di segni colinergici muscarinici anche molto gravi.

La diagnosi differenziale si pone soprattutto nei confronti di patologie psichiatriche, in quanto i consumatori anche occasionali di queste sostanze, possono sviluppare ansia marcata, crisi di panico, depressione, ideazione suicidaria o paranoide, fenomeni allucinatori persistenti, anche a distanza di tempo dall'ultima assunzione.

Inalanti – Questa categoria comprende il protossido di azoto (monossido di diazoto o ossido nitroso, N2O), i soventi organici come il toluene, il tetracloruro di carbonio, la benzina, il kerosene e molte altre sostanze.

Il N_2O, noto come "gas esilarante", produce analgesia, euforia, fino a perdita della coscienza. L'abuso voluttuario (specie in ambiente sanitario), trasforma le riserve endogene di idrossicobalamina in cianocobalamina poco attiva, portando a polineuropatie carenziali o a sclerosi combinata del midollo.

L'inalazione abituale di solventi di colle, diluenti (specie "nitro"), propellenti di bombolette spray e nitrito di amile (donatore di NO usato un tempo come coronarodilatatore e nell'intossicazione da cianuri) porta a gravi leucoencefalopatie demielinizzanti, documentabili sia nelle neuroimmagini RM che nei campioni autoptici (Filley et al., 1990).

Alcuni solventi organici sono estremamente tossici per il SNP e possono provocare una polineuropatia

mista acuta grave (simile ad una sindrome di Guillain-Barré) che non sempre regredisce completamente.

Smart drugs – Per "*smart drugs*" (droghe "furbe") s'intendono tutti i composti di origine naturale o sintetica ritenuti in grado di potenziare le capacità cognitivo-comportamentali dell'individuo promuovendo la vigilanza (sostanze note in USA anche come "*eugeroics*") e/o fungere anche per altri scopi (psichedelici, dimagranti, sessuali, etc.). Il loro consumo, relativamente ancora poco conosciuto, riguarda essenzialmente certi ambienti giovanili *yuppie* USA (per cui è stato coniato il termine di "*biohackers*").

Questa classe di sostante eterogenee comprende prodotti vegetali, cannabinoidi e catinoni sintetici, "*designer drugs*", che si ritiene potenzino le *performance* cognitivo-comportamentali. La grande varietà delle sostanze chimiche contenute negli innumerevoli preparati in libera circolazione (o acquistabili via Internet), includenti estratti vegetali o miscugli di polveri vegetali essiccate aventualmente addizionati di altre sostanze, e la mancanza di informazioni sulla loro composizione chimica ed i loro possibili effetti farmacologici tossici, hanno considerevolmente rallentato l'inclusione di molte di esse nell'elenco delle sostanza stupefacenti o psicostimolanti istituzionalmente controllate. Una rassegna molto accurata ed aggiornata su questi temi è fornita dall'Istituto Superiore della Sanità (Pichini e Pacifici, 2014).

Non trattandosi quasi mai di principi puri, l'analisi qualitativa e quantitativa è molto lunga e complessa, anche per via di sostanze nuove, poco conosciute o aggiunte senza farne menzione. Perciò, in caso di intossicazione acuta, è spesso impossibile effettuare una terapia d'emergenza mirata con antagonisti specifici.

Un particolare gruppo è quello delle sostanze nootropiche, che comprendono il modafinil e similari più potenti e dalle cosiddette "ampakine", derivati dal racetam (piracetam, aniracetam) ad azione modulante allosterica positica sui recettori GLU-AMPA (ac. aminometil-isossazolo-propionico), e di innumerevoli altri composti ad azione analoga ancora in fase di studio e non approvati (ma disponibili sul mercato *off shore*). Sperimentalmente (dati personali non pubblicati), risulta che singole somministrazioni di modafinil alle dosi massime tollerabili nel ratto causano massivo danno neuronale localizzato nel n. tuberomammillare dell'ipotalamo, sorgente delle proiezioni istaminergiche risveglianti ascendenti diffuse (Haas et al., 2008).

Un altro gruppo è costituito da miscugli di sostanze vegetali psicotrope ad azione mista, stimolante, sedativa e psichedelica usate per "viaggi" in esperienze inusuali di vario genere, come nel caso dell'ac. ibotenico contenuto nell'*Amanita muscaria* (agonista glutamatergico dotato di potente azione neurotossica), che spontaneamente si converte nell'essiccamento in muscimolo (potente $GABA_A$-agonista neurotossico).

Questi esempi avvalorano l'ipotesi che, a parte gli effetti tossici acuti, l'assunzione cronica di *smart drugs* possa determinare tolleranza, dipendenza ed eventualmente effetti neurolesivi. Circa gli effetti cronici, l'esaltazione o l'inibizione dei processi neurotrasmettitoriali e neuromodulatori può ripercuotersi negativamente sulle capacità adattive e causare o potenziare lo sviluppo di dipendenza e comportamenti additivi, considerando che molto spesso gli effetti non seguono un *trend* lineare ma a curva ad U rovesciata, e possono sfociare in risultati opposti a quelli desiderati (Urban e Gao, 2014).

MALATTIE CARENZIALI

Nonostante la patologia neurologica da carenze alimentari nei Paesi economicamente più sviluppati sia molto meno frequente che in passato, esistono particolari condizioni patologiche che possono provocare sindromi carenziali, per malassorbimento o inattivazione dei principi vitaminici.

Carenza di vitamina A

Il fabbisogno di vit. A (retinolo) dell'adulto è al massimo di 1.200 mcg/die, normalmente compensato da alimenti ricchi di β-carotenoidi. Il relativo deficit non si produce manifestazioni neurologiche, ma può causare disturbi visivi da scarsa formazione di rodopsina (per ridotta formazione di retinaldeide e coniugazione con l'opsina), con conseguente compromissione della visione notturna.

La dose massima consigliata di vit. A è di 1.200 mcg/die. L'ingestione giornaliera di quantità >25.000 UI fino al raggiungimento di livelli plasmatici di retinolo >100 mg/mL determina quadri di ipertensione intracranica e pseudotumor cerebri secondario (v. 1° Vol. Cap. 8 Circolazioni del Sistema Nervoso, Circolazione liquorale).

Carenza di vitamina B1

La vit. B1, o tiamina, nella sua forma fosforilata ad estere difosfato o pirofosfato (TPP, cocarbossilasi) è il coenzima idrosolubile di vari enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e nei processi di respirazione cellulare (quali ad es. piruvato deidrogenasi, α-chetoglutarato deidrogenasi, transchetolasi), indispensabili per: 1) la glicolisi e la formazione di acetato e, attraverso il ciclo di Krebs, di acetil-coenzima A e 2) lo *shunt* dei pentosi, regolato dalla transchetolasi e 3) altre reazioni ossidoriduttive.

Gli alimenti più ricchi di tiamina sono fegato, carne, latte, legumi e cereali interi o arricchiti; il fabbisogno

giornaliero dell'adulto, pari a 25 mg/die, è correlato all'apporto di zuccheri (circa 0,5 mg/1.000 kcal), con una massima capacità di assorbimento giornaliero di 5-10 mg; la riserva dell'intero organismo ammonta a circa 25 mg. La carenza di tiamina, quindi, si osserva solo per stati di malnutrizione marcati o per diete povere o grossolanamente sbilanciate e per eccessiva assunzione di carboidrati o alcol che ne inducono un proporzionale consumo, ma può essere determinata, qualora non si provveda ad un'integrazione, anche da alcuni chemioterapici antiblastici ad azione inattivante (tiosemicarbazone, 5-fluorouracile).

Il rischio di danni carenziali riguarda soprattutto l'alcolismo cronico ed i soggetti con ridotta affinità della tiamina per la transchetolasi su base geneticamente determinata. La carenza di tiamina è causa del beriberi, dell'encefalopatia di Wernicke e della sindrome di Korsakoff.

Beriberi – Definisce una patologia pressoché scomparsa nei Paesi industrializzati ed in passato frequente nelle aree economicamente meno sviluppate indoasiatiche ove il riso brillato, deauperato di vitamine, costituiva la principale fonte alimentare. Sono classicamente descritte una forma "secca", caratterizzata da una polineuropatia mista subacuta di tipo assonale prevalentemente sensitiva, ed una forma "umida", così definita per la frequente associazione con edemi declivi riferibili a cardiomiopatia congestizia.

Nei bambini di età inferiore a un anno, il quadro è completamente diverso da quello dell'adulto, essendo caratterizzato da deficit emodinamico cardiogeno, deficit multipli dei nervi cranici (III, IX, X) e crisi epilettiche generalizzate.

Encefalopatia di Wernicke – Nel 1881 Wernicke descriveva in tre soggetti, di cui due alcolisti cronici, un quadro acuto-subacuto costituito da una triade ingravescente caratterizzata da turbe dello stato di coscienza, paralisi oculomotoria ed atassia cerebellare.

Nel 1887 Korsakoff descriveva indipendentemente in 20 alcolisti cronici una sindrome caratterizzata da una grave amnesia retro-anterograda con abbondante produzione confabulatoria associata a neuropatia periferica, diventata nota come psicopolineuropatia.

Solo in seguito fu appurato che tale sindrome costituiva l'esito permanente di una pregressa encefalopatia di Wernicke in cui i disturbi di coscienza, oculomotori e cerebellari erano completamente regrediti.

La frequente, ma non esclusiva, associazione dei due quadri portò a un loro accorpamento eponimico nel termine diffusamente usato di "sindrome di Wernicke-Korsakoff". Tuttavia, nonostante la comune eziopatogenesi carenziale, l'encefalopatia di Wernicke è prevenibile, trattabile e non necessariamente seguita da un sindrome di Korsakoff, mentre quest'ultima può anche manifestarsi senza essere preceduta dalla prima. Ciò giustifica una loro trattazione separata.

Neuropatologia. L'encefalopatia s'instaura non appena il contenuto tissutale di tiamina scende al di sotto del 30% dei valori minimi richiesti da alcune aree cerebrali selettivamente vulnerabili: nuclei troncoencefalici (specie mesencefalici), corteccia cerebellare e nuclei della base, nuclei ipotalamici (specie corpi mamillari e nuclei sopraottico e paraventricolare), nuclei diencefalici (specie anterolaterale, mediale dorsale e regioni periventricolari) e l'ippocampo. Il danno assume l'aspetto di una pan-necrosi neuro-gliale a carattere microemorragico petecchiale, a cui fa seguito una proliferazione astrocitaria e microgliale reattiva con esiti cicatriziali.

L'occorrenza di grave ipovitaminosi B1 è un'evenienza temibile e molto comune nell'alcolismo cronico, ma non esclusiva, poiché può essere causata anche da innumerevoli altre condizioni alcol-indipendenti (epatopatie e nefropatie, malnutrizione, dialisi, esiti di chirurgia bariatrica o derivazioni per neoplasie, anoressia mentale, diete estreme, etc.).

Sintomatologia. L'encefalopatia insorge abbastanza acutamente, quasi mai senza segni prodromici, manifestandosi con sintomi e segni che in fase conclamata configurano una classica triade clinica.

Disturbo dello stato di coscienza. Varia da uno stato confusionale a un sopore letargico che può evolvere in coma se non viene immediatamente iniziata la terapia con tiamina.

Deficit dell'oculomozione estrinseca. È solitamente rappresentato da una paresi bilaterale dell'abduzione oculare con nistagmo paretico per deficit bilaterale del VI nervo (abducente), associata ad altre paresi oculomotorie orizzontali o verticali riferibili a deficit del III e IV nervo, o anche essere costituita da un'oftalmoplegia internucleare. La somministrazione tempestiva di tiamina determina, talora già dopo poche ore o giorni, una regressione spesso drammatica delle paresi oculomotorie, fungendo anche da criterio diagnostico *ex-juvantibus*, poiché l'assenza totale di risposta mette in dubbio la diagnosi iniziale.

Atassia assiale. È causata da sofferenza paleocerebellare del lobo anteriore e vermiana. Nelle forme più lievi la stazione eretta a basi ravvicinate è compromessa per sbandamenti e cadute omnidirezionali indipendenti dal controllo visivo (prova di Romberg negativa) e la marcia è possibile solo a basi allargate, arti iperestesi e braccia allargate a bilanciere. Possono coesistere anche segni cerebellari emisferici meno evidenti (tremore cinetico irregolare, parola scandita, alterazioni delle prove coordinatorie agli arti). Nei casi più gravi il malato è incapace di assumere la stazione eretta, anche se questo dato non è solitamente apprezzabile in presenza di importanti turbe dello stato di coscienza.

Il quadro contempla la coesistenza di una polineuropatia alcolica e talora di disturbi disautonomici di significato prognostico negativo (ipotensione, ipotermia, turbe cardiache).

Diagnosi. Clinicamente si basa sull'anamnesi, sui dati obiettivi generali (malnutrizione, cachessia, presenza di patologie che comportano alto rischio di ipovitaminosi B1) e sui sintomi e segni sopra riportati. Più facilmente identificabili sono i casi in cui il sintomo di esordio è l'atassia assiale seguita, dopo qualche giorno, da stato confusionale con confabulazioni e quindi paresi oculari.

Esistono tuttavia anche forme subdole in cui l'unico sintomo è rappresentato da una lieve compromissione della coscienza, peraltro più che sufficiente per intraprendere una terapia con tiamina, specie se esiste un sospetto di alcolismo. In questi casi la diagnosi è molto difficile senza l'ausilio di dosaggi biochimici affidabili (laddove disponibili): tasso plasmatico della vit. B1 inferiore al 30% dei valori normali minimi (20 → 3 mcg/100 mL), significativa riduzione dell'attività transchetolasica delle emazie con aumento superiore al 16% dopo somministrazione di vit. B1 ("effetto tiaminico").

L'esame del liquor è abitualmente negativo; un'eventuale iperproteinorrachia o pleiocitosi liquorale orientano verso altre ipotesi, considerando che l'alcolismo cronico comporta un rischio di meningoencefaliti o ematomi subdurali post-traumatici più alto rispetto alla popolazione normale.

L'EEG può essere alterato, ma in genere non dimostra alterazioni significative. La RM evidenzia un danno acuto, o esiti atrofici di danno, nelle aree tipicamente lese (Chick, 1997; Manzo et al., 2014).

Terapia e prognosi. In fase acuta si basa su due provvedimenti immediati: sospensione di ogni infusione di glicidi (glucosio, fruttosio) e uso tempestivo di tiamina 100 mg i.m., per garantirne un rapido effetto indipendente dall'assorbimento intestinale; il trattamento va proseguito per almeno due settimane, sostituendolo con dosi di mantenimento di almeno 5 mg p.o./die (dose massima consigliata 25 mg p.o./die). L'integrazione con sali di Mg^{2+} può essere utile, trattandosi di un cofattore della transchetolasi.

I glicidi semplici, specie per via i.v., determinano un proporzionale consumo di cocarbossilasi, effetto particolarmente temibile in condizioni di carenza cronica di tiamina. Pertanto, di fronte ad ogni stato di coma di natura non ancora determinata che giunga all'osservazione, vale la regola di somministrare tiamina 100 mg. i.m. prima di iniziare una supplementazione calorica con glucosata 5% i.v., mantenendo una linea venosa pervia con soluzione fisiologica per ogni eventuale emergenza. Infatti, la somministrazione parenterale di tiamina, isolatamente o in associazione ad altre vitamine, può occasionalmente essere seguita da reazioni allergiche idiosincrasiche o anafilattiche anche molto gravi (*shock tiaminico*) che insorgono dopo la prima somministrazione. Il malato va quindi attentamente sorvegliato per intervenire prontamente in caso di necessità.

La pressoché costante coesistenza di malnutrizione e deficit vitaminico multiplo consiglia l'impiego di una politerapia vitaminica associata ad un regime dietetico bilanciato e controllato dal nutrizionista clinico per i malati più compromessi.

I disturbi neurologici migliorano in un periodo di tempo estremamente variabile, da poche settimane ad anni. L'atassia regredisce più lentamente rispetto ai disturbi oculomotori, ma il recupero è più rapido rispetto a quello dello stato di coscienza. Nei casi precocemente trattati la remissioni della sintomatologia può essere anche completa, ma in quelli più gravi o curati in ritardo, possono residuare esiti deficitari cerebellari, con marcia incerta e barcollante, o una sindrome amnestica di Korsakoff. La mortalità rimane elevata (circa il 20%), solitamente a causa di complicanze internistiche (insufficienza epatica, sepsi, etc.).

Sindrome di Korsakoff – È una sindrome amnestico-confabulatoria retro-anterograda, caratterizzata da grave compromissione della memoria a breve ed a lungo termine riguardante gli eventi occorsi prima dell'esordio del quadro clinico, da confabulazioni in assenza di altri deficit delle funzioni cognitive e dello stato di coscienza, e frequentemente, da una polineuropatia alcolica. La descrizione dettagliata della sindrome è riportata nel 1° Vol., Cap. 17 Sindromi cognitivo-comportamentali.

La sindrome di Korsakoff solitamente costituisce l'esito di un'encefalopatia di Wernicke conclamata, ma può anche insorgere isolatamente quale conseguenza di ripetuti episodi ipovitaminosici paucisintomatici o passati inosservati. Le neuroimmagini TC ed RM ed i riscontri neuropatologici dimostrano alterazioni analoghe a quelle che si osservano nell'encefalopatia di Wernicke. L'evoluzione clinica sotto trattamento con tiamina è variabile: nel 25% dei casi si assiste ad una remissione del quadro clinico nel giro di alcuni mesi; il 25% non migliora affatto, e nel restante 50% si assiste a un recupero neuropsicologico di entità variabile (McIntosh e Chick, 2004).

Carenza di Vitamina B12

Il fabbisogno alimentare giornaliero di vit. B12 (idrossicobalamina naturale) è molto basso (circa 5 mcg) e l'entità delle scorte dell'organismo piuttosto rilevante (1-10 milligrammi, epatici). L'assorbimento avviene al 50% circa dopo complessi meccanismi di trasporto mediati da specifiche glicoproteine (in base al pH locale ed alla loro proteolisi): aptocorrina (saliva) → fattore

intrinseco gastrico (gene *GIF*, 11q12.1) → megalina-cubilina ileale (endocitosi) → transcobalamina (I)-II → plasma e tessuti.

La molecola di B12 contiene al suo interno 4 legami di coordinazione fra i quattro atomi di azoto dell'anello tetrapirrolico corrinico (analogo a quello dell'eme) con un atomo di cobalto (III ↔ II) più un quinto legame con il gruppo dimetilbenzimidazolo ribonucleotide della stessa molecola. Le forme vitameriche o cofattori biologicamente attivi e labili della vit. B12 sono quelle in cui l'atomo di cobalto è legato in maniera covalente labile ad un idrossile (OH-B12), o a un metile (Me-B12) o a 5'-deossiadenosina (cobamamide). Esiste anche una forma più stabile per sostituzione del -OH con un cianogruppo (CN-B12), derivante da alcuni mezzi di purificazione: ciò spiega perché la OH-B12 sia un potente antidoto contro l'avvelenamento da cianuri e sia anche inattivata dagli ossidi di azoto (NO, NO_2), assunti per ingestione o inalazione (fumo, anestesia con miscele al protossido di azoto o N_2O).

Essendo la B12 suscettibile di degrado termico, l'apporto alimentare teorico attraverso le carni (specie fegato), il latte e le uova può risultare insufficiente per garantire il mantenimento nel tempo di livelli fisiologici, specie in condizioni di maggiore richiesta o necessità (gravidanza, allattamento, prima infanzia, malattie debilitanti croniche, neoplasie, invecchiamento, etc.), soprattutto in concomitante carenza di ac. folico.

In queste condizioni, la situazione può diventare critica se l'alimentazione è carente o manca di adeguato apporto, come può accadere nelle diete vegetariane strette.

Le conseguenze carenziali di B12 non sono immediate, ma si appalesano nel tempo: a breve termine nella patologia dell'ileo, dopo 1-2 anni per deficit di fattore intrinseco, e 10-12 anni per diete restrittive prive di carni.

Nell'uomo, la vit. B12 è un cofattore essenziale per le reazioni catalizzate da questi enzimi:

1. *metil-malonil-CoA mutasi mitocondriale*: metil-malonil-CoA → succinil-CoA, coinvolto nel metabolismo dei lipidi e carboidrati (ciclo di Krebs). Ne consegue che un deficit di vit. B12 comporta la formazione di acidi grassi anomali nella porzione fosfatidica della fosfatidilcolina indispensabile per la costituzione della membrana cellulare e delle guaine mieliniche. Il blocco di tale reazione per carenza di B12 porta ad un accumulo di ac. metil-malonico, documentabile a fini diagnostici mediante dosaggio plasmatico;
2. *metionina sintasi*: omocisteina (da S-adenosil-omocisteina) + 5'-metil-tetraidrofolato (MTHF) → metionina.

L'iperomocisteinemia che deriva dal blocco della reazione per deficit di vit. B12 non è però specifico, potendo dipendere anche da deficit di MTHF.

Le principali cause di ipovitaminosi B12 sono elencate nella Tab. 11.

Sclerosi combinata subacuta del midollo spinale – In passato nota anche come "mielosi funicolare", definisce una sindrome midollare causata da degenerazione mista, mielinica ed assonale, degli assoni dei cordoni posteriori (fasci spinobulbari) e laterali (fascio corticospinale laterale), prevalentemente localizzata a livello mediotoracico ma tendente ad estendersi ad altri segmenti.

Eziopatogenesi. Non è completamente nota. I disturbi ematologici e gastrointestinali connessi a deficit di B12 sono simili a quelli determinati da carenza isolata di folati e sono genericamente attribuibili ad un'alterata sintesi del DNA nelle cellule a rapida divisione del tratto gastrointestinale e del midollo osseo. La cobalamina non risulta partecipare alla sintesi del DNA, ma il 5',10'-metil-tetraidrofolato (precursore del MTHF) è

Tabella 11. Cause di ipovitaminosi B12.

• Carenza di apporto • Difetti di trasporto *Congeniti* - Difetto di fattore gastrico intrinseco (GIF): anemia perniciosa congenita - Difetto di recettori per GIF: anemia megaloblastica 1 *Acquisiti* - Resezione gastrica parziale o totale, bypass - Autoanticorpi bloccanti anti-parietali, anti-GIF - Autoanticorpi precipitanti GIF • Malassorbimento - Acloridria - Pancreatite cronica - Diverticolosi - Ileite terminale - Celiachia, sprue, m. di Whipple - Resezioni ileali, *bypass*	• Competizione biologica - Colonizzazioni batteriche digiuno-ileali - Parassitosi (*Diphyllobothrium latum*) • **Aumentato fabbisogno**: gravidanza, tumori • **Inattivazione da N_2O** (anestesie ripetute con protossido di azoto) o nitriti (di sodio, di amile, etc.) • **Farmaci** - PAS (acido paraminosalicilico, Tbc) - Neomicina - Donatori di K^+ - Metformina - Citostatici-antiblastici (colchicina, vincristina, vinblastina) - EDTA - Fenobarbital

essenziale per la sintesi delle purine (timidina). Una deficitaria sintesi di metionina da carenza di vit. B12 può pertanto comportare: 1) accumulo di MTHF in una forma non utilizzabile per la sintesi purinica (ipotesi del "*folate trap*") e 2) ridotte reazioni di metilazione necessarie per produrre formil-tetraidrofolato, precursore del 5,10-metilene-tetraidrofolato.

Qualunque sia il meccanismo, il peggioramento della sintesi del DNA e dei suoi effetti ematologici e gastrointestinali può essere contrastato mediante somministrazione di sufficienti quantità di folati esogeni. Al contrario, i disturbi neurologici da deficit di B12 non appaiono correlati alla sintesi purinica, perché possono manifestarsi indipendentemente da quelli ematologici e non risentono della supplementazione preventiva o terapeutica con folati, che possono addirittura peggiorare la situazione.

Le ipotesi finora avanzate riguardano: 1) la ridotta sintesi di metionina → 5-adenosilmetionina, richiesta per la sintesi dei fosfolipidi mielinici e 2) l'incorporazione di ac. metilmalonico e metilproprionico, precursori della sintesi di succinil-CoA, in aminoacidi ramificati, con conseguente mielinizzazione abnorme.

Sintomatologia. Si manifesta con un quadro atassospastico caratterizzato da:

1. parestesie a tipo di formicolio ai quattro arti, più raramente deficit visivo visivo bilaterale (scotoma centrale) causato da neuropatia ottica posteriore;
2. ipo-anestesia profonda dissociata di tipo tabetico (con conservazione delle sensibilità superficiali) prevalente agli arti inferiori, accompagnata da iporeflessia profonda e atassia sensitiva (segno di Romberg presente e immediato);
3. progressiva sovrapposizione di una para- tetraparesi iperreflessico-spastica (con segno di Babinski);
4. possibile, ma infrequente, coinvolgimento della sostanza bianca sottocorticale con possibile deterioramento cognitivo, associata nel 4-5% dei casi a polineuropatia per sofferenza degli assoni sensitivi di diametro maggiore nei settori distali degli arti;
5. manifestazioni più o meno marcate di anemia megaloblastica (macrocitica ed ipercromica).

Diagnosi. Va effettuata senza ritardo, perché il deficit neurologico, configurante un quadro di sofferenza midollare del tutto patognomonico, lasciato a sé per mesi o anni diventa irreversibile. Particolarmente importanti per la diagnosi sono i seguenti reperti paraclinici: 1) all'esame emocromocitometrico, alterazioni deponente per un'anemia megaloblastica (MCV > 100 fL, RDW elevata, macro-ovalocitosi, aniso-poichilocitosi, corpi di Howell-Jolly o frammenti residui del nucleo, ipersegmentazione dei granulociti, neutropenia e reticolocitopenia); 2) iperbilirubinemia indiretta, iper-LDHemia ed iperferritinemia (> 300 ng/mL) per aumentata emolisi; 3) tasso plasmatico della vit. B12 < 150 pg/mL; 4) aumentati tassi plasmatici di ac. metilmalonico ed omocisteina, utili nei casi dubbi.

Altrettanti elementi probativi per la diagnosi sono il riscontro di rallentamenti della velocità di conduzione centrale sensitiva e motoria (potenziali evocati SEP e MEP), la presenza di alterazioni elettroneurografiche ed il reperto RM di alterazioni di segnale in corrispondenza dei cordoni posteriori e laterali del midollo.

Il percorso diagnostico include ulteriori accertamenti di competenza gastroenterologica quali: 1) il test di Schilling I, che dimostra una riduzione dell'escrezione urinaria di vit. B12 radiomarcata somministrata come carico orale di 1.000 mcg, seguita dopo 1-6 ore da identico carico i.m. per bloccare la captazione epatica; 2) il test di Schilling II (con impiego di fattore intrinseco radiomarcato); 3) la ricerca di autoanticorpi diretti contro le cellule parietali gastriche o il fattore intrinseco e 4) la ricerca di un'acloridria e di alterazioni gastrointestinali, specie di natura neoplastica.

Terapia. Consiste nella somministrazione di idrossicobalamina (o metilcobalamina) per via parenterale a dosi iniziali di almeno 1.000 mcg i.m./die, quindi 1.000 mcg i.m./mese fino alla regressione dei sintomi, tanto più rapida e completa, quanto più tempestivo è stato il trattamento. La co-somministrazione di acido folico è formalmente sconsigliata, potendo determinare un ulteriore consumo di vit. B12 (già deficitaria) e paradossalmente peggiorare la sintomatologia neurologica o addirittura comportare una grave mielopatia fulminante. Come integratore, la dose massima consigliata di vit. B12 è di 33 mcg p.o./die.

Carenza di vitamina B6

La vit. B6 si trova in natura sotto forma di piridossina, piridossamina e piridossale e nell'organismo umano, in forma attiva come piridossalfosfato (PLP) quale coenzima. Nell'adulto la carenza da ridotto apporto di vit. B6 è rara ed il deficit è solitamente connesso all'assunzione cronica di farmaci dotati di gruppi aminici -NH_2 (come la penicillamina) o idrazidici -NH-NH_2 ancora più reattivi (come l'isoniazide o gli antidepressivi anti-MAO) che formano rapidamente aldimmine o basi di Schiff [-C=N-NH-] con il gruppo reattivo aldeidico –COH^- del PLP, sottraendolo alla reazione con i gruppi ε-NH2 delle transaminasi e certe decarbossilasi.

Carenze di B6 possono dipendere da eccessivo riscaldamento del latte in polvere (allattamento artificiale), alcolismo, gravidanza e iperomocisteinemia.

Esistono anche rare forme autosomiche recessive neonatali o della prima infanzia (prevalenza stimata 1:500.000 nati vivi) che simulano una carenza di vit. B6 poiché si manifestano con un'epilessia ed esordio precoce strettamente dipendente dall'apporto esoge-

no di pirossidina e non sono responsive ad altra terapia anticonvulsivante.

Il PLP possiede intrinsecamente attività catalitica per varie reazioni (decarbossilazione, deaminazione, racemizzazione) ed è il coenzima dell'enzima glutammico decarbossilasi (GAD), che degrada l'ac. glutammico (GLU) in ac. γ-amino-butirrico (GABA). La GAD è selettivamente espressa dai neuroni GABAergici inibitori del SNC in due isoforme, metabolica (GAD 65, soma neuronale) e sinaptica (GAD67).

Sintomatologia. La grave carenza di piridossina determina crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche refrattarie per perdta dell'inibzone $GABA_A$-mediata.

L'epilessia piridossino-dipendente dell'infanzia esordisce solitamente nelle prime 24-48 ore di vita, ma anche successivamente (1°-2° anno), con crisi generalizzate tonico-cloniche, miocloniche o atoniche.

Diagnosi. Nel neonato, è cruciale il criterio *ex-juvantibus* derivante dall'immediata efficacia sulle crisi epilettiche del trattamento con piridossina. Nell'adulto è importante il rilievo anamnestico di un uso cronico di farmaci inattivanti la vitamina (isoniazide, penicillamina) senza corrispettiva integrazione di vit. B6.

La conferma paraclinica di una carenza di piridossina deriva dal riscontro di tassi plasmatici inferiori a 25 ng/mL.

Terapia. Consiste nella somministrazione di piridossina 50-100 mg p.o./die per mesi, evitando dosi maggiori (> 200-500 mg/die) per il rischio di danno dei neuroni sensitivi gangliari di diametro maggiore (neuronopatia da mega-B6). Come integratore, la dose massima consigliata di vit. B6 è di 9,5 mg p.o./die.

Carenza di vitamina D

Il termine generico vit. D si riferisce ad un gruppo di pro-ormoni liposolubili costituito da 5 diverse vitamine (D1-5), fra cui ergocalciferolo (D2, vegetale, derivante all'irradiazione UV del precursore vegetale ergosterolo) ed il colecalciferolo (D3, riccamente contenuto nel fegato e carni di pesci come merluzzo aringa, salmone e nelle carni rosse). Dopo assorbimento intestinale la vit. D3 subisce idrossilazioni successive per formare dapprima 25-idrossicolecalciferolo (25OH-D, calcidiolo o calcifediolo), quindi nel rene 1,25-diidrossicolecalciferolo (1,25OH-D, calcitriolo), forma attiva della vitamina. Nella cute, l'irraggiamento UV solare (specie UV-B) trasforma il 7-deidrocolesterolo ivi presente in vit. D3.

La carenza di vit. D può dipendere da scarso apporto alimentare, da una sindrome da malassorbimento ed anche da insufficiente esposizione ai raggi solari nei mesi estivi, poiché la sovrapproduzione di vitamina D ne consente l'accumulo in vista del prolungato periodo di scarsa irradiazione invernale.

Sintomatologia. È caratterizzata da una miopatia dolorosa prossimale, pressoché circoscritta agli arti inferiori. La sintomatologia neurologica può essere blanda e mascherata dalla più evidente osteomalacia.

Diagnosi. Il rilievo di una miopatia prossimale, confermata dall'EMG, con determinate premesse anamnestiche può giustificare il sospetto diagnostico, senza fornirne peraltro la certezza. Assai più specifici sono i rilievi radiografici ossei (strie radiotrasparenti definite "pseudofratture") e la presenza di calcemia e fosfatemia ridotte, con contestuale aumento della fosfatasi alcalina; un livello serico di 25(OH-D) < 30 ng/ml costituisce un'ulteriore conferma.

Terapia. Si basa sulla somministrazione del precursore calcidiolo o 25(OH-D) fino a ripristinare i normali tassi plasmatici (30-74 ng/mL). Si usano generalmente dosi di 20-25 mcg p.o./die (800-1.000 UI), che possono essere aumentate fino ad un massimo di 50 mcg (2.000 UI) p.o./die nelle condizioni di severo deficit di vitamina D con concomitante assente esposizione solare, ridotto apporto dietetico e ridotto assorbimento calcico.

Nei casi più gravi è opportuno iniziare con dosi più alte per 2-3 mesi per rifornire i depositi, quindi scendere a dosi di mantenimento (20-25 mcg, 800-1.000 UI p.o./die). Sia questo trattamento che quello con la forma attiva calcitriolo 1,25(OH-D) richiedono controlli periodici della calcemia e devono essere sospesi se supera 10,5 mg/dL. Come integratore, la dose massima consigliata di vit. D3 è di 25 mcg p.o./die.

Carenza di vitamina E

Il termine vit. E include otto derivati del 6-cromanolo, 4 tocotrienoli (α-δ) e 4 tocoferoli, fra i quali l'α-tocoferolo è quello maggiormente dotato di attività biologica antiossidante (quale *radical scavenger* o *spin trap*, cioè accettore di radicali liberi dell'ossigeno). L'organismo è fornito di ricchi depositi di vit. E, per cui solo carenze croniche datanti da almeno 15-20 anni hanno possibilità di esprimersi clinicamente.

Essendo la vit. E liposolubile, la sua carenza dipende quasi sempre da un malassorbimento dei grassi causato da patologie gastrointestinali, quali l'atresia biliare, la colostasi cronica, l'insufficienza pancreatica, la resezione intestinale, la malattia di Crohn, la celiachia e la difettosa sintesi di chilomicroni (s. di Bassen-Kornzweig), oltre alla rara possibilità di un deficit genetico selettivo di assorbimento.

L'origine del danno neurologico è verosimilmente da riferirsi al potere antiossidante esercitato dalla vit. E, capace di catturare per circa 30' anioni singletti ($O^{\bullet -}$) o superossido ($O_2^{\bullet -}$) prima di cederli all'ac. ascorbico, evitando la produzione di radicali idrossilici ($HO^{\bullet -}$) e la formazione di idroperossidi lipidici con rottura dei doppi legami degli acidi grassi polinsaturi costituenti

la membrana cellulare. Nei rari casi giunti al riscontro autoptico è stata descritta una degenerazione degli assoni mielinici di diametro maggiore dei nervi periferici, delle radici dorsali e dei fasci spinocerebellari.

Sintomatologia. Consiste in un'atassia cerebellare, spesso associata a segni di polineuropatia prevalentemente sensitiva. In circa metà dei casi coesiste una paralisi oculomotoria estrinseca e, in meno della metà, una sindrome piramidale.

Diagnosi. Si basa sull'associazione dei caratteristici aspetti clinici con una sindrome da malassorbimento, con tasso plasmatico di vitamina E inferiore a 5 mg/L, da rapportarsi alla quantità totale di lipidi plasmatici, di colesterolo e di lipoproteine a bassa densità.

Terapia. Consiste nella somministrazione di vit. E 10-20 mg p.o./die per almeno 30 giorni. Come integratore, la dose massima consigliata è di 60 mg p.o./die.

Carenza di vitamina PP

La vit. PP (*Pellagra Preventing*) è costituita da due derivati piridinici, l'ac. nicotinico (niacina) e la nicotinammide (niacinamide), idrosolubili e resistenti alla cottura, contenuti in buona quantità negli alimenti, specie lievito di birra, cereali e carni. Una certa quota endogena deriva dal metabolismo del triptofano quale precursore, attraverso la via metabolica delle chinurenine e dell'acido chinolinico.

L'acido nicotinico presente nell'organismo è convertito in nicotinamide adenina-dinucleotide (NAD) e nella sua forma fosfato (NADP), cofattori fondamentali per le reazioni di ossido-riduzione e quindi essenziali per la respirazione cellulare.

Un adeguato apporto giornaliero di vit. PP (circa 6 mg/kcal) è fornito da un'alimentazione normale, ma può spesso mancare nelle popolazioni in carestia o con prevalente consumo di mais (polenta) e sorgo, da cui la viamina contenuta non può essere rilasciata senza un previo trattamento con alcali, come d'uso in America centrale. Ulteriori fattori carenziali sono il mancato apporto di triptofano (carni) e la sindrome da carcinoide, in cui l'aminoacido è utilizzato fino al 70% per la sintesi di serotonina. Cause più rare sono costituite da patologie genetiche che alterano il riassorbimento intestinale o renale degli aminoacici (m. di Hartnup).

L'ipovitaminosi PP cronica determina sofferenza diffusa dei neuroni di proiezione di maggiori dimensioni: neuroni piramidali corticali, neuroni dei gangli della base, dei nuclei motori dei nervi cranici, del nucleo dentato e dei motoneuroni spinali, che appaiono rigonfi, tondeggianti, con nuclei eccentrici ed in cromatolisi. Sono rilevabili anche lesioni della sostanza bianca midollare con degenerazione simmetrica dei cordoni posteriori ed in minor misura dei tratti corticospinali.

Nel SNP può osservarsi un quadro polineuropatico simile a quello da alcolismo cronico.

Pellagra – Costituisce la conseguenza più eclatante dell'ipovitaminosi PP molto grave, che alla fine del XVIII secolo colpiva l'intera Europa e soprattutto il 30% della popolazione rurale italiana, specie in Veneto e Friuli, ove l'alimentazione in larga parte era limitata alla lenta di mais.

Pressoché scomparsa nei paesi occidentali ma ancora presente nelle aree più scarse di risorse alimentari, la pellagra si manifesta con:

1. *lesioni cutanee:* fotodermatite ipercheratosica, ipercromia delle zone esposte e delle unghie, eruzione eritematosa simmetrica al dorso degli arti e delle mani, eruzioni bollose, etc.);
2. *turbe gastrointestinali:* malassorbimento, diarrea, calo ponderale;
3. *turbe del SNC,* fra cui la più precoce e grave è un deterioramento cognitivo evolvente in demenza ingravescente con episodi di delirium, a cui si associano un quadro cerebello-piramidale atasso-spastico ed una polineuropatia.

Diagnosi. Si basa sul dato anamnestico di un inadeguato apporto nutrizionale, di un alcolismo cronico o una sindrome da malassorbimento e sulla presenza della triade sintomatologica sopradescritta. La somministrazione parenterale di vit. PP 100 mg determina un rapido miglioramento del quadro neurologico, confermando in tal modo la diagnosi.

Terapia. Si basa sulla somministrazione di singola dose parenterale di 100 mg di nicotinamide, seguita da supplementazione prolungata (per almeno 1 mese) di 15-30 mg p.o./die in associazione a vit. B6. La dose massima consigliata come integratore è 54 mg p.o./die.

Malnutrizione calorico-proteica

Si esprime con due di patologie esclusive delle aree geografiche economicamente meno sviluppate, ove esistono endemiche carenze alimentari che si ripercuotono drammaticamente sulla popolazione infantile, configurando il quadro del marasma o del *kwashiorkor*, isolati o in associazione. Il marasma insorge nel 1° anno di vita in seguito ad insufficiente apporto di ogni tipo di substrato calorico e si manifesta con una magrezza estrema ed un marcato ritardo di crescita ponderale e psicomotoria; il *kwashiorkor* insorge nel 2°-3° anno ed è causato da una carenza alimentare proteica che determina una grave epatomegalia con ascite.

Nell'80% dei casi i sintomi neurologici precoci comprendono una grave compromissione delle funzioni intellettive, usualmente insensibile alla reintegrazione dietetica, associata ad una tetraparesi ipotonica ed

iporeflessica che nel 15% dei soggetti è di entità tale da impedire la deambulazione. Nel 25% dei casi le neuroimmagini TC-RM dimostrano la presenza di una marcata atrofia corticale.

Sindrome di Strachan

Descritta per la prima volta nel XIX secolo nell'area caraibica e diventata nota come "ottico-mieloneuropatia giamaicana", è stata successivamente descritta a metà '900 in centinaia di casi in prigionieri di guerra in altre parti del mondo, ed è attribuita a carenze alimentari multiple. Consiste in un insieme di sintomi neuropatici craniali e spinali rappresentati da una polineuropatia prevalentemente sensitiva con atassia, ambliopia da atrofia ottica bilaterale, ipoacusia, stomatoglossite e degenerazione dell'epitelio corneale.

Malattia di Whipple

Le manifestazioni carenziali e le complicanze neurologiche di questa grave malattia infettiva sistemica con prevalente interessamento intestinale sono descritte nel 2° Vol., Cap. 51 Neurologia e medicina interna.

MALATTIE DA AGENTI FISICI E AMBIENTALI

Colpo di calore

L'elevata temperatura ambientale può causare varie manifestazioni cliniche; la descrizione sarà limitata al colpo di calore per l'interesse neurologico che riveste, rinviando ai testi di medicina interna o d'urgenza per gli altri possibili quadri clinici (crampi da calore, collasso o prostrazione da calore e sindrome ipertermica da sforzo).

I soggetti affetti da colpo di calore presentano una temperatura interna ≥ 40°, cute calda e secca ed alterazione dello stato di coscienza dal delirium al coma. Complicanze frequenti sono la rabdomiolisi con insufficienza renale acuta e la coagulazione intravascolare disseminata

Nei soggetti che sopravvivono alla fase acuta, possono manifestarsi atassia cerebellare da lesione vermiana e segni di sofferenza motoneuronale spinale (ipostenia ipotonico-areflessica, atrofia muscolare).

Il sospetto diagnostico si fonda anzitutto sul dato anamnestico di una protratta esposizione ad elevate temperature e può essere indirettamente corroborato dall'aumento sierico di tutti gli enzimi epatici e muscolari, specie della CK, fino ad un profilo biochimico probativo per una grave compromissione epatica.

Il colpo di calore costituisce un'emergenza medica che impone immediati provvedimenti per ottenere una riduzione della temperatura interna al di sotto dei 38,5 °C mediante raffreddamento corporeo ottenuto mediante mezzi fisici ed antipiretici; nel corso del raffreddamento possono comparire crisi epilettiche.

L'evoluzione è fatale nel 10% dei casi: elementi prognostici negativi sono una T interna > 42 °C e l'eventuale ritardo nell'intraprendere il raffreddamento corporeo (oltre un'ora dopo l'instaurazione della sintomatologia).

Mal di montagna

È determinato da una sofferenza ipossica dell'encefalo (ipossia ipossica) che si manifesta per una rapida ascesa dal livello del mare ad altitudini abitualmente superiori ai 2.500 m senza acclimatamento, cioè sosta di 2-4 giorni ad altitudini comprese tra 1.700 e 2.500 m. I sintomi compaiono con modalità subacuta e sono rappresentati da cefalea, nausea e vomito ed ipertensione arteriosa, riferibili alla comparsa di edema cerebrale; ad altitudini superiori, per il peggiorare dell'edema, si manifestano anche atassia cerebellare, turbe cognitive, allucinazioni; eventualmente possono comparire anche emorragie retiniche e segni di sofferenza focale, connessi ad emorragie della sostanza bianca cerebrale (per altitudini di almeno 5.000 m).

I sintomi sono ovviamente peggiorati dall'eventuale coesistenza di da una preesistente ipertensione arteriosa e da un isturbo ipercapnico cronico (malattie cardiorespiratorie, OSAS, etc.).

Il trattamento con acetazolamide può prevenire, almeno in parte, i sintomi del mal di montagna, la cui regressione è determinata da un rapido ritorno ad altitudine inferiore a 2.500 m ed eventualmente, dalla somministrazione di desametasone.

Sindrome da decompressione

L'argomento è trattato nel 2° Vol., Cap. 32 Malattie vascolari del SNC.

Elettrocuzione

A parte i casi di folgorazione naturale da fulmine, quasi sempre dipende da incidenti domestici o lavorativi per contatto con cavi alimentati in corrente alternata (C.A. 220-230 V, fase-neutro, 380-400 V trifase, 150 kV) e possibile conseguenza dell'uso di armi difensive immobilizzanti (TASER), mentre del tutto rara è l'occorrenza di elettrocuzione da corrente continua ad alto voltaggio. La gravità delle conseguenze dipende non già dal voltaggio, ma dall'intensità della corrente transitata attraverso il corpo, i cui effetti possono variare da conseguenze funzionali di varia gravità sui tessuti eccitabili (cuore, muscoli, nervi, SNC), fino a danno distruttivo per effetto termico (carbonizzazione o vapo-

rizzazione del tessuto). La sintomatologia può essere immediata o ritardata rispetto al momento dell'elettrocuzione e i relativi sintomi possono essere transitori o permanenti.

Le conseguenze neurologiche del passaggio di C.A. dipendono dall'entità, durata e sede dell'elettrocuzione. Nella zona di ingresso della corrente, può verificarsi un danno tissutale destruente associato a trombosi/necrosi arteriolare seguita da frequenti e spesso invalidanti lesioni ischemico-occlusive.

Il passaggio di sufficiente corrente attraverso il capo può avere conseguenze immediate solamente funzionali (fosfeni, crisi epilettica generalizzata tonico-clonica), ma anche determinare la comparsa precoce o tardiva di una sindrome emiparetica, extrapiramidale o anche bulbare.

Al collo ed al tronco, qualora la corrente sia tale da coinvolgere massivamente il torace ed il muscolo cardiaco e superi 9-10 mA (ad es. per superfici di contatto bagnate ed elettroconduttive), si profila l'evenienza più temibile, la morte per arresto cardiaco. Poiché quasi sempre l'effetto delle C.A. causa contrazione muscolare tetanica di uno o più gruppi muscolari, possono verificarsi lussazioni posteriori di spalla, fratture vertebrali e caduta con violento urto del capo e fratture craniofacciali, con rischio di emorragia epidurale secondaria.

Il coinvolgimento del midollo spinale, meno frequente, può comportare l'insorgenza di sindromi da sezione trasversa o da emisezione midollare a comparsa immediata o tardiva (dopo ore o settimane dal momento dell'incidente).

Agli arti sono possibili danni diretti dei nervi periferici nella sede di elettrocuzione e danni muscolari da ipercontrazione tetanica, caratterizzati dalla comparsa di un intenso edema sottofasciale che può richiedere decompressione mediante fasciotomia per prevenire un'evoluzione in necrosi muscolare e nervosa ischemica nel distretto compresso.

Infine, in corso di gravidanza il passaggio di corrente intrauterino può causare danni materno-fetali di varia gravità, quali aborto spontaneo, distacco di placenta, aritmie cardiache, ustioni fetali, morte intrauterina; se la gravidanza prosegue, si possono ecograficamente rilevare una riduzione dei movimenti fetali, la presenza di segni di asfissia o di aritmia cardiaca, un ritardo dello sviluppo del SNC o dell'accrescimento somatico ed oligoamnios.

Inquinanti atmosferici

L'inquinamento atmosferico è un fenomeno largamente diffuso, notoriamente prevalente nei grandi centri urbani ed industriali a maggior traffico, ove si monitorano le più alte concentrazioni di ozono, NO, NO_2, SO_2 e relativi aerosol acidi, CO_2, CO, ed altri gas liberati dalla combustione di idrocarburi (automezzi, impianti termici, fonderie, centrali elettriche, etc.) o in prossimità di impianti chimici industriali, assieme al contemporaneo aumento delle polveri sottili (micro-nanoparticolato ≤ 10 µm, PM 2,5, formate essenzialmente da nerofumo e nanoparticelle metalliche, inclusive di elementi tossici come il piombo).

A titolo d'esempio, in epoca di attività industriale, fu calcolato che nell'area urbana attorno alle fonderie di Genova-Cornigliano la caduta di particolato al suolo variava da 10 a 15 tonnellate per Km^2, nonostante la vicinanza al mare e l'esposizione ai venti; nella stessa città, il suolo di una parte del Parco di Nervi adibito a parco giochi dopo prolungato uso come parcheggio, dovette addirittura essere sostituito per inquinamento da piombo (tetraetile) liberato dai gas di scarico, per rischio di contaminazione per contatto.

Gli effetti degli inquinanti atmosferici vanno quindi considerati globalmente, e non solo in rapporto alla loro inalazione ed all'incidenza di patologia respiratoria e cardiovascolare, a lungo rimaste dominante obiettivo di ricerca scientifica. Lo stazionamento in ambienti relativamente chiusi, poco aerati ed inquinati da gas di combustione (case, garage, gallerie autostradali, etc.), aumentati livelli di CO_2 possono causare malessere e cefalea a carattere reversibile, e in soggetti predisposti, anche attacco di panico (che può essere indotto da breve inalazione di CO_2 al 5%).

In particolari situazioni in cui vi è cosviluppo di CO, si profila il rischio di effetti additivi per progressivo aumento del tasso di carbossiemoglobina, che possono culminare senz'avviso in asfissia, o determinare nelle esposizioni prolungate una compromissione delle funzioni cognitive secondaria ad ipossia cronica del SNC.

Vari studi epidemiologici dimostrano che l'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico all'aperto è correlata ad una più alta incidenza di demenza di Alzheimer e/o vascolare rispetto ad ambienti non inquinati, anche se per ora mancano evidenze causali (Oudin et al., 2015; Power et al., 2016).

In particolare, lo stress ossidativo e pro-infiammatorio prodotto dall'ozono, considerato uno dei principali inquinanti gassosi ambientali, è stato supposto come possibile fattore ambientale predisponente, anche se i meccanismi attraverso i quali agirebbe rimangono tuttora sfuggenti (Martinez-Lazcano et al., 2013).

Non si conoscono gli effetti sul SNC dell'assorbimento dei nanoparticolati assorbiti per via respiratoria, capaci di attraversare la barriera ematoencefalica e di penetrare all'interno del parenchima cerebrale.

MALATTIE DA RADIAZIONI IONIZZANTI

I danni neurologici causati dall'irradiazione dei tessuti con radiazioni ionizzanti possono presentarsi acutamente o con un ritardo di settimane, mesi, o anni e riguardare l'encefalo, il midollo spinale o i nervi periferici. La probabilità che l'irradiazione danneggi il sistema nervoso dipende da vari fattori, comprendenti: 1) la quantità totale somministrata assorbita; 2) la quantità somministrata in ogni singola applicazione, proporzionale all'entità del danno causato nel tessuto normale, interferendo con i suoi processi riparativi; 3) il volume totale delle strutture nervose irradiate; 4) il tempo di sopravvivenza dopo il trattamento e 5) la coesistenza di malattie sistemiche (diabete mellito, ipertensione arteriosa), che possono sommarsi o accentuare il danno da irradiazione.

La sintomatologia derivante da irradiazione del SNC può manifestarsi con quadri acuti o ritardati, precoci (da 2 settimane a 4 mesi) e tardivi (da 4 mesi a vari anni); questi ultimi sono quasi sempre ascrivibili a radionecrosi del tessuto nervoso accompagnata da fibrosi dei tessuti circostanti.

Encefalo

Encefalopatia acuta – Si presenta per lo più in seguito a radioterapia a dosi frazionate elevate in portatori di neoplasie del SNC, non sottoposti a terapia antiedemigena con corticosteroidi.

È caratterizzata da una sindrome da ipertensione intracranica di varia gravità, solitamente limitata a cefalea e nausea lievi, ma che talora può comportare cefalea grave, vomito, alterazione dello stato di coscienza sino al coma e, raramente, decesso per deterioramento rostro-caudale dell'encefalo.

L'encefalopatia acuta può essere efficacemente prevenuta limitando il trattamento a 200 rad per applicazione nei soggetti affetti da neoplasie cerebrali, che vanno inoltre protetti con desametasone (8-16 mg/die), da aumentare progressivamente se compaiono segni clinici di ipertensione intracranica.

Il desametasone esercita effetto preventivo anche nei confronti dell'encefalopatia ritardata precoce.

Encefalopatia ritardata precoce – Compare tra il 2° e 3° mese successivo alla terapia radiante e dipende da un danno demielinizzante focale o diffuso. Nei soggetti precedentemente sottoposti a radioterapia a causa di un tumore cerebrale, l'encefalopatia ritardata precoce può mimare una recidiva neoplastica sia clinicamente (comparsa di cefalea e sonnolenza, peggioramento dei sintomi focali) che radiologicamente (comparsa o peggioramento di una lesione TC ipodensa ma spesso iperdensa dopo contrasto).

Il quadro clinico ed i segni neuroradiologici sono spontaneamente migliorativi, specie sotto terapia corticosteroidea, caratteristica che aiuta a distinguere l'encefalopatia da radiazioni da una recidiva della neoplasia.

Nei soggetti (specialmente bambini) irradiati a scopo preventivo per una leucemia, si può manifestare la cosiddetta "sindrome letargica da raggi", caratterizzata da perdurante sonnolenza, cefalea, nausea, talora febbre, associata a rallentamenti EEG diffusi senza alterazioni focali. Anche questo quadro tende a migliorare nettamente sotto corticosteroidi.

Un'altra forma rara che si può osservare dopo irradiazione della fossa posteriore e del tronco encefalico si manifesta con atassia, disartria, diplopia e nistagmo.

La maggior parte dei soggetti migliora nel giro di 6-8 settimane, ma sono descritti alcuni casi con evoluzione sfavorevole per comparsa di turbe dello stato di coscienza e successivo decesso.

Encefalopatia ritardata tardiva (radionecrosi) – Compare abitualmente vari mesi o anche anni dopo una terapia radiante, con frequenza maggiore nei trattamenti a vasto campo rispetto a quelli focali (sterotassici), manifestandosi con una sindrome da ipertensione intracranica, deterioramento cognitivo e/o segni focali dipendenti dalla sede irradiata, inducendo il sospetto clinico di una lesione neoplastica o recidiva, se il trattamento radiante era stato prescritto per un tumore cerebrale.

La TC raramente è in grado di differenziare le lesioni da radionecrosi dalle lesioni neoplastiche, entrambe ipodense, ma spesso potenziate da contrasto, mentre la RM è più sensibile. La PET con [^{18}F]-FDG può distinguere la radionecrosi dalla recidiva neoplastica, dimostrando nella prima una riduzione e nella seconda un aumento della captazione del radiotracciante.

In alcuni casi, tuttavia, può rendersi necessaria la biopsia cerebrale prima di effettuare l'asportazione del tessuto necrotico.

Nei soggetti sottoposti a panirradiazione encefalica può infine comparire un'atrofia cerebrale a lenta evoluzione, che può rimanere asintomatica o associarsi a deterioramento cognitivo. L'encefalo infantile e senile sono particolarmente sensibili al danno da radiazioni ionizzanti e nei bambini il rischio della graduale comparsa negli anni di un certo grado di ritardo mentale è piuttosto elevato.

Midollo spinale

Mielopatia ritardata precoce – Comune nelle radioterapie del collo, si manifesta dopo alcune settimane con la comparsa di parestesie o dolori folgoranti nella flessione del capo (segno di Lhermitte) per danno demielinizzante dei cordoni posteriori. Tale sintomo re-

gredisce spontaneamente e non rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di una mielopatia tardiva.

Mielopatia ritardata tardiva – Può presentarsi in due forme: la prima, più frequente, è una mielopatia trasversa progressiva che inizialmente si manifesta con una sindrome da emisezione di Brown-Séquard evolvente in para- tetraparesi nel giro di alcuni mesi o anni, che nella maggior parte dei casi si stabilizza su un livello di ipostenia lieve-moderato, ma in altri può raggiungere il grado di paraplegia flaccida.

Non vi sono trattamenti specifici, ma la terapia steroidea può rallentare il decorso.

Le lesioni midollari sono costituite da aree di necrosi prevalentemente localizzate nei cordoni posteriori e laterali. La RM dimostra lesioni iperintense in T2 senza effetto massa, permettendo la diagnosi differenziale verso altre cause di mielopatia, in particolare con un tumore intramidollare.

La seconda forma di mielopatia ritardata tardiva è più rara e coinvolge i motoneuroni spinali. Fa seguito abitualmente ad una irradiazione pelvica e si manifesta, dopo una latenza molto variabile (da 3 mesi a 14 anni), con una paraparesi flaccida amiotrofica, ipotonico- areflessia con fascicolazioni ad evoluzione subacuta, senza disturbi sensitivi o sfinterici.

La RM e l'esame liquorale non dimostrano reperti significativi, mentre lo studio elettrofisiologico evidenzia diffusi segni di denervazione agli arti inferiori, con velocità di conduzione motoria e sensitiva normali.

La diagnosi differenziale con una malattia del secondo motoneurone si basa essenzialmente sul tipo di decorso clinico. Nella forma da radiazioni ionizzanti, infatti, il deficit tende a stabilizzarsi con conservazione della capacità di deambulare: nei casi più sfavorevoli, che evolvono verso una paraplegia flaccida, non si osserva, peraltro, diffusione dei disturbi agli arti superiori o alla muscolatura bulbare.

Organi sensoriali e nervi cranici e spinali

Le principali complicanze nervose della terapia radiante sono elencate nella Tab. 12.

Olfatto e gusto sono frequentemente e transitoriamente compromessi dopo ogni irradiazione per neoplasie frontali, ma i disturbi a comparsa tardiva sono rari.

L'irradiazione panencefalica o oculare può causare xeroftalmia, deifict visivo da cause oculari (glaucoma, cataratta, retinopatia) o una neuropatia ottica che manifesta, a distanza di 7-26 mesi con un progressivo deficit visivo associato a un papilledema con emorragie retiniche evolvente in atrofia ottica secondaria.

La neuropatia ottica da radiazioni può essere prevenuta con opportune schermature del globo oculare.

Al contrario, una progressiva compromissione dell'udito può far seguito all'irradiazione di neoplasie cerebrali, del capo o del collo e può essere di tipo conduttivo per la comparsa, con una latenza di poche settimane, di ipoacusia da otite media fibrotica, o di tipo neurosensoriale più tardivo per sofferenza vascolare della coclea o del VIII nervo cranico.

Una neuropatia dei nervi cranici più caudali, in particolare dell'ipoglosso, può essere la conseguenza tardiva di una fibrosi post-irradiazione dei tessuti del collo.

Possono essere coinvolti anche il nervo vago o il suo ramo laringeo ricorrente ed il simpatico cervicale, con comparsa di una sindrome di Bernard-Horner.

L'irradiazione dei nervi periferici può causare sintomi sensitivi a carattere transitorio; più frequenti sono quelli tardivi, con latenza di mesi o di anni, specie in seguito all'irradiazione del plesso brachiale.

La plessopatia brachiale ritardata precoce si manifesta con parestesie alla mano e all'avambraccio ed ipostenia ed amiotrofia nei dermatomeri C6-T1, generalmente a miglioramento spontaneo.

La plessopatia ritardata tardiva insorge a distanza di uno o più anni da un'irradiazione con dose totale >6000 rad, manifestandosi con un'ipostenia dei muscoli della spalla e dell'arto superiore (specie m. bicipite e m. brachioradiale), parestesie ed ipoestesia superficiale alle prime due dita e linfedema con indurimento dei tessuti molli sovraclaveari. Spesso il deficit sensitivo-motorio s'aggrava e si estende a tutto l'arto superiore.

La principale diagnosi differenziale riguarda una recidiva neoplastica a livello del plesso brachiale. In tal caso, TC ed RM mirate possono dimostrare nel plesso la presenza di una massa infiltrante o compressiva, più

Tabella 12. Lesioni sensoriali e neuroperiferiche da radiazioni ionizzanti.

I nervo	Anosmia transitoria e tardiva (rara)
VII nervo	Ageusia transitoria e tardiva (rara) Xerostomia
II nervo	Glaucoma, cataratta, retinopatia Neuropatia ottica Occlusione dell'a.centrale retinica Xeroftalmia
VIII nervo	Ipoacusia conduttiva (otite precoce) Ipoacusia sensoriale (tardiva) Neuropatia tardiva (da fibrosi)
Plessopatia brachiale	Acuta Ritardata precoce (rara) Ritardata tardiva (da fibrosi)
Plessopatia lombosacrale	Tardiva (da fibrosi)
Neuropatia del nervo sciatico	Tardiva (da fibrosi)

spesso una diffusa perdita dei normali piani di clivaggio dei tessuti della fossa sovraclaveare, compatibile sia con una fibrosi post-irradiazione, sia con una neoplasia infiltrante. In questi casi, può richiedersi un'esplorazione chirurgica ed un esame bioptico.

Depongono per una plessopatia da radiazioni l'assenza di dolore e l'esordio prossimale dell'ipostenia. Mancano terapie efficaci.

La plessopatia tardiva lombosacrale è assai più rara e si caratterizza per la comparsa di ipostenia ed ipoestesia più marcate nei segmenti distali di uno o entrambi gli arti inferiori. L'evoluzione è peggiorativa nel giro di alcuni anni. Anche in questo caso il dolore è abitualmente assente o assai modesto. Le difficoltà diagnostiche differenziali sono sovrapponibili a quelle descritte per la plessopatia brachiale.

È stata infine descritta una neuropatia isolata del nervo sciatico successiva a radioterapia intraoperatoria utilizzata per neoplasie pelviche.

Riferimenti bibliografici

Aston-Jones, G., Delfs, J. M., Druhan, J., et al. (1999). The bed nucleus of the stria terminalis. A target site for noradrenergic actions in opiate withdrawal. Ann N Y Acad Sci, 877, 486-498.

Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. Addiction, 106(5), 906-914.

Brust, J. C. (2002). Neurologic complications of substance abuse. J Acquir Immune Defic Syndr, 31 Suppl 2, S29-34.

Burd, L., Klug, M. G., Martsolf, J. T., et al. (2003). Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. Neurotoxicol Teratol, 25(6), 697-705.

Chick, J., & de Witte, P. (2009). Special issue on alcohol and brain damage. Alcohol Alcohol, 44(2), 105.

Climent, E., Pascual, M., Renau-Piqueras, J., et al. (2002). Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex: role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. J Neurosci Res, 68(2), 213-225.

Croissant, B., Diehl, A., Klein, O., et al. (2006). A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res, 30(4), 630-635.

Enevoldson, T. P. (2004). Recreational drugs and their neurological consequences. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75 Suppl 3, iii9-15.

Filley, C. M., Heaton, R. K., & Rosenberg, N. L. (1990). White matter dementia in chronic toluene abuse. Neurology, 40(3 Pt 1), 532-534.

Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? Addiction, 101(3), 348-361.

Haas, H. L., Sergeeva, O. A., & Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. Physiol Rev, 88(3), 1183-1241.

Harper, C., Dixon, G., Sheedy, D., et al. (2003). Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 27(6), 951-961.

Heit, C., Dong, H., Chen, Y., et al. (2013). The role of CYP2E1 in alcohol metabolism and sensitivity in the central nervous system. Subcell Biochem, 67, 235-247.

Jesse, S., Bråthen, G., Ferrara, M., et al. (2016). Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. Acta Neurol Scand, 00: 1–13. doi: 10.1111/ane.12671.

Korsakoff, S. S. (1890). Ob alkogol'nom paraliche. Westnick Psychiatrii, Moscow, 1887, volume 4. Über eine besondere Form psychiser Störung kombiniert mit multipler Neuritis. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin), 21, 669-704.

Manzo, G., De Gennaro, A., Cozzolino, A., et al. (2014). MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. Biomed Res Int, 2014, 503596.

Martinez-Lazcano, J. C., Gonzalez-Guevara, E., del Carmen Rubio, M., et al. (2013). The effects of ozone exposure and associated injury mechanisms on the central nervous system. Rev Neurosci, 24(3), 337-352.

McIntosh, C., & Chick, J. (2004). Alcohol and the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75 Suppl 3, iii16-21.

Mukherjee, S. (2013). Alcoholism and its effects on the central nervous system. Curr Neurovasc Res, 10(3), 256-262.

Ntais, C., Pakos, E., Kyzas, P., et al. (2005). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev(3), CD005063.

Oudin, A., Forsberg, B., Adolfsson, A. N., et al. (2015). Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. Environ Health Perspect, 124(3), 306-312.

Polycarpou, A., Papanikolaou, P., Ioannidis, J. P., et al. (2005). Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev(3), CD005064.

Power, M. C., Adar, S. D., Yanosky, J. D., et al. (2016). Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. Neurotoxicology, 56, 235-253.

Rusyn, I., & Bataller, R. (2013). Alcohol and toxicity. J Hepatol, 59(2), 387-388.

Sikela, J. M., Maclaren, E. J., Kim, Y., et al. (2006). DNA microarray and proteomic strategies for understanding alcohol action. Alcohol Clin Exp Res, 30(4), 700-708.

Tyagi, N., Gillespie, W., Vacek, J. C., et al. (2009). Activation of GABA-A receptor ameliorates homocysteine-induced MMP-9 activation by ERK pathway. J Cell Physiol, 220(1), 257-266.

Urban, K. R., & Gao, W. J. (2014). Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. Front Syst Neurosci, 8, 38.

Wernicke, C. (1881). Die acute, hämorrhagische Polioencephalitis superior (Vol. 22). Berlin: Fischer.

Testi di riferimento

Barile, F. A. (2010). Clinical toxicology (2 ed.). Boca Raton: CRC Press.

Brady, S. T., Siegel, G. J., Albers, R. W., et al. (2012). Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology (8th ed.). Amsterdam ; Boston: Elsevier/Academic Press.

Coombs, R. H. (2004). Handbook of addictive disorders: a practical guide to diagnosis and treatment. Hoboken, N.J.: Wiley.

Daroff, R. B., Fenichel, G. M., Jankovic, J., et al. (Eds.). (2012). Bradley's Neurology in Clinical Practice (6th ed.), Philadelphia: Butterworth-Heinemann.

de Andrade, A. G., Anthony, J. C., & Silveira, C. M. (Eds.). (2009). Alcohol and its consequences: dealing with multiple concepts, Barueri, SP: Editora Manole Ltda.

Derelanko, M. J., & Auletta, C. (2014). Handbook of toxicology (Third edition. ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Dobbs, M. R. (2009). Clinical neurotoxicology: syndromes, substances, environments. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.

DSM-5 APA Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.

Hayes, A. W., & Kruger, C. L. (2014). Hayes' principles and methods of toxicology (6 ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Jellinek, E. M. (1960). The disease concept of alcoholism. New Brunswick: Hillhouse Press.

Klaassen, C. D. (2013). Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons (8th ed.). New York: McGraw-Hill Education.

Luebke, R. W., House, R. V., & Kimber, I. (2007). Immunotoxicology and immunopharmacology (3rd ed.). Boca Raton: CRC Press.

Nordberg, G. (2007). Handbook on the toxicology of metals (3rd ed.). Amsterdam; Boston: Academic Press.

Patel, V., Chisholm, D., Dua, T., et al. (Eds.). (2015). Mental, Neurological, and Substance Use Disorders (3 ed.). D. T. Jamison, R. Nugent, H. Gelband, S. Horton, P. Jha, R. Laxminarayan & C. N. Mock, Disease control priorities, Washington: International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank.

Pichini, S., & Pacifici, R. (2014). Smart Drugs (3 ed.). Roma: De Vittoria srl.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill.

Sigel, A., Sigel, H., & Sigel, R. K. O. (2006). Neurodegenerative diseases and metal ions. Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ: Wiley.

Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (Eds.). (2016). Alcohol and the Nervous System (Vol. 125). M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab, Handb Clin Neurol, Amsterdam, New York: Elsevier.

Thomas, H., Hess, R., & Waechter, F. (1995). Toxicology of industrial compounds. London; Bristol, PA: Taylor & Francis.

Turkington, C., & Mitchell, D. R. (2010). The encyclopedia of poisons and antidotes (3rd ed.). New York: Facts On File.

Wexler, P. (2014). Encyclopedia of toxicology (3 ed.). Oxford: Elsevier.

WHO. (2014). Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization (whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599931_eng.pdf).

Yu, M.-H., Tsunoda, H., & Tsunoda, M. (2011). Environmental toxicology: biological and health effects of pollutants (3rd ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Capitolo 50

Neurologia e Medicina Interna

A. Primavera

Le malattie internistiche sistemiche o d'organo frequentemente comportano disturbi neurologici di vario tipo, che con modalità diverse possono dominare il quadro clinico iniziale o frequentemente complicarlo nel corso di un ricovero per altre patologie.

Il ricorso alla consulenza neurologica non può quindi essere desunto dal fatto che le affezioni neurologiche rappresentano il 15-30% di tutte le patologie mediche e motivano il 15-20% dei ricoveri ospedalieri, poiché sarebbe ampiamente sottostimato.

Le motivazioni per una valutazione neurologica specialistica possono variare sensibilmente da nazione a nazione, in rapporto al numero degli specialisti neurologi, neuropsichiatri infantili e neurochirurghi disponibili[1], al loro livello di sub-specializzazione ed alle eterogenee modalità di raccolta dei dati sulle richieste di consulenza in Reparti di Emergenza (DEA) o di ricovero ordinario, e non in ultimo, alla variabilità dell'età media fra Nazioni (che in Italia spostano l'ictus ai primi posti), tali da impedirne un'integrazione o paragoni che possano avere valore assoluto (MacDonald et al., 2000; Donaghy et al, 2001; Ali et al., 2010; Costelloe et al., 2011; Hansen et al., 2011).

Esiste inoltre una notevole disomogeneità fra le richieste di parere neurologico provenienti da differenti ambienti assistenziali (medicina di base, emergenze, rianimazione, reparti di ricovero, Day Hospital, etc.), senza contare i frequenti controlli ripetuti sullo stesso malato, che rendono particolarmente sottovalutato questo tipo di prestazione medica rispetto a quelle delle altre specialità.

Le cause più frequenti di ricorso al neurologo possono essere mediamente approssimate come segue:

- alterazioni della coscienza: crisi sincopali, crisi epilettiche/stato di male, crisi confusionali, coma;
- patologia cerebrovascolare: TIA, ictus ischemico ed emorragico;
- cefalea, vertigine ed altri disturbi disfunzionali, come l'amnesia globale transitoria;
- traumi cranio-spinali e sintomatologia post-concussiva;
- disturbi cognitivo-comportamentali: deterioramento mentale ingravescente, intossicazioni, encefalopatie dismetaboliche;
- disturbi neuroperiferici/neuromuscolari e patologia dolorosa rachidea;
- aggravamento acuto di patologie neurologiche preesistenti;
- infezioni e patologie infiammatorie acute del sistema nervoso: meningiti, encefaliti, etc.

La consulenza neurologica può avere valenze direttamente diagnostiche o di orientamento sulle indagini paracliniche da effettuare (o non effettuare) e di valutazione di quelle disponibili, ma spesso è richiesta per instaurare, modificare o controllare un trattamento terapeutico, dimostrando un ruolo di fondamentale importanza nel migliorare significativamente la gestione diagnostico-terapeutica in un'alta percentuale di ricoverati (64%, Primavera et al., 1998; 69%, Costelloe et al., 2011). Verranno di seguito descritte le principali complicanze neurologiche delle malattie internistiche.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Embolizzazione di origine cardiaca

Un terzo di tutti gli ictus ischemici riconosce una patogenesi cardioembolica. La formazione di trombi e la liberazione di emboli cardiogeni sono favoriti da aritmie e da alterazioni strutturali delle valvole. I principali

[1] In Italia il rapporto fra neurologi/abitanti è fra i più alti (in media 1:20.000, con picco in Liguria di 1:17.880), riducendosi negli USA (1:23.000) e soprattutto nel Regno Unito (1:98.000) ed Irlanda (1:190.000).

fattori di rischio per l'embolia cardiogena sono elencati in Tab 1.

Tabella 1. Cause cardio-emboligene

Fibrillazione atriale
Trombi intra-atriali
Pervietà settali (del forame ovale)
Mixoma atriale
Stenosi mitralica
Prolasso della valvola mitrale
Calcificazioni dell'*anulus* della mitrale
Protesi valvolari
Endocarditi infettive
Endocarditi non batteriche
Infarto miocardico recente
Zone miocardiche ipocinetiche
Scompenso cardiaco congestizio

La disponibilità di alcune tecniche di indagine quali l'ecocardiogramma transesofageo e il doppler transcranico ha potenziato le capacità diagnostiche nell'ambito delle relazioni tra cuore e danno cerebrovascolare.

La fibrillazione atriale non valvolare è associata a un rischio 5 volte maggiore di ictus, che aumenta significativamente nei soggetti di età superiore ai 65 anni, con ipertensione arteriosa, diabete, pregressi eventi cerebrovascolari ischemici ed evidenza ecocardiografica di ingrandimento dell'atrio sinistro o disfunzione ventricolare. Il trattamento con anticoagulanti orali è in grado di ridurre del 68% il rischio di ictus nei soggetti con età < 75 anni.

Il rischio di embolia cerebrale aumenta di 17 volte quando una patologia della valvola mitrale si associa a fibrillazione atriale, specie a carattere parossistico. Il prolasso della valvola mitrale si associa a un rischio di embolia cerebrale relativamente basso, e la terapia a lungo termine con anticoagulanti orali è raccomandata solo dopo precedenti episodi embolici o in caso di fibrillazione atriale.

L'infarto miocardico, specie se apicale, anterolaterale ed esteso, si associa a un elevato rischio di embolia cerebrale. Il rischio è maggiore nella prima settimana, rimanendo tuttavia elevato nei due mesi successivi.

I soggetti a maggior rischio sono quelli con pregresso scompenso cardiocongestizio e residua ipocinesia ventricolare, oltre al rischio di embolizzazione, vi è anche quello di un'ipoperfusione cerebrale cronica con compromissione potenzialmente reversibile delle funzioni cognitive.

Non è stato ancora chiarito se gli anti-ipertensivi, specie gli ACE-inibitori (*Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors*), siano capaci di aumentare il flusso ematico cerebrale nei casi con scompenso cardiaco.

Nei soggetti con pregresso evento cerebrovascolare che presentano una pervietà del forame ovale associata ad aneurisma del setto interatriale il rischio di recidiva cardioembolica aumenta e richiede un trattamento riparativo per via intravascolare oltre a quello con antiaggreganti piastrinici.

Arresto cardiaco

Al cervello affluisce circa il 15% della gittata cardiaca. La fibrillazione ventricolare o l'asistolia, in relazione alla loro durata, possono causare un danno cerebrale anossico-ischemico irreversibile. La patogenesi del danno cerebrale è legata verosimilmente all'accumulo intracellulare di calcio, all'aumento delle concentrazioni extracellulari di glutammato/aspartato e radicali liberi. La neocorteccia è la struttura cerebrale più sensibile al danno ipossico.

L'anossia completa da arresto cardiaco di breve durata (decine di secondi) causa solo sincope, ma dopo 3-5 minuti si profila il rischio di un coma post-anossico da danno cortico-sottocorticale diffuso, che può limitarsi a ad un'encefalopatia demielinizzante acuta responsabile di gravi esiti deficitari cognitivo-comportamentali, miclono post-anossico e crisi epilettiche, o evolvere nel giro di 7-10 giorni in una gravissima cortico-malacia diffusa e coma profondo, incompatibile con la sopravvivenza.

La compromissione del midollo spinale è più rara e generalmente interessa i territori caudali rispetto a T5.

La prognosi generalmente dipende dall'età, dalla durata dell'arresto cardiaco e dal tempo trascorso prima dell'attuazione delle manovre di rianimazione cardiopolmonare e di defibrillazione ventricolare.

Alcuni segni neurologici quali l'assenza di riflessi troncali nelle prime 24 ore rivestono un significato prognostico altamente sfavorevole.

Angio-coronaroplastica

Comporta un certo rischio di complicazioni neurologiche per embolia, anossia, ipotensione e lesione di nervi di nervi periferici.

La coronarografia può comportare nell'1% circa dei casi un'embolia cerebrale, per motivi inspiegati più frequente nel circolo posteriore, talora con esito in turbe visive.

Il cateterismo cardiaco per via transbrachiale (omerale) può determinare lesioni del nervo mediano dirette o da compressione da parte di ematomi o pseudoaneurismi dell'arteria brachiale.

Analogamente, Il cateterismo percutaneo per via inguinale transfemorale comporta un certo rischio di lacerazioni del nervo femorale, o compressioni da parte di ematomi retroperitoneali che comprimono il plesso lombare.

Molto più rare sono le occlusioni trombotiche acute post-operatorie dell'arteria femorale superficiale o comune, seguite da neuropatia ichemica degli arti inferiori.

Interventi cardiochirurgici

Comportano un certo rischio di infarti cerebrali o di encefalopatie da embolia o ipoperfusione cerebrale.

L'embolia settica è complicanza non rara degli interventi cardiochirurgici (1%) e si associa ad un elevato rischio di mortalità (30%). Gli interventi di bypass coronarico sono complicati da ischemia cerebrale nel 5% dei casi, in relazione a meccanismi embolici o di ipoperfusione cerebrale. Crisi epilettiche precoci nell'immediato periodo postoperatorio sono generalmente causate da ischemia focale o generalizzata, disturbi metabolici o elettrolitici. Lesioni dei nervi periferici (soprattutto del tronco inferiore del plesso brachiale, del nervo frenico e del ricorrente) possono derivare da manovre chirurgiche di trazione-compressione.

L'utilizzo della circolazione extracorporea non è esente da rischi quali l'embolizzazione di materiale gassoso o particelle di grasso non filtrate; inadeguata perfusione cerebrale; aritmie cardiache nella fase di post-perfusione; iperossigenazione; emorragie da anticoagulanti, deplezione di fibrinogeno o di piastrine; occlusione della vena cava da malposizionamento del catetere, ed infine da contaminazione batterica.

Effetti avversi di farmaci cardioattivi

Tra gli agenti antiaritmici, l'amiodarone può causare tremore, polineuropatia sensitivo-motoria, miopatia, atassia ed ipertensione intracranica idiopatica. La procainamide può precipitare una miastenia gravis subclinica o un lupus eritematoso sistemico. La lidocaina esercita un effetto ambivalente: a basse dosi anticonvulsivante nello stato di male epilettico (2-3 mg/kg i.v.), mentre a dosi più alte può causare crisi epilettiche, tremore, parestesie e stati confusionali. Complicanze neurologiche emorragiche o anche ischemiche sono riportate nel trattamento trombolitico dell'infarto miocardico, senza peraltro aumentare l'incidenza di eventi cerebrovascolari fatali.

Endocardite infettiva

L'endocardite infettiva si sviluppa soprattutto in soggetti con preesistente patologia valvolare reumatica, malformazioni valvolari congenite, o storia di sostanze di abuso i.v. Gli agenti patogeni più comunemente in causa sono in ordine di frequenza lo *Streptococcus viridans/haemoliticus*, lo *Staphylococcus aureus*, la *Candida albicans* o la *Leptospira*.

L'incidenza delle complicanze neurologiche dell'endocardite settica è elevata (35%), i quadri più comuni sono costituiti dall'ictus cardioembolico o emorragico (da rottura di aneurisma micotico) e dalle meningiti/ascessi cerebrali. Gli aneurismi micotici possono rimanere clinicamente silenti e talora risolversi con terapia antibiotica. L'emorragia intracranica da rottura di un aneurisma micotico può essere il primo segno di una cardiopatia emboligena sottostante; se l'embolizzazione di materiale settico è multipla, si può osservare una encefalopatia diffusa caratterizzata da stato confusionale, cefalea, segni meningei. In questi casi la terapia antibiotica sistemica è d'obbligo.

Infarto del miocardio

Le complicanze neurologiche legate all'infarto del miocardio sono rappresentate dall'embolismo, dalla sindrome spalla-mano e dall'ipoperfusione cerebrale secondaria alla riduzione della gittata cardiaca ed all'ipotensione (PA sistolica < 70-80 mmHg) con comparsa nell'8-20% dei casi di alterazioni della coscienza o sincopi.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa cronica non trattata comporta un aumentato rischio di danno dei vasi arteriosi cerebrali di medio-piccolo calibro e di rottura di eventuali malformazioni artero-venose o aneurismi sacculari preesistenti.

Esiste tuttavia anche la possibilità d'insorgenza di un'encefalopatia ipertensiva acuta, e al contrario, di un quadro di ipoperfusione cerebrale, focale o generalizzata, per eccesso di terapia anti-ipertensiva.

Encefalopatia ipertensiva – È una temibile complicanza acuta o subacuta dell'ipertensione arteriosa grave scarsamente responsiva alla terapia, poiché è accompagnata da un grave vasospasmo che può tradursi in arteriolite necrotizzante, endoarterite proliferativa ed edema con sofferenza multiorganica, in particolare dei reni, del SNC, del miocardio e della retina.

Si presenta con intensa cefalea diffusa subcontinua, spesso con parossismi pulsanti, papilledema con riduzione dell'acuità visiva fino alla perdita completa della visione, deficit neurologici focali o multifocali, crisi epilettiche spesso subentranti ed alterazioni dello stato di coscienza fino al coma. Non esiste un valore sogliare della PA al di sopra del quale l'encefalopatia si manifesta, variando in rapporto ai valori abituali del singolo individuo.

Leucoencefalopatia posteriore reversibile – È una sindrome clinica e neuroradiologica in parte sovrapponibile all'encefalopatia ipertensiva, che può insorgere sia in concomitanza di un'ipertensione arteriosa grave, sia di un'insufficienza renale cronica, di un'eclampsia ed in molte altre condizioni, quali ad es. emotrasfusioni, IVIG, terapie con cisplatino, eritropoietina, immunosoppressori, etc. (Hinchey et al., 1996; Primavera et al., 2001; Bandettini di Poggio et al., 2010; Albano et al., 2011).

MALATTIE E DISFUNZIONI POLMONARI

Encefalopatia respiratoria

L'insufficienza respiratoria cronica o acuta può causare - indipendentemente dalla malattia di base (bronchite cronica, silicosi, enfisema) - la comparsa di un'encefalopatia respiratoria, la cui gravità dipende dalla rapidità d'insorgenza, dalla durata e dalla gravità del disturbo respiratorio.

Nelle forme acute l'ipossia e l'ipercapnia causano alterazioni dell'equilibrio acido/base con aumento della viscosità ematica, che si traducono in una marcata vasodilatazione cerebrale con iperemia ed ipertensione intracranica, cefalea, alterazioni dello stato di coscienza di vario grado, tremore posturale, mioclonie, iperreflessia profonda e talora papilledema bilaterale.

La sintomatologia neurologica può regredire con la normalizzazione della ventilazione polmonare, talora ottenibile solo mediante respirazione assistita, anche se una troppo rapida correzione dell'ipercapnia può determinare crisi epilettiche e disturbi della coscienza verosimilmente su base ischemica (Posner e Plum, 2007; Young e Wijdicks, 2008). L'insufficienza respiratoria cronica è caratterizzata da cefalea, specie notturna o al risveglio, sonnolenza diurna e disturbi della memoria a breve termine. La somministrazione di ossigeno è indicata in presenza di una persistente ipossiemia (PaO_2<55 mmHg, saturazione di ossigeno <88%), nel tentativo di raggiungere una saturazione superiore al 90%.

La necessità della somministrazione continua deve essere monitorata con l'emogasanalisi, in quanto l'ipossia spesso costituisce l'unico stimolo respiratorio valido.

Somministrato in modo adeguato, l'ossigeno migliora la qualità della vita, le funzioni neuropsicologiche e riduce la pressione arteriosa polmonare.

Nell'insufficienza respiratoria cronica si può elettrofisiologicamente documentare anche la presenza di una modesta sofferenza neuroperiferica, clinicamente manifesta solo nel 20% dei casi ed a significato prognostico incerto.

Nei ricoverati in reparti di terapia intensiva e sottoposti a ventilazione meccanica e curarizzazione per lo stato di male asmatico, la somministrazione di corticosteroidi può determinare una grave ma reversibile miopatia con ispessimento dei filamenti di miosina, in cui la sepsi rappresenta un ulteriore fattore predisponente.

Sindrome da alta quota

Al di sopra dei 3.500 metri di altitudine la pressione barometrica determina modificazioni ventilatorie conseguenti alla riduzione della pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata. La sindrome da alta quota è quindi legata principalmente all'ipossiemia e si manifesta con cefalea, astenia, anoressia, disturbi del sonno. La sintomatologia peggiora con lo sforzo fisico e in relazione all'altezza: al di sopra dei 5.500 metri, possono insorgere alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, atassia, deficit focali, edema polmonare e cerebrale con papilledema ed emorragie retiniche. Se l'ipossia persiste, si può instaurare una depressione riflessa della funzione cardiaca con ipoperfusione cerebrale. La rachicentesi dimostra la presenza di un'ipertensione liquorale con pleiocitosi e talora xantocromia liquorale.

Sul piano neuropatologico si osservano edema cerebrale diffuso con aree di sofferenza focale caratterizzate da danno capillare e trombi piastrinici. L'acetazolamide può essere usata a scopo preventivo, ma il rimedio fondamentale è l'inalazione di ossigeno, oltre al riposo, l'adeguata idratazione e la discesa a quote inferiori.

Un'encefalopatia respiratoria acuta di grado variabile, associata a segni neurologici focali o diffusi ed a porpora, contraddistingue l'embolia grassosa da fratture pelvico-femorali: ciò spiega la necessità di una RM encefalica in fase di emergenza.

Sindrome da iperventilazione

L'Iperventilazione è una risposta respiratoria comune a una moltitudine di differenti patologie acute o croniche sistemiche o d'organo non neurologiche anche molto gravi o d'emergenza e indipendenti dall'età, ma può anche essere il sintomo più appariscente di un problema di interesse neurologico o psichiatrico, considerando la necessità di diagnosi differenzale verso sincopi, epilessia e disturbo da attacco di panico spesso coesistente, ma non necessariamente associato.

Pur in mancanza di Linee Guida internazionali, la "sindrome da iperventilazione" (HVS) esclude ogni altra patologia in atto (da ricercare tassativamente), ed è un disturbo puramente disfunzionale episodico ricorrente definibile in base alla rilevanza complessiva di una costellazione di sintomi associati, espressa da un punteggio >23 su 64 relativo alla rispettiva frequenza (mai=0; raramente= 1; talvolta= 2; spesso= 3; molto spesso= 4).

Tali sintomi dipendono da: 1) ipocapnia da alcalosi respiratoria con normo-ossigenazione (PAO_2>94%) e vasocostrizione cerebrale; 2) riduzione della calcemia ionizzata; 3) ipereccitabilità centrale e neuroperiferica (v. 1° Vol., Cap. 10 Indagini neurofisiologiche elettrodiagnostiche, Elettromiografia), causa delle manifestazioni "spasmofiliche" o "criptotetaniche" periferiche.

La respirazione diaframmatica (addominale profonda) è spesso risolutiva, mentre quella nel sacchetto di carta è deprecata. La prevenzione della HVS si basa principalmente sull'uso di BDZ, SSRI, correzione delle disionie (Ca^{2+}, Mg^{2+}) e sull'approccio cognitivo.

Tabella 2. Questionario di Nijmegen per la diagnosi di sindrome da iperventilazione.

Tensione	Formicolio alle dita
Sensazioni di ansia	Freddo alle mani o ai piedi
Costrizione toracica	Spasmi dita o avambraccio
Respiro più veloce o profondo	Visione annebbiata
Respiro corto	Sensazioni vertiginose
Incapacità di respiro profondo	Sensazioni di confusione
Dolore toracico	Gonfiore allo stomaco
Palpitazioni	
Sensibilità: 91%; Specificità: 95% (van Dixhoorn et al., 1985).	

ENCEFALOPATIA EPATICA E ALTRE MALATTIE GASTROINTESTINALI

Disturbi neurologici si possono osservare sia in corso di malattie epatiche che gastroenteriche, in relazione ad alterazioni tossico-dismetaboliche o a disordini metabolico-carenziali, questi ultimi diventati molto più rari dopo il crollo delle gastrectomie per ulcera peptica avvenuto dopo la l'identificazione delle sue cause infettive e la disponibilità di terapie risolutive, ma ancora presenti come complicanze di diete fortemente ipocaloriche o di bypass gastro-intestinali per obesità grave.

Encefalopatia epatica

Definisce un quadro disfunzionale cerebrale reversibile che insorge quale complicanza di un'insufficienza epatica acuta, subacuta o cronica. La forma subclinica insorge nell'insufficienza epatica cronica manifestandosi con alterazioni cognitive documentabili ai test psicometrici o elettrofisiologici (potenziali evocati) senza altri evidenti deficit neurologici, mentre la sua usuale forma manifesta insorge in genere acutamente in presenza di *shunt* porto-sistemici, anche in assenza di segni di una vera e propria insufficienza epatocellulare, a seguito di emorragie gastrointestinali, eccessivo introito proteico, diarrea, vomito, ipossia, infezioni, anestesia generale e grave stipsi. In generale, tutti i fattori che incrementano lo shunt porto-sistemico (tra cui quelli chirurgici per via transgiugulare) o causano danno epatocellulare possono precipitare l'encefalopatia.

Eziopatogenesi – I principali fattori causali sono rappresentati dall'accumulo in circolo di sostanze incompletamente metabolizzate o detossificate, la carenza di aminoacidi normalmente prodotti dal fegato ed il passaggio diretto nella circolazione sistemica di sostanze provenienti dall'intestino, quali mercaptani, acidi grassi, fenoli e falsi neurotrasmettitori come l'octopamina sintetizzati da batteri intestinali, e per lo squilibrio fra aminoacidi aromatici ed a catena ramificata.

Il ruolo più importante, comunque, è attribuibile all'iperammoniemia causata da un'insufficiente detossificazione epatica dell'ammoniaca prodotta dall'attività batterica intestinale. L'aumento dell'NH_4^+ nel SNC produce sia un'inibizione della trasmissione sinaptica $GABA_A$-mediata, con comparsa di agitazione psicomotoria, subeuforia, tremore ed eventuali crisi epilettiche, sia un'aumentata sintesi astrocitaria di glutamina, la cui azione osmotica comporta edema cerebrale intracellulare ed ipertensione intracranica.

Neuropatologia – È caratterizzata da una gliosi diffusa, più evidente nei nuclei della base, nel talamo, nel nucleo dentato del cervelletto e nel nucleo rosso, con aumentata espressione ed attività degli enzimi astrocitari glutammico deidrogenasi e glutamina sintetasi.

Sintomatologia – Si manifesta con disturbi cognitivo-comportamentali seguiti da alterazioni dello stato di coscienza secondo una progressione in quattro successivi stadi:

- Stadio 1: disturbi attentivo-mnesici, apatia, irritabilità e labilità emotiva con alterazioni del ritmo sonno-veglia.
- Stadio 2 sonnolenza, saltuari episodi di confusione mentale ed incontinenza sfinterica.
- Stadio 3 confusione mentale costante associata ad amnesia grave e sopore.
- Stadio 4 coma di varia gravità, con o senza reattività alla stimolazione algica.

Nelle fasi iniziali si possono osservare ipertonia, iperreflessia profonda con segno di Babinski bilaterale, paratonia, atassia cerebellare, disartria e segni extrapiramidali quali ipomimia-ipocinesia, rigidità, tremore e discinesie.

Un segno tipico e precoce è l'*asterixis*, evidenziabile nei segmenti distali degli arti superiori protesi, specie alle mani, come movimenti alternati flesso-estensori involontari riferibili a mioclono negativo degli estensori ("*liver flap*").

L'*asterixis* scompare durante il sonno o nel riposo ed è un segno caratteristico, ma non patognomonico dell'insufficienza epatica, poiché si manifesta anche in corso d'ipossia, ipercapnia ed uremia.

Nei soggetti con danno epatico cronico è stata segnalata anche una compromissione neuroperiferica prevalentemente sensitivo-autonomica, correlata alla gravità del disturbo epatico (Chaudhry et al., 1999).

Indagini paracliniche – Fra i parametri bioumorali, l'ammoniemia non è necessariamente molto elevata e i valori correlano scarsamente con la gravità del quadro clinico, mentre l'esame liquorale è controindicato per la coesistente coagulopatia, e comunque in presenza di ipertensione intracranica.

Le neuroimmagini sono poco indicative. La RM in T1 può dimostrare un'iperintensità del globo pallido, della sostanza nera e del nucleo dentato, ascrivibile a depositi di manganese. Tali alterazioni, tuttavia, sono state

descritte anche nei malati cirrotici in assenza di segni o sintomi di encefalopatia epatica.

I test psicometrici possono essere utilizzati nel soggetto epatopatico per valutare la presenza di segni subclinici di encefalopatia, in modo da intervenire terapeuticamente senza ritardo.

L'EEG dimostra alterazioni diffuse generalmente aspecifiche, sotto forma di progressivi e simmetrici rallentamenti con aumento di ampiezza dell'attività elettrica cerebrale. La comparsa di onde trifasiche è particolarmente suggestiva per l'esistenza di un'encefalopatia epatica, ma non è necessariamente costante e specifica, essendo stata descritta anche in altre encefalopatie metaboliche.

Diagnosi – S'avvale della storia clinica e dei reperti paraclinici, che devono comprendere la glicemia, l'emogasanalisi arteriosa ed i test di funzionalità renale per escludere altre cause di encefalopatia.

Terapia – È quella della malattia epatica, e comporta la riduzione dell'apporto di sostanze azotate e della loro produzione intestinale, favorendo l'evacuazione con lattulosio ed eventualmente ricorrendo ad antibioterapia con neomicina/bacitracina p.o.

Insufficienza epatica fulminante

Si tratta di casi d'insufficienza epatica in cui l'encefalopatia si instaura entro 7 giorni nella forma iperacuta, tra 8 e 28 giorni nella forma acuta e tra 1 e 3 mesi nella forma subacuta. Le cause più frequenti sono le infezioni da virus epatotropi, soprattutto HBV, spesso in co-infezione con HDV. Anche i virus non epatotropi (HSV, VZV, EBV, CMV) possono essere responsabili, soprattutto nel soggetto immunocompromesso.

Altre cause sono rappresentate da farmaci (paracetamolo, alotano, FANS), tossici (*ecstasy*) e *Amanita phalloides*. Le cause vascolari sono rare. La diagnosi s'avvale dei dati anamnestico-clinici e dei reperti bioumorali, emo-urinocolture ed emogasanalisi incluse.

Patogenesi – È multifattoriale e solo parzialmente conosciuta. Nell'80% dei casi è presente un edema cerebrale misto prevalentemente intra-astrocitario, prodotto da un'iperosmolarità intracellulare da aumentata conversione del glutammato in glutammina per eccesso di NH_4^+ non adeguatamente controbilanciata dalla concentrazione di mio-inositolo.

L'edema causa a sua volta ischemia microcircolatoria con sofferenza endoteliale e riduzione di flusso, peraltro inferiore alla riduzione del consumo metabolico (disaccoppiamento flusso-metabolismo), con perdita dell'autoregolazione nelle fasi avanzate.

Il rigonfiamento astrocitario diffuso si traduce gradualmente in un'ipertensione intracranica che tende a peggiorare non solo la microcircolazione cerebrale ma anche gli scambi neuroni-glia, e richiede perciò un monitoraggio continuo attraverso metodi indiretti non invasivi, quali il doppler transcranico o la saturazione di O_2 nel sangue prelevato dal bulbo giugulare.

Terapia – Il trattamento del danno epatico prevede misure specifiche a seconda dell'eziologia: N-acetilcisteina p.o. e glutatione ridotto i.v. nel caso di intossicazione da paracetamolo, acyclovir nelle infezioni da HSV, e sull'emodialisi. La terapia dell'ipertensione intracranica si basa sui diuretici osmotici (furosemide), riservando il mannitolo ai casi in cui è possibile monitorare la pressione intracranica.

Per favorire la diuresi ed evitare l'ipoperfusione renale è utile la somministrazione di dopamina 2-4 µg/Kg in infusione lenta goccia-goccia sotto diretto controllo medico, e per ridurre la produzione intestinale di ammonio, l'uso di neomicina/bacitracina p.o.

La prognosi, infausta nella maggioranza dei casi (60-80%), può essere sensibilmente modificata dal trapianto di fegato. I criteri decisivi comprendono numerosi fattori, quali l'età, l'eziologia, il tempo trascorso dall'insorgenza dell'ittero, dell'encefalopatia e della loro gravità, il tempo di protrombina, ed i livelli di bilirubina e di fattore V. La sopravvivenza raggiunge il 36% nei trapiantati con forma iperacuta, il 7% nella forma acuta ed il 14% nelle forme subacute.

Degenerazione epatocerebrale cronica non Wilsoniana

Rappresenta la conseguenza di un'esposizione prolungata a tossine metaboliche che causano un'encefalopatia simile a quella della malattia di Wilson, ed è caratterizzata da iperammoniemia con gravi alterazioni dello stato di coscienza fino al coma.

Le manifestazioni cliniche sono polimorfe e comprendono deterioramento mentale, disartria, atassia cerebellare, coreoatetosi, tremore posturale, rigidità. Le indagini neuropatologiche dimostrano, oltre a un'astrocitosi simile a quella descritta nell'encefalopatia epatica, una degenerazione polimicrocavitaria degli strati profondi della corteccia cerebrale (V-VI), della sostanza bianca sottostante, dei gangli della base e del cervelletto. La presenza di alterazioni strutturali encefaliche non controindica il trapianto epatico, essendo stato descritto un completo recupero dopo tale intervento (Stracciari et al., 2001).

Morbo di Wilson

È una malattia rara causata da un accumulo di rame a livello epatico, encefalico, renale, corneale ed osseo per difetto dalla sua escrezione biliare (v. 2° Vol., Cap. 36 Malattie del sistema extrapiramidale).

Spesso esordisce in età infanto-giovanile con disturbi digestivi, epatomegalia ed aumento persistente delle transaminasi che possono precedere di mesi o anche

anni il quadro neurologico. In questi casi, per giungere rapidamente alla diagnosi è indispensabile valutare la cupremia, la cerulopasminemia e la cupruria dopo carico orale di chelanti del rame.

Sindrome di Reye

È una rara e grave malattia infanto-giovanile che insorge in soggetti predisposti in seguito all'assunzione di acido acetilsalicilico o salicilati per comuni malattie febbrili di tipo influenzale.

Si manifesta con nausea, vomito, confusione, convulsioni e coma, marcata epatomegalia e segni di grave danno epatico acuto (ipoglicemia, iperammoniemia, forte aumento delle transaminasi epatiche e prolungamento del tempo di protrombina).

La terapia si basa sulla sospensione di ogni salicilico e FANS e su infusione di glutatione ridotto.

Malattia di Whipple

È una rarissima e grave malattia sistemica che insorge in età medio-avanzata con netta prevalenza maschile (M:F= 8-9:1) e clinicamente si manifesta con un'enteropatia che interessa soprattutto l'intestino tenue associata ad un coinvolgimento di altri apparati e sistemi (linfonodale, articolare, cardiovascolare, polmonare, cutaneo, nervoso).

La genesi della malattia, descritta da Whipple nel 1907, è rimasta sfuggente per più di mezzo secolo, fino all'identificazione dell'agente infettivo causale, l'attinomicete *Tropheryma whipplei*, corto batterio bastoncelliforme Gram+ e Zhiel-Nielsen– contenuto all'interno di tipici macrofagi "schiumosi" contenenti granuli PAS+ (*Periodic Acid-Schiff*), presenti in abbondante quantità nella lamina propria della mucosa intestinale e nei relativi linfonodi.

I meccanismi dell'infezione, per certi aspetti simile a quelle micobatteriche (TBC aviaria), ed il perché l'incidenza della malattia sia così bassa (>1:1.000.000) e si manifesti preferenzialmente negli agricoltori ed allevatori, suggeriscono sia una maggior probabilità di contatto con l'agente patogeno, sia una particolare propensione ad acquisire l'infezione da parte di portatori esprimenti del gruppo HLA-B27 e con riduzione dei linfociti Th1 e CD11b, capaci di attivare la lisi intracellulare dei batteri fagocitati dai macrofagi.

Sintomatologia – La malattia esordisce con: 1) una sindrome da malassorbimento caratterizzata da cachessia, steatorrea, diarrea, distensione addominale, segni carenziali multipli (emeralopia da carenza di vit. A; glossite, cheilite angolare, gengivite, emorragie da carenza di vit. C e/o ferro; tetania ipocalcemica da carenza di calcio); 2) artropatie diffuse ad evoluzione cronica non deformante; 3) linfoadenopatie diffuse; 4) fotodermatite con iperpigmentazione e cheratosi della cute esposta.

Nel 6-43% dei casi si associano manifestazioni neurologiche rilevanti di tipo encefalitico e meningoencefalitico e con incidenza aumentata nei soggetti affetti da AIDS, in ordine di frequenza costituite da: 1) deterioramento cognitivo ad insorgenza relativamente rapida (61%); 2) segni di sofferenza piramidale (44%); 3) movimenti involontari patologici (39%: mioclonie/mioritmie oculo-masticatorie, movimenti di tipo coreiforme); 4) disturbi extrapiramidali (33%); 5) ipersonnia, delirium, coma, stato di male epilettico (17%); 6) oftalmoplegia con o senza paralisi sopranucleare progressiva (17%); 7) atassia cerebellare (11%).

Diagnosi – Poiché la prognosi della malattia di Whipple non trattata prevede un esito infausto nel 100% dei casi entro 1 anno dal suo esordio, è essenziale giungere rapidamente alla diagnosi, che si basa: 1) sul reperto bioptico intestinale di un tappeto di macrofagi schiumosi PAS+, riscontrabili anche nel parenchima cerebrale e nel liquor nell'ambito di una pleiocitosi linfocitaria con iperproteinorrachia; 2) sull'identificazione immunoistochimica del batterio; 3) sull'identificazione PCR del DNA del *Tropheryma whipplei* sui campioni intestinali e sul liquor, anche prima dell'insorgenza dei disturbi neurologici.

La RM dimostra lesioni singole o multifocali encefaliche, meno frequentemente anche midollari.

L'esame liquorale è richiesto prima di iniziare un trattamento antibiotico, anche ai fini di una diagnosi differenziale verso altre patologie del SNC (vasculiti, sarcoidosi, linfomi, infezioni in corso di AIDS, etc.).

Terapia – Prevede un primo trattamento iniziale con ceftriaxone i.v. per almeno 2-4 settimane, ed un secondo protratto per almeno 1-2 anni con altri antibiotici capaci di penetrare nel SNC attraverso la barriera ematoencefalica (in ordine di permeabilità: sulfametroprim+cotrimossazolo, cloramfenicolo, penicillina G, amoxicillina o cefalosporine di 3° generazione).

Se è coinvolto il SNC è consigliata l'aggiunta di doxiciclina (a largo spettro) e idrossiclorochina (antimalarico).

Nel caso non infrequente di recidive (40%), la terapia antbiotica dev'essere ripresa per altri 1-2 anni. L'evoluzione o l'arresto della malattia, comunque, va sempre controllata mediante test PCR.

Malattia celiaca

È una malattia autoimmune caratterizzata da lesioni infiammatorie-infiltrative della mucosa del tenue e da progressiva atrofia dei villi intestinali con comparsa di malassorbimento, causata da anticorpi antigliadina ed anti-endomisio. Pur essendo molto frequente (incidenza 1:150), rimane asintomatica e non diagnosticata nell'85% dei soggetti, mentre nel rimanente 15% solo il 60% risulta diagnosticato.

Può assumere l'aspetto di *forma maggiore* in presenza dei sintomi tipici di un grave malassorbimento, quali diarrea, steatorrea e marcato calo ponderale, di *forma minore* in caso di sintomi minori ed extraintestinali (anemia, osteoporosi, lesioni cutanee tipiche, infertilità, aborti spontanei, etc.), o di *forma silente* nei soggetti asintomatici. Inoltre, numerose malattie sono associate alla malattia celiaca

Le manifestazioni neurologiche in corso di celiachia comprendono crisi epilettiche (25%), mioclono, calcificazioni occipitali, atassia, oftalmoplegia internucleare, demenza, neuropatie periferiche assonali o demielinizzanti, ed eccezionalmente, anche quadri simili alla forma comune della sclerosi laterale amiotrofica.

La patogenesi verosimilmente non è solo di origine autoimmune, ma anche multicarenziale vitaminica (complesso B, acido folico, vitamina E).

La maggior parte dei disturbi neurologici risente scarsamente della dieta priva di glutine tranne le neuropatie periferiche, che tendono a regredire nel tempo.

Encefalopatia pancreatica

Un'encefalopatia è stata descritta in corso di pancreatite acuta. Data l'aspecificità dei sintomi, è necessario escludere altre cause metaboliche.

NEFROPATIE

L'insufficienza renale comporta complicanze del sistema nervoso centrale e dell'apparato neuromuscolare. La dialisi e i trapianti renali, pur permettendo una migliore qualità della vita ed una prolungata sopravvivenza, sono frequentemente associati a manifestazioni neurologiche.

Encefalopatia uremica

Si manifesta con disturbi cognitivo-comportamentali e dello stato di coscienza che s'aggravano più rapidamente nell'insufficienza renale acuta, inizialmente costituiti da turbe mnesiche, depressione, inversione del ciclo sonno-veglia, e successivamente da confusionale mentale, allucinazioni visive, stupor.

Spesso coesistono paratonia, iperreflessia profonda, mioclonie multifocali, asterixis, fascicolazioni e segni meningei e crisi epilettiche, talora favorite da una concomitante antibioterapia i.v. I segni focali sono poco frequenti e possono essere presenti in modo transitorio.

Nelle forme acute l'EEG dimostra alterazioni diffuse più marcate a livello frontale, e nelle forme croniche attività lente delta e theta diffuse correlate all'entità della creatininemia. Complessi punta-onda, in assenza di manifestazioni cliniche, sono stati riportati in oltre il 14% dei soggetti con insufficienza renale cronica.

Le neuroimmagini possono servire per escludere altre cause di sofferenza focale (ematomi) o di deterioramento mentale (idrocefalo).

Sebbene la fisiopatologia dell'encefalopatia uremica resti ancora da definire, è stato dimostrato un ridotto metabolismo cerebrale associato ad un minore consumo di ossigeno verosimilmente per un'alterazione neurotrasmettitoriale. È stato inoltre considerato l'effetto neurotossico del paratormone e dell'alluminio.

Neuropatia uremica

Una neuropatia prevalentemente assonale sensitivo-motoria agli arti inferiori è piuttosto frequente negli adulti con insufficienza renale cronica, specie di sesso maschile.

Si manifesta dopo l'inizio della dialisi con una "sindrome dei piedi brucianti" o una "sindrome delle gambe senza riposo" a carattere persistente, talora associata a turbe disautonomiche (ipotensione ortostatica, turbe gastrointestinali, disfunzione erettile).

La neuropatia è stata attribuita all'accumulo di sostanze neurotossiche, anche se mancano strette correlazioni fra la sua gravità ed i livelli plasmatici e tissutali delle sostanze potenzialmente coinvolte (composti guanidinici, poliamine, derivati fenolici, mioinositolo, paratormone), lo stato di nutrizione o l'attività di vari sistemi enzimatici (transchetolasi, ATPasi, etc.); inoltre, non si sviluppa se il filtrato glomerulare rimane superiore a 12 mL/min ed è progressivamente reversibile in seguito a trapianto renale (Schaumburg et al., 1992).

Nei soggetti in emodialisi frequentemente compaiono neuropatie da intrappolamento al polso che interessano il nervo mediano (sindrome del tunnel carpale) e nel 30% dei casi il nervo ulnare (sindrome del canale di Guyon); inoltre, anche neuropatie craniali, soprattutto dell'VIII, specie in passato, per l'uso a dosi elevate di aminoglicosidi neuro-ototossici.

Miopatia uremica

Fattori nutrizionali così come disturbi endocrini (iperparatiroidismo), elettrolitici e terapia steroidea possono contribuire allo sviluppo della miopatia nei soggetti con insufficienza renale cronica. I livelli di CPK sono generalmente nella norma, mentre la valutazione neurofisiologica può confermare la presenza di un pattern di tipo miopatico e la biopsia muscolare mostra segni aspecifici, con atrofia di fibre di tipo II. Alcuni rispondono al trattamento con vitamina D.

Una polimiosite con elevati livelli di CK è stata osservata nell'insufficienza renale cronica in asso-

ciazione con diversi farmaci: clofibrato, lovastatina, colchicina.

Sindrome da disequilibrio dialitico

Descritta negli anni '60 quale conseguenza di un eccessivo gradiente osmotico tra plasma e liquor in seguito a un trattamento dialitico effettuato troppo rapidamente, oggi è pressoché scomparsa. Si manifestava con irrequietezza, crampi, cefalea, mioclonie, stato confusionale, crisi epilettiche, coma insorgenti generalmente verso la fine della seduta di dialisi, riferibili ad un aumento dell'osmolalità con comparsa di edema cerebrale ed ipertensione intracranica che potevano persistere alcuni giorni.

Demenza dialitica

Va ricordata come esempio di rara e grave patologia iatrogena determinata da un'intossicazione cronica da alluminio (Al^{3+}) rilasciati da raccordi metallici del circuito di dialisi, descritta per la prima volta negli anni '70 e del tutto scomparsa non appena identificata la causa.

L'alluminio-ione è altamente tossico per neuroni e glia poiché si complessa con i fosfati, blocca numerosi processi fosforilativi ed il trasporto assonale microtubulare e determina un'osteomalacia Vit. D-resistente, una miopatia prossimale e un'anemia microcitica ipocromica non sideropenica.

L'intossicazione si manifestava con un quadro di deterioramento mentale ingravescente (apatia, depressione, disfunzioni simboliche, mioclonie, atassia, convulsioni, allucinazioni) poco sensibile ai chelanti (desferoxamina), evolvente in *exitus* entro un anno.

Dialisi ed encefalopatia di Wernicke

Sebbene raramente, l'encefalopatia di Wernicke-Korsakoff è stata descritta nei soggetti sottoposti a dialisi. La tiamina è una vitamina idrosolubile rimossa dalla dialisi in quantità analoga a quella escreta con le urine. Pertanto lo sviluppo dell'encefalopatia sembra manifestarsi più facilmente in soggetti malnutriti o sottoposti ad alimentazione parenterale. Potendosi presentare anche in modo paucisintomatico, è verosimile che la frequenza di tale encefalopatia sia sottostimata nei dializzati.

Ematoma subdurale

Più frequente nei soggetti sottoposti a dialisi (1-3% dei casi), tale complicanza sembra riferibile all'uso di anticoagulanti più che a turbe della coagulazione causate dall'insufficienza renale.

DISTURBI ELETTROLITICI

Sia la loro rapida comparsa, sia un'altrettanto rapida correzione possono comportare gravi ed irreversibili conseguenze per il SNC.

Sodio

L'osmolalità plasmatica dipende principalmente dalla concentrazione sierica del sodio. I rapidi cambiamenti della sodiemia provocano manifestazioni neurologiche in relazione all'alterato equilibrio osmotico nel SNC. Il quadro neurologico generalmente è dominato da disturbi dello stato di coscienza fino al coma; sono comuni anche tremore, mioclono e asterixis.

Iponatriemia – Iponatriemia ed ipo-osmolalità generalmente coesistono. In alcune situazioni, tuttavia, a causa di un aumento della concentrazione plasmatica di lipidi e proteine, la concentrazione sierica del Na^+ rimane invariata, mentre la sodiemia totale risulta ridotta (pseudo-iponatriemia).

Tale condizione si sviluppa in soggetti con iperlipidemia, mieloma multiplo, diabete mellito, sindrome nefrosica o in corso di alimentazione parenterale.

L'iponatriemia può anche essere associata ad iperosmolalità, e tipicamente questo si verifica nel diabete mellito non controllato, in cui l'accumulo di glucosio nel compartimento extracellulare richiama acqua dalle cellule nel tentativo di correzione omeostatica, causando diluizione del Na^+, come avviene anche dopo somministrazione di glicerolo, in parte permeante attraverso la barriera ematoencefalica, specie se alterata.

La diagnosi differenziale dell'iponatriemia comprende i seguenti casi:

- Iponatriemia con deplezione del volume extracellulare (vomito, diarrea, sanguinamenti, pancreatiti, diuretici, insufficienza surrenalica).
- Iponatriemia con normale volume extracellulare (ipotiroidismo, ipopitutitarismo).
- Iponatriemia con volume extracellulare espanso (scompenso cardiocongestizio, sindrome da inappropriata secrezione di ADH, sindrome nefrosica, polidipsia psicogena).

Lo spettro e la gravità delle manifestazioni neurologiche sono in relazione soprattutto alla rapidità dell'insorgenza dell'iponatriemia. Anziani e bambini sono quelli che manifestano sintomi anche per variazioni non consistenti della concentrazione plasmatica del sodio.

I segni e i sintomi neurologici dipendono fondamentalmente dall'edema cerebrale e dalla conseguente ipertensione intracranica e possono variare dallo stato confusionale, all'agitazione psicomotoria, all'apatia. Il quadro clinico esordisce generalmente con alterazioni progressive dello stato di coscienza, cui si associa un rallentamento generalizzato dell'EEG.

Quando la sodiemia scende sotto a 115 mEq/L insorgono crisi epilettiche subentranti, con incremento del rischio di mortalità del 50%. In questi casi va somministrata soluzione fisiologica 3% (4-6 mL/kg) fino ad aumentare la sodiemia di 3-5 mEq/L.

Più raramente l'iponatriemia si manifesta con tremore, atassia, nistagmo, disartria, fascicolazioni e crampi.

Eccessive perdite di sodio da prolungato esercizio (maratoneti) possono eccezionalmente comportare un'iponatriemia con edema cerebrale e coma con deterioramento rostrocaudale dell'encefalo.

Una correzione troppo rapida dell'iponatriemia (> 12 mEq/L/die) può portare a una *mielinolisi pontina centrale*, caratterizzata clinicamente da tetraparesi spastica e sindrome pseudobulbare, e neuropatologicamente da demielinizzazione simmetrica del tegmento pontino, con relativo risparmio assonale.

La correzione dell'iponatriemia deve essere fatta molto gradualmente, escludendo l'utilizzo di soluzioni ipertoniche nell'iponatriemia grave asintomatica o sintomatica con natriemia pari a 120-125 mEq/L.

Ipernatriemia – Una natriemia >160 mEq/L può osservarsi nell'anziano per disidratazione secondaria a riduzione del senso della sete, nel diabete insipido, nella diuresi indotta per via osmotica ed in certe lesioni ipotalamiche, manifestandosi essenzialmente con stupore, letargia e coma, la cui gravità dipende soprattutto dalla rapidità con cui si instaura lo squilibrio ionico e dalla contrazione del volume circolante (ipotensione, estremità fredde, tachicardia), piuttosto che dalla concentrazione sierica del sodio.

L'emoconcentrazione può anche causare piccoli ematomi subdurali, emorragie petecchiali e trombosi venose, la cui patogenesi sembra essere legata alla trazione esercitata sul parenchima cerebrale e sui vasi dalle forze osmotiche.

Potassio

Circa il 98% del contenuto corporeo totale del potassio è intracellulare. Il gradiente di concentrazione del K^+ tra il compartimento intra- ed extracellulare (30:1) è il maggiore determinante del potenziale di membrana.

Ipopotassiemia – Nell'intervallo 3-3,5 mEq/L determina debolezza muscolare, faticabilità e mialgie, mentre se è < 2,5 mEq/L comporta grave ipostenia prossimale, associata a rabdomiolisi e mioglobinuria. Il danno muscolare è caratterizzato da mionecrosi segmentale e degenerazione vacuolare.

Se l'ipopotassiemia si associa ad alcalosi, può comparire tetania e, per contro, l'ipopotassiemia può mascherare la comparsa di tetania in corso di ipocalcemia.

Se l'ipopotassiemiasi associa ad alterazioni dell'equilibrio acido-base compaiono letargia, confusione e coma.

Iperpotassiemia – Si manifesta prevalentemente con disturbi cardiaci, quali fibrillazione ventricolare ed asistolia, che precedono la comparsa di profonda ipostenia muscolare, disturbo tipico di condizioni di iperpotassiemia cronica come nel m. di Addison e nell'insufficienza renale cronica.

Poiché sia nella grave ipopotassiemia che nell'iperpotassiemia sono stati descritte sindromi di Guillain-Barré, la valutazione dello ionogramma dovrebbe sempre precedere l'effettuazione della rachicentesi e dell'esame liquorale.

Calcio

Regola la soglia di eccitabilità delle membrane neuronali e muscolari, che oltre a contribuire al potenziale di riposo delle membrane eccitabili (equazioni di Nernst e di Goldman-Hodgkin-Katz), grazie al suo rapporto extra-intracellulare di 10.000:1, per il suo ingombro ionico modula verosimilmente anche la distribuzione ionica extracellulare del sodio all'ostio esterno dei canali specifici del sodio voltaggio-dipendenti (Na_v).

Nei muscoli il suo ingresso e la successiva emissione dal reticolo sarcoplasmatico sono fondamentali per innescare la contrazione actina-miosina dipendente. Il Ca^{2+} regola inoltre l'attività di una vasta serie di enzimi citosolici e nucleari e di canali Ca^{2+}-dipendenti, tipicamente quelli del Ca^{2+}-(Ca^{2+}-dipendenti) del reticolo endo-sarcoplasmatico.

Ciò spiega l'esistenza di meccanismi specificamente deputati a mantenere l'omeostasi intracellulare del calcio attraverso pompe specifiche ATP-dipendenti, scambiatori ionici passivi e proteine chelanti, quali la calmodulina, la calpastatina, la parvalbumina etc., senza accennare al ruolo omeostatico svolto dai mitocondri.

Il rapporto fra la quota plasmatica ionizzata del calcio-ione (Ca^{2+}, determinabile su ultrafiltrato) e del calcio chelato alle proteine (determinato per differenza fra calcio totale ed ultrafiltrato) dipende dal p*Ka* e p*Kb* del calcio, risultando inversamente proporzionale al pH, riducendosi a pH alcalini (>7.4) ed aumentando a pH acidi (<7.4). La disponibilità di Ca^{2+} è fondamentale per regolare la soglia di eccitabilità dei tessuti nervosi e muscolari e permettere l'esocitosi sinaptica Ca^{2+}-dipendente, e può essere soggetta a variazioni transitorie pH-dipendenti, o durature in corso di ipocalcemia.

Ipocalcemia – Può essere causata da interventi sulla tiroide o sulle paratiroidi senza risparmio di almeno la metà di una paratiroide o insorgere durante una pancreatite acuta.

L'ipocalcemia acuta e transitoria, quale si può manifestare nell'immediato decorso post-operatorio dopo una tiroidectomia totale con risparmio paratiroideo, si esprime con manifestazioni tetaniformi ad insorgenza spontanea come nella sindrome da iperventilazione, ma può essere anche indotta da infusione troppo rapida di EDTA sodico (chelante del calcio usato nelle intossicazioni da metalli e per valutare la risposta PHT delle paratiroidi). I primi sintomi sono costituiti da malessere

ed ansia marcata, sensazioni di freddo con parestesie periorali ed alle estremità, a cui rapidamente fanno seguito spasmi muscolari prolungati a distribuzione carpo-pedale ("mano da ostetrico"), ed eccezionalmente *stridor* laringeo ed opistotono.

L'ipocalcemia cronica, al contrario, è una situazione più grave che comporta crisi epilettiche parziali o generalizzate farmacorefrattarie, confusione mentale, manifestazioni psicotico-allucinatorie e disturbi del movimento coreo-atetosici, correlati alla presenza di calcificazioni dei gangli della base.

Ipercalcemia – Le cause principali sono rappresentate dall'iperparatiroidismo e dall'osteolisi da metastasi di tumori mammari, polmonari o mieloma multiplo. Se la calcemia è > 14 mg/dL possono comparire cefalea, letargia, confusione, crisi epilettiche e coma, ed a causa della ridotta eccitabilità neuromuscolare, astenia ed affaticabilità marcata.

La miopatia in corso di iperparatiroidismo non presenta un quadro istologico ed EMG caratteristico ed è simile alla miopatia da carenza di vitamina D, osservabile nell'uremia, nell'osteomalacia ed in corso di terapia con fenitoina. Nell'ipercalcemia cronica frequentemente si sviluppa una stenosi del tunnel carpale.

Magnesio

Contribuisce assieme al calcio a regolare la soglia di eccitabilità delle membrane neuronali e muscolari, e nel SNC a bloccare a riposo i canali del Na^+/Ca^{2+} associati ai recettori glutammatergici NMDA.

Il Mg^{2+}, inoltre, rappresenta un cofattore di centinaia di attività enzimatiche, da quelle relative al metabolismo energetico (ove fra l'altro rappresenta il chelante naturale dell'ATP) a quelle relative agli acidi nucleici (DNA, RNA) e ciò spiega la sua preferenziale distribuzione intracellulare, analoga a quella del potassio.

A differenza del calcio, la sua omeostasi intracellulare è assai meno elaborata. Normalmente il suo apporto è garantito dai cibi e dalle bevande vegetali ed il suo tasso plasmatico regolato dall'escrezione renale. La magnesiemia, tuttavia, non rappresenta un indice affidabile della reale quota intracellulare, dimostrabile solo indirettamente dalla ritenzione > 20% di una quota di Mg^{2+} iniettato i.v.

Ipomagnesiemia – Si manifesta nel 10% dei soggetti ricoverati e non sempre riflette una reale deplezione di magnesio, trattandosi di un elettrolita prevalentemente intracellulare, salvo non si tratti di alcolisti cronici con deplezione di tiamina e magnesio (entrambi cofattori essenziali per varie reazioni enzimatiche del metabolismo intermedio glucidico).

I sintomi neurologici sono simili a quelli dell'ipocalcemia, che spesso si associa ad ipomagnesemia.

Per questo motivo la magnesiemia dovrebbe essere sempre valutata nell'ipocalcemia non responsiva alla somministrazione di calcio e vit. D3. Per contro, quando calcemia e magnesiemia sono normali, è probabile che i sintomi neurologici dipendano da una ridotta concentrazione di calcio-ioni plasmatici.

Irritabilità, agitazione, confusione, convulsioni, tremore, mioclono e tetania compaiono per concentrazioni inferiori a 0,8 mEq/L, da correggere mediante una lenta somministrazione di magnesio e calcio gluconato, per evitare una paralisi respiratoria da transitorio incremento acuto della magnesiemia.

Ipermagnesiemia – L'ipo-areflessia profonda è uno dei primi segni neurologici, e compare per concentrazioni di magnesio tra 3-6 mEq/L. Per concentrazioni > 8 mEq/L compaiono rallentamento dell'attività elettrica cerebrale, letargia, confusione.

Il sintomo neurologico prevalente in corso di ipermagnesiemia cronica è tuttavia l'ipostenia da blocco della trasmissione neuro-muscolare, particolarmente rischiosa per il frequente coinvolgimento della muscolatura respiratoria.

Fosforo

L'ipofosfatemia < 2,5 mg/dL può causare confusione, coma, crisi epilettiche generalizzate e disturbi neuromuscolari, specie in corso di alimentazione parenterale in soggetti malnutriti.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLE EMOPATIE

Anemia ed emoglobinopatie

Le manifestazioni neurologiche aspecifiche in corso di anemia sono costituite da cefalea, vertigini, scotomi, tinnito, astenia, apatia, anoressia e stati confusionali (frequenti negli anziani).

Il nervo ottico è particolarmente sensibile all'ipossiemia, per cui, in corso di grave anemia, è frequente l'edema della papilla ottica che può progredire fino all'atrofia ottica, nel contesto di una retinopatia caratterizzata da essudati cotonosi, emorragie a fiamma e talora distacco retinico. Ogni forma di anemia può inoltre associarsi a manifestazioni neurologiche specifiche.

Anemia sideropenica – Caratterizzata da una riduzione del volume eritrocitario medio (MCV) e del tasso medio corpuscolare in emoglobina (MCHC), da iposideremia, ipotransferrinemia ed ipoferritinemia, dipende quasi sempre da una perdita ematica occulta gastrica o intestinale; meno frequentemente, da carenze di apporto alimentare o aumentate richieste di ferro (gravidanza) non adeguatamente compensate dall'alimentazione, o da sindromi da malassorbimento.

Ad esclusione delle forme acute causate da emorragie massive, l'anemia evolve lentamente in maniera asintomatica e quando il tasso di emoglobina scende al di sotto di 9-10 g/dL iniziano a manifestarsi pallore, stanchezza muscolare, dispnea da sforzo e tachicardia, eventualmente in associazione ad una sindrome di Plummer-Vinson (glossite atrofica dolorosa, disfagia, ipo-ageusia, para o disgeusie ed anemia).

A parte la spossatezza, sintomo aspecifico di numerose ed eterogenee patologie astenizzanti, la disfagia per i solidi, i disturbi del gusto e della sensibilità linguale (sindrome della bocca che brucia) meritano una diagnosi differenziale nei confronti di una neuropatia *small fiber* (v. 2° Vol., Cap. 44 Malattie del SNP).

Anemia da carenza di vit. B12 – L'idrossicobalamina (OH-B12) è essenziale per numerose attività enzimatiche del tessuto nervoso, e la sua carenza, spesso associata a quella di acido folico, può comportare una varietà di complicanze neurologiche gravi che dano sia il SNC che il SNP.

Le cause dell'ipo-avitaminosi B12 sono principalmente riferibili a difettoso assorbimento per mancanza di fattore intrinseco gastrico (gastrite atrofica autoimmune o infettiva, gastrectomia, interventi di *bypass*), abuso cronico di antiacidi tamponanti, patologia intestinale infiammatoria (ileite terminale, colite ulcerosa, sprue, celiachia), parassitaria *(Tenia solium, Diphyllobothrium latum)* o post-irradiazione.

Più raramente l'ipovitaminosi B12 è di natura carenziale per nutrizione priva di alimenti addizionati di vit. B12 (dieta vegana stretta).

Le complicanze neurologiche da carenza di vit. B12 non sempre sono correlate ad una riduzione del tasso plasmatico della vitamina, che non di rado può anche risultare nella norma, e possono insorgere anche in assenza delle tipiche alterazioni ematologiche dell'anemia ipercromica megaloblastica.

In questo caso, il sospetto clinico può essere confermato dal dosaggio plasmatico della Vit. B12 (se possibile), o dell'ac. metil-malonico e dell'omocisteina, substrati della catena di transmetilazione in cui la vit. B12 funge da cofattore essenziale, e dal miglioramento clinico dopo terapia reintegrativa parenterale (v. 2° Vol., Cap. 49 Malattie tossiche, carenziali e da agenti fisici).

La terapia della carenza di vit B12 si basa sulla somministrazione prolungata nel tempo di alte dosi di OH-B12 (2.000-5.000 µg/i.m./die e poi per os) in associazione ad ac. folico (4-6 mg p.o./die).

Encefalopatia. È una leucoencefalopatia demielinizzante che colpisce diffusamente la sostanza bianca sottocorticale, specie in corrispondenza del corpo calloso e delle aree fronto-parietali.

Clinicamente si manifesta con un quadro di deterioramento cognitivo dominato da disturbi mnesico-attentivi, alterazioni dell'umore, allucinazioni e disturbi sfinterici. La risposta alla terapia con vitamina B12 è variabile e la presenza di sintomi neurologici residui è proporzionale al ritardo della diagnosi e dell'inizio della terapia.

Neuropatia ottica. La sua incidenza nell'anemia perniciosa è assai bassa (0,3%).

Sclerosi combinata subacuta del midollo spinale. Nota anche come "mielosi funicolare" o sindrome neuroanemica, per la sua associazione all'anemia macrocitica megaloblastica (anemia perniciosa di Biermer), è caratterizzata da un'ingravescente sofferenza assonale e demielinizzante delle vie lunghe ascendenti e discendenti a maggior velocità di conduzione del midollo spinale, in particolare i fasci posteriori e laterali, preferenzialmente in sede medio-toracica, a cui possono associarsi lesioni analoghe del nervo ottico e della sostanza bianca emisferica.

Clinicamente si manifesta con un quadro atassospastico ad esordio spesso insidioso, in cui un'importante ipoestesia profonda, con parestesie ed atassia sensitiva ipo-areflessica, generalmente prevalente agli arti inferiori, si sovrappone ad un quadro paraparetico o tetraparetico da sofferenza cortico-spinale con segno di Babinski bilaterale, a insorgenza più tardiva.

Qualora non sia prontamente identificata e trattata, la malattia evolve in maniera inesorabilmente peggiorativa, comportando nel 4-5% dei casi anche una polineuropatia mista con un declino cognitivo.

Neuropatia periferica. Si tratta di una neuropatia assonale distale prevalentemente sensitiva, più marcata agli arti inferiori, caratterizzata da parestesie ed atassia sensitiva areflessica, causata da una degenerazione tipo "*dying back*" degli assoni periferici sensitivi mielinizzati di maggior diametro.

Anemia da carenza di folati – Si presenta spesso in associazione ad una carenza di vit. B12, o in seguito a terapia farmacologica con metotrexato, pirimetamina, trimetoprim, anti-HIV e vari farmaci antiepilettici di largo uso. La sintomatologia è simile a quella dell'anemia da carenza di vit. B12, e comprende anche frequenti disturbi disforico-depressivi e cefalea.

Nel primo trimestre di gravidanza, la carenza di folati incide sensibilmente sullo sviluppo embrionale aumentando il rischio di malformazioni fetali, indipendentemente dalla sintomatologia materna. Questo rischio può essere eliminato assumendo ac. folico 4-6 mg p.o./die durante tutta la gravidanza, iniziando il trattamento già 3 mesi prima della fecondazione.

Drepanocitosi (anemia a cellule falciformi) – Nota come *sickle cell* disease, è un'anemia autosomica recessiva tipica della popolazione africana, ma presente anche nel bacino mediterraneo, che comporta un'alta percentuale (fino al 26%) di complicanze cerebro-vascolari ischemiche o emorragiche.

La drepanocitosi è causata dall'espressione di emoglobina patologica HB S (per mutazione β6 GLU-VAL, e/o GLU-LYS) che si polimerizza per deossigenazione nei capillari e riduce la deformabilità delle emazie, che assumono un rigido aspetto a falce e si impilano nelle venule postcapillari causandone l'occlusione.

La malattia è generalizzata e si esprime con crisi emolitiche intensamente dolorose associate a danno ischemico multiorgano, SNC incluso, che richiedono immediato ricovero, idratazione, trasfusione ematica, trattamento antalgico, e nei casi più gravi, infusione di idrossiurea (idrossicarbamide) o mielotrapianto.

L'emorragia intraparenchimale (o più raramente subaracnoidea), è riferibile all'endoarterite fibrotica ed alla frammentazione della lamina elastica interna delle arterie cerebrali di medio calibro che la malattia comporta. Altre temibili complicanze sono rappresentate da una retinopatia ischemica ingravescente con atrofia ottica secondaria, radicolopatie, neuropatie craniali ed infarti spinali; inoltre, quale conseguenza dell'ipersplenismo funzionale che regolarmente s'instaura, vi è un aumentato rischio di infezioni da pneumococco (polmoniti o meningiti acute).

Talassemia – Causata da mutazioni puntiformi di *HBB,* la forma "major" talora comporta sedi emopoietiche intrarachidee extradurali, causa di compressioni radicolo-midollari da trattare chirurgicamente e/o con radioterapia.

Nelle forme più gravi, la soluzione risolutiva consiste nel mielotrapianto o nella terapia genica.

Emoglobinuria parossistica notturna – È un raro disturbo emolitico acquisito da causa ignota, che spesso compare in associazione a ipoplasia midollare. Tipicamente, l'emolisi avviene di notte e comporta emoglobinuria mattutina. Una delle più comuni complicanze è costituita dalla trombosi dei grossi vasi cerebrali, arteriosi e venosi.

Emopatie proliferative

Comprendono la policitemia vera, le leucemie, i mielomi, la macroglobulinemia di Waldenström ed i linfomi,

Policitemia vera (M. di Vaquez) – È caratterizzata da un progressivo aumento del numero degli eritrociti circolanti associato a leucocitosi, piastrinosi, iperplasia midollare, epato-splenomegalia, iperviscosità ematica e complicanze trombotiche. I policitemici presentano un rischio di ictus ischemico 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale, ed il 15-20% dei casi va incontro a trombosi arteriosa cerebrale. La patogenesi è legata all'iperviscosità ematica e alla possibile concomitanza di una coagulazione intravascolare disseminata. Le emorragie cerebrali sono molto più rare e sono causate da alterazioni piastriniche quantitative e qualitative. Oltre agli eventi cerebrovascolari, i soggetti lamentano frequentemente cefalea, vertigini, disturbi dell'equilibrio e scotomi. Questi sintomi sono riferibili all'aumentata pressione intracranica e all'alterata circolazione ematica della retina e dell'orecchio medio. Le mielopatie compressive da emopoiesi ectopica epidurale e le neuropatie periferiche sono rare.

Leucemia – L'aumentata sopravvivenza dei soggetti leucemici ottenuta negli ultimi 30 anni ha coinciso con un aumento dell'incidenza di complicanze neurologiche fino al 3% circa dei casi. L'interessamento del SNC è causato solitamente dall'infiltrazione di cellule leucemiche, oppure da emorragie, infezioni, alterazioni metaboliche o dagli effetti indesiderati delle chemioradioterapie. L'invasione del parenchima cerebrale da parte delle cellule leucemiche può avvenire per via emolinfatica o per colonizzazione meningea, o alternativamente partire da cellule perivasali con potenzialità ematopoietica a sede aracnoidea (Pui e Thiel, 2009).

Leucemia meningea. Complica più frequentemente la leucemia linfocitica acuta e talora può essere il quadro di esordio di una leucemia linfocitica cronica a cellule B. L'interessamento meningeo è una manifestazione tipicamente tardiva della leucemia e spesso si verifica come evento isolato durante la fase di remissione sistemica, ma può talora preannunciare lo sviluppo di una recidiva midollare.

L'invasione delle meningi è rivelata da una meningite acuta o subacuta, eventualmente complicata da idrocefalo ostruttivo o comunicante, a cui frequentemente si associano neuropatie ottiche, oculomotorie e facciali.

La diagnosi si avvale della storia clinica e dei reperti liquorali, caratterizzati da un aumento della pressione di apertura (iniziale), iperglicorrachia con iperproteinorrachia e pleiocitosi in oltre il 90% dei casi e presenza nel citocentrifugato liquorale di blasti e cellule con figure mitotiche patologiche. Una normalità del reperto liquorale non esclude tuttavia la diagnosi di leucemia meningea, e l'esame va quindi ulteriormente ripetuto. Il trattamento comprende l'associazione di radioterapia e chemioterapia sistemica e per via intratecale con metotrexato, specie nei casi di leucemia linfoblastica acuta.

Infiltrazione leucemica parenchimale. Può essere diffusa o manifestarsi con depositi nodulari isolati, associandosi nella maggior parte ad un coinvolgimento meningeo. I sintomi e i segni sono quanto mai variabili, in relazione all'entità ed alla sede dell'infiltrazione, che può coinvolgere anche le pareti dei vasi cerebrali e causare ischemie ed emorragie intraparenchimali.

L'infiltrazione neoplastica del midollo spinale è rara. Più spesso si osservano masse leucemiche extradurali, di solito a sede toracica. Il coinvolgimento radicolare, plessico o tronculare è piuttosto raro, e può dipendere

da infiltrazioni neoplastiche dei tronchi nervosi o dei loro *vasa nervorum.*

Emorragia intracranica. È la più comune delle complicanze neurologiche vascolari della leucemia, manifestandosi solitamente all'esordio o durante ricadute leucemiche nei soggetti refrattari alla chemioterapia.

L'emorragia intracranica spontanea si verifica frequentemente nel corso della crisi blastica, generalmente con un numero totale di globuli bianchi superiore a 10.0000/mmc, soprattutto nella leucemia mielocitica acuta. Altri fattori causali sono la trombocitopenia, la coagulazione intravascolare disseminata, gli infarti emorragici su base embolica e le infezioni da *Aspergillus.*

Il sanguinamento nel SNC è di solito multifocale e si verifica nella sostanza bianca sottocorticale, ma può riguardare meningi, encefalo e midollo spinale, manifestandosi sia sotto forma di emorragie petecchiali sia di larghi sanguinamenti confluenti, che talora sfociano in ematomi subdurali o emorragie cisternali.

Infarto cerebrale. Può avere una genesi trombotica arteriosa o venosa conseguente ad uno stato di ipercoagulabilità o embolica, settica o asettica. La trombosi delle vene corticali e il conseguente infarcimento emorragico possono anche dipendere dal trattamento chemioterapico (soprattutto con L-asparaginasi).

Sindrome da iperviscosità. Può presentarsi nel corso di tutte le leucemie, acute o croniche, manifestandosi con emorragie e disturbi visivi ed uditivi, cefalea, atassia, letargia, sonnolenza ed episodi cerebrovascolari.

Spesso compare a seguito di emotrasfusioni in soggetti con importante leucocitosi, nei quali la leucoaferesi è spesso risolutiva.

Infezioni. In tutte le forme di leucemia, ma in particolare nella leucemia linfoblastica infantile, le infezioni del SNC riconoscono come fattori eziologici comuni i virus (morbillo, varicella), e fra i miceti, soprattutto l'*Aspergillus niger*, presentando un'aumentata incidenza nei soggetti immunocompromessi trattati con corticosteroidi e chemioterapici antiblastici.

Leucoencefalopatia. Può complicare la leucemia linfoblastica a distanza di mesi da una radioterapia cranica o chemioterapia intratecale, manifestandosi con un interessamento multifocale diffuso della sostanza bianca sottorticale di tipo microangiopatico-necrotico che si esprime con (delirium), atassia, demenza, tetraparesi, afasia ed emianopsia.

Mieloma multiplo – Può danneggiare il sistema nervoso direttamente o indirettamente attraverso la produzione e la deposizione di proteine abnormi.

Localizzazioni intracraniche. Sono rare. Le sedi più frequenti sono la sella turcica ed il seno cavernoso, il corpo dello sfenoide, l'apice della rocca petrosa e l'orbita. L'infiltrazione diffusa del parenchima encefalico è rara e si estende solitamente alle meningi.

Localizzazioni spinali. Costituiscono la seconda causa di compressione midollare dopo le metastasi da carcinoma. Nel 20% dei casi si riscontrano lesioni compressive del midollo e delle radici spinali per infiltrazione mielomatosa extradurale a partenza dalle vertebre o per fratture vertebrali. Il segmento toracico è quello più frequentemente colpito. Il mieloma extradurale può manifestarsi anche in assenza di coinvolgimento osseo ed attraversare il forame intervertebrale per migrare lungo le radici fino agli spazi subdurali. Anche la deposizione di amiloide può determinare compressione midollare. Sono rare l'infiltrazione mielomatosa parenchimale e le mielopatie paraneoplastiche.

Localizzazioni radicolari. Le radici spinali possono essere interessate per infiltrazione diretta, per compressione da parte di cellule mielomatose o di franamenti vertebrali.

Localizzazioni neuroperiferiche. Si manifestano come multineuropatie causate da un'infiltrazione del nervo da parte di plasmacellule maligne o da deposizione proteica abnorme nel suo contesto interstiziale, o come una neuropatia cronica progressiva sensitivo-motoria ad evoluzione disto-prossimale ed inizio agli arti inferiori su base paraneoplastica autoimmune

Macroglobulinemia di Waldeström ed altre paraproteinemie – La macroglobulinemia è caratterizzata da un'abnorme produzione plasmacellulare di IgM ad alta massa molecolare che causano marcata iperviscosità ematica, tendenza alle emorragie spontanee e progressiva deposizione di amiloide perivasale ed interstiziale. Nel 50% dei casi è presente una retinopatia con riduzione del visus e nel 25% un coinvolgimento neuroperiferico mono-multineuropatico sensitivo-motorio che può interessare anche i nervi cranici. Possibili ma più rare sono le complicanze ischemiche o emorragiche riguardanti il SNC. Considerazioni analoghe valgono per le altre paraproteinemie, caratterizzate da iperproduzione di IgA, IgG ed IgM o catene leggere di derivazione monoclonale (solitamente <3 g/dL).

Linfoma – Linfomi Hodgkin o non Hodgkin possono raramente interessare il sistema nervoso con eguale frequenza, estendendosi solitamente dalle sedi nodali o extranodali o ancora più raramente insorgendo all'interno del SNC, ove costituiscono il 10% circa dei tumori cerebrali primitivi. La sede d'insorgenza dei linfomi non Hodgkin nel 25% dei casi è extra-linfonodale, e solo nell'1% encefalica. Le complicanze neurologiche dipendono dall'azione compressiva o infiltrativa esercitata del tumore sull'encefalo, sul midollo e sulle radici spinali. I fattori che più frequentemente si associano ad una localizzazione nel SNC sono: 1) il quadro istologico, in ordine di frequenza linfoma linfoblastico, linfoma indifferenziato diffuso, linfoma istiocitario diffuso; 2) la giovane età, e 3) lo stadio avanzato di malattia.

La probabilità di sviluppare metastasi meningee raggiunge il 60% quando i tre fattori sono tutti presenti.

Localizzazioni rachidee. Il 5% dei soggetti con linfoma, specie non Hodgkin, sviluppa una compressione extradurale del midollo spinale, causata da masse linfomatose che dai linfonodi mediastinici o retroperitoneali penetrano nel canale vertebrale attraverso i forami di coniugazione.

La massa tumorale tende ad estendersi lateralmente, coinvolgendo anche le radici, fino a circondare completamente il midollo. I segmenti più frequentemente coinvolti sono quelli compresi tra C5 e T8.

Localizzazioni meningee. Possono manifestarsi in qualsiasi momento del decorso della malattia presentandosi con un classico quadro meningeo non necessariamente accompagnato alla presenza di cellule neoplastiche nel liquor. In questo caso, le neuroimmagini RM in T1 dopo contrasto e l'analisi dei marker linfocitari sono cruciali per la diagnosi.

Localizzazioni intracraniche. I linfomi possono invadere il SNC in qualsiasi momento del loro decorso, ma quest'evenienza è più frequente nei linfomi non Hodgkin, verificandosi nel 10% dei soggetti non immunodepressi e nel 25% dei casi con sindrome da immunodeficienza acquisita. La patogenesi è legata all'infiltrazione di cellule neoplastiche che si diffondono dai linfonodi cervicali alle meningi della base cranica, la cui diffusa compromissione extra- o subdurale si manifesta con una sindrome meningea, ipertensione intracranica e deficit di nervi cranici. Il linfoma meningeo tende ad avere un decorso protratto con fasi di spontenea remissione clinica e neuroradiologica.

Il riscontro di un'infiltrazione linfomatosa del parenchima cerebrale è eccezionale e più frequente nel linfoma istiocitico, mentre il linfoma linfocitico tende a interessare l'orbita, manifestandosi con quadri di oftalmoplegia dolorosa, proptosi ed ipoestesia corneale.

Linfoma cerebrale primitivo. Rappresenta l'1% dei tumori cerebrali, ed è quasi sempre costituito da un linfoma non Hodgkin a cellule B, di solito a diffusione multicentrica, che insorge preferenzialmente nei soggetti immunodepressi.

Si presenta come massa biemisferica intracorticale, callosale o profonda, più raramente cerebellare. La localizzazione al chiasma ottico è frequente, mentre quella spinale è eccezionale.

Manifestazioni paraneoplastiche – Possono coinvolgere qualunque livello del sistema nervoso, manifestandosi in maniera polimorfa sotto forma di encefalopatie o neuronopatie di vario tipo, di neuropatie e di polimiositi.

Linfomatosi intravascolare – È una complicanza rara del linfoma non Hodgkin, caratterizzata da sofferenza su base vascolare del sistema nervoso centrale, (ictus, encefalopatie, paraparesi).

Poiché le caratteristiche cliniche e radiologiche sono aspecifiche, l'unica indagine dirimente è la biopsia cerebrale o meningea. La terapia steroidea, la plasmaferesi e la chemioterapia possono essere talvolta efficaci.

Disturbi della coagulazione ematica

La diatesi emorragica o trombofilica connessa alle discoagulopatie aumenta notevolmente il rischio di complicanze neurologiche emorragiche o ischemiche riguardanti sia il SNC che il SNP.

Emofilia – Nella maggioranza dei casi prevalgono i segni e i sintomi da compromissione del SNP secondari a compressione di nervi periferici causata da ematomi subperiostei o intramuscolari. Il nervo femorale è frequentemente compresso da un ematoma dell'ileopsoas.

L'emorragia intracranica è invece la principale causa di morte nei soggetti emofilici, e i fattori più frequentemente associati sono i traumi e l'ipertensione arteriosa. L'utilizzo precoce di concentrati di fattore VIII ha sensibilmente migliorato la prognosi. L'emorragia spinale è rara e si presenta clinicamente con dolore acuto e para o tetraparesi.

Trombocitopenia – La piastrinopenia <20.000 elementi per mmc aumenta sensibilmente il rischio di emorragie intracraniche spontanee, cerebrali, subdurali e subaracnoidee, senza aumenti sensibili per midollo spinale e nervi periferici.

Porpora trombotica trombocitopenica – È una piastrinopatia ad eziologia ignota che colpisce più frequentemente le donne fra 20-50 anni e si manifesta con trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, iperbilirubinemia, aumentata attività megacariocitica midollare, febbre, insufficienza renale e iperplasia delle cellule endoteliali e avventiziali del microcircolo cerebrale e renale con formazione di microaneurismi e trombi piastrinici. I disturbi neurologici sono molto frequenti (90% dei casi) e nel 60% rappresentano la prima manifestazione clinica, essendo in ordine rappresentati da cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, crisi epilettiche, deficit sensitivo-motori focali e visivi e neuropatie craniche. La terapia si basa su plasmaferesi, corticosteroidi e vincristina.

Sindrome da ipercoagulabilità – Può manifestarsi in corso di malattie ereditarie o dipendere da difetti coagulativi acquisiti (sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, resistenza alla proteina C attivata, elevato fattore VIII, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperfibrinogenemia in corso di neoplasie viscerali, iperomocisteinemia, s. da coagulazione intravascolare disseminata, etc.).

Le conseguenze neurologiche sono costituite da lesioni ischemiche encefaliche, midollari o retiniche anche particolarmente gravi o letali. I disturbi della sindrome da ipercoagulabilità sono identificabili nell'80-90% dei casi, consentendo quindi di stabilire il trattamento adeguato in rapporto alle diverse eziologie (Thomas, 2001).

NEOPLASIE VISCERALI

Il coinvolgimento del sistema nervoso rappresenta una delle complicanze più frequenti e debilitanti delle neoplasie viscerali, considerando che almeno il 45% dei portatori di neoplasie solide richiede una valutazione neurologica e che le complicazioni neurologiche rappresentano la più frequente causa di ricovero dei malati neoplastici.

I disturbi neurologici che più frequentemente motivano la richiesta di consulenza neurologica sono costituiti da dolore, soprattutto vertebrale (18-4%), alterazioni delle funzioni cognitive e della coscienza (17-22%), ipostenia o paralisi (25%) e cefalea (15%).

La patologia neurologicamente accertata in ordine di frequenza comprende metastasi cerebrali (15-21%), encefalopatie metaboliche o tossiche (10-14%), compressioni midollari (8-18%), ictus (7%), metastasi leptomeningee (5%), infiltrazioni di plessi (5%) e sindromi paraneoplastiche (1%) (Gilbert e Grossman, 1986; Sculier et al., 1987; Clouston et al., 1992; Heimans et al., 1993).

I disturbi dello stato di coscienza nel 6% dei casi sono causati da uno stato di male non convulsivo da chemioantibioterapia ad alti dosaggi (Cocito et al., 2001).

La complessità dell'argomento è resa ancora maggiore dalla possibilità di associazione nello stesso malato di complicanze neurologiche riferibili non solo alla lesione neoplastica ed alle sue metastasi, ma anche alle alterazioni sistemiche dismetaboliche, autoimmuni e tossiche endogene che spesso concomitano, gli effetti avversi delle chemioterapiche antiblastiche e della radioterapia, i deficit carenziali conseguenti ad interventi addominali estesi ed i rischi infettivi connessi ai trattamenti immunosoppressivi o al periodo post-operatorio (Schiff, 2008; DeAngelis e Posner, 2009).

MALATTIE ENDOCRINE

Tiroide

Le malattie della tiroide hanno un'alta incidenza nella popolazione (fino al 50-60%), essendo principalmente rappresentate in ordine di frequenza dalla patologia nodulare della tiroide, dall'ipertiroidismo diffuso e dall'ipotiroidismo, che nell'adulto si manifestano con e sintomi e segni da eccesso o carenza ormonale ed alterazioni del metabolismo basale.

Ipertiroidismo e tireotossicosi – Questi termini non sono sinonimi poiché *ipertiroidismo* indica un'iperfunzione tiroidea diffusa o circoscritta con eccessiva sintesi o rilascio di T4-T3, mentre *tireotossicosi* si riferisce alla sintomatologia causata da un'abnorme concentrazione di T4-T3 nei tessuti extratiroidei.

In funzione della captazione di marcatori radioattivi (^{99m}Tc) e dei livelli di TSH è possibile distinguere tre differenti tipi di ipertiroidismo.

- Captazione↑↑↑/TSH↑: m. di Graves-Basedow (gozzo tossico diffuso), secrezione inappropriata di TSH, gravidanza molare, coriocarcinoma, iperemesi gravidica.
- Captazione↑↑↑/TSH↓: m. di Plummer (gozzo tossico uninodulare o multinodulare), ipertiroidismo autosomico dominante non autoimmune, gozzo indotto dal litio.
- Captazione ↓↓↓/TSH ↓: tiroiditi, tireotossicosi fittizia ("factitia") da assunzione eccessiva di T4 (tiroxina), di iodio o farmaci iodati (amiodarone), carcinoma tiroideo metastatico, struma ovarico.

Esistono anche situazioni in cui una resistenza periferica a T3 (quota attiva) può essere controbilanciata da un ipertiroidismo compensatorio che permette di mantere uno stato di eutiroidismo.

La sintomatologia sistemica, neurologica e psichica dell'ipertiroidismo è funzionalmente riconducibile ad uno stato iperadrenergico diffuso che non dipende da un aumento dell'attività simpatica, ma è causato da un'iperstimolazione recettoriale dei recettori adrenergici centrali e periferici da parte di T3-T4, analoghi strutturali catecolaminergici dell'adrenalina capaci di potenziarne l'azione.

La causa più frequente di tireotossicosi è la m. di Graves-Basedow, causata da autoanticorpi antitiroidei che agiscono come agonisti sul recettore TSH, quindi il gozzo tossico solitario o multinodulare (m. di Plummer), più comune nell'età avanzata e riferibile a mutazioni puntiformi attivanti il recettore per il TSH.

Altre cause sono la tiroidite autoimmune di Hashimoto, nelle cui prime fasi l'aggressione autoanticorpale anti-tireoglubulina può comportare un'eccessiva dismissione di ormone in circolo e la secrezione inappropriata di TSH.

Sintomatologia sistemica. È caratterizzata da: 1) progressivo dimagramento causato da un aumento del consumo aerobico ed anaerobico delle riserve energetiche del corpo, non compensato da un aumento dell'appetito ed aggravato da ipermotilità intestinale; 2) tachicardia sopraventricolare con aumento del volume/minuto ed aumento della PA differenziale, che in soggetti predisposti può evolvere in fibrillazione atria-

le; 3) intolleranza al caldo con vasodilatazione ed iperidrosi delle estremità, per compensare l'eccessiva produzione di calore attraverso un'adeguata dissipazione periferica; e 4) T° cutanea normale, salvo in presenza di infezioni, di crisi o "tempeste" tireotossiche o in corso di tiroiditi subacute.

Sintomatologia psichica. Si manifesta con particolare labilità emotiva, aumento delle risposte d'allarme (il cosiddetto "eretismo"), modificazioni disforico-ansiose dell'umore, difficoltà alla concentrazione ed insonnia.

Nelle crisi tireotossiche può anche svilupparsi un'encefalopatia dominata da delirio agitato, e nell'anziano, da un quadro depressivo stuporoso denominato "tireotossicosi apatica", reversibile sotto trattamento tireostatico.

Sintomatologia neurologica. Comprende disturbi oculari, movimenti involontari patologici, disturbi muscolari, paralisi periodica ipopotassiemica e crisi epilettiche.

1. *Disturbi oculari.* Il più evidente è l'esoftalmo con iperemia congiuntivale che caratterizza la triade sintomatologica della m. di Graves-Basedow (gozzo, esoftalmo, mixedema pretibiale), causata da autoanticorpi antitiroidei ad azione stimolante TSH-simile. L'esoftalmo è riferibile ad una iperstimolazione adrenergica dei muscoli lisci orbitari che determina:

- fissità dello sguardo con aumento d'ampiezza delle rime palpebrali (*segno di Dalrymple*);
- ammiccamento raro con incompleta chiusura delle palpebre (*segno di Stellwag*);
- fissità della palpebra superiore nello sguardo verso il basso ("*lid lag"* o *segno di von Graefe*) e di quella inferiore nello sguardo verso l'alto (*segno di Griffith*);
- mancato corrugamento della fronte nello sguardo verso l'alto a capo flesso (*segno di Joffroy*);
- incapacità a mantenere la convergenza (*segno di Moebius*).

L'esoftalmo precede gli altri segni della tireotossicosi nel 20% dei casi, li accompagna nel 40% e insorge successivamente nel 40%. Solitamente bilaterale, nel 5-15% dei casi può rimanere anche a lungo unilaterale. In assenza di terapia peggiora nel giro di 6-12 mesi trasformandosi nel 20-30% dei soggetti in proptosi (protrusione del globo oculare > 2 mm), spesso bilaterale (80-90%) e scarsamente riducibile per l'occorrenza di un'orbitopatia tiroidea, causata da infiltrazione linfoplasmocitaria con accumulo di proteoglicani (glucosaminoglicani) nei tessuti molli e nei muscoli oculomotori. Ne conseguono oftalmoparesi, diplopia fluttuante o fissa e nell'8-9% dei casi neuropatie ottiche bilaterali solitamente asimmetriche a comparsa subdola, associate a papilledema e chemosi palpebrale da stasi venosa. La diagnosi ritardata comporta deficit visivi permanenti gravi nel 20% circa dei casi.

L'esoftalmo e la proptosi si possono documentare osservando direttamente la protrusione dei globi oculari dall'alto o meglio in esoftalmometria, mentre l'orbitopatia e la miopatia oculomotoria infiltrativa sono accertabili mediante ecografia e TC-RM delle orbite anche in caso di eutiroidismo.

Il gozzo e le neoplasie tiroidee possono comprimere i nervi laringei, la trachea ed il plesso simpatico pericarotideo, causando paralisi delle corde vocali, difficoltà respiratorie, o una sindrome oculosimpatica paralitica di Bernard-Horner.

2. *Disturbi del movimento.* Il disturbo più comune è il fine "tremore tireotossico" ad alta frequenza (8-10 Hz) che si osserva a riposo e nel movimento al capo e alle estremità, ove è ben apprezzabile facendo appoggiare il palmo delle mani protese del soggetto sulle proprie.

Simile al tremore fisiologico ed essenziale, è altrettanto efficacemente contrastato dai β-bloccanti. Raramente coesistono ipercinesie simil-coreiche o coreoatetosiche, verosimilmente causate da iperstimolazione catecolaminergica dei gangli della base.

3. *Iperreflessia profonda.* Le risposte riflesse appaiono molto più rapide del normale (230 vs 322 msec), configurando un'iperreflessia profonda generalizzata che può simulare un quadro di sofferenza corticospinale diffusa, in cui peraltro i riflessi superficiali, specie il plantare, rimangono nella norma.

4. *Disturbi muscolari.* L'aumentato consumo delle riserve energetiche ha un notevole impatto anche sulla funzione muscolare, specie sulle miofibre tipo I (rosse) maggiormente dotate di recettori tiroxinici e sui muscoli più voluminosi delle porzioni prossimali degli arti, la cui massa e forza si riducono progressivamente configurando una miopatia tireotossica reversibile.

Il soggetto diventa stanco e debole ed ha difficoltà nell'accovacciarsi, nel salire le scale ed in altre attività, ma recupera completamente la forza ed il trofismo muscolare una volta raggiunto l'eutiroidismo.

La distribuzione dell'ipostenia prossimale, bilaterale e simmetrica, e la marcata affaticabilità non escludono la possibile coesistenza di un disturbo della trasmissione neuro-muscolare di tipo miastenico, secondario all'ipertiroidismo o da esso indipendente.

5. *Paralisi periodica ipopotassiemica tireotossica.* È una condizione alquanto rara, tipica dei soggetti con tireotossicosi ed ascendenti asiatici. Si manifesta con ipostenia muscolare generalizzata o focale in occasione di sforzi esagerati, alto introito di carboidrati, alcool o somministrazione di insulina.

La paralisi ipotassiemica è causata da un aumentato trasporto intracellulare di potassio che si risolve ad eutiroidismo ristabilito.

6. *Crisi epilettiche.* La tireotossicosi predispone all'insorgenza di crisi epilettiche generalizzate in una minoranza di soggetti (1%), in maggior parte epilettici.

L'EEG intercritico può risultare nella norma, o mostrare un aumento dell'attività rapida senza i grafoelementi stereotipati parossistici tipici di un'epilessia.

Terapia. Oltre ai farmaci antitiroidei, agli ansiolitici benzodiazepinici, ai β-bloccanti ed eventualmente antiaritmici non iodati (l'amiodarone cronico può causare di per sé una tireotossicosi), l'esoftalmo è curato con i glucocorticoidi (metilprednisolone: inizialmente in bolo, 1g i.v./die per 3 giorni, o 8-10 mg/kg/i.v. a giorni alterni per 10-15 giorni, e quindi a dosi di mantenimento più basse (25 mg. p.o./die), eventualmente in associazione con ciclosporina e radioterapia orbitaria, e nei casi di marcata proptosi ed iniziale neuropatia ottica, con interventi decompressivi obitari.

Ipotiroidismo – Si manifesta con una riduzione del metabolismo basale e della T° centrale, con un mixedema per accumulo generalizzato di mucopolisaccaridi e richiamo di acqua nei tessuti, e con una sintomatologia sistemica, psichica e neurologica.

Ipotiroidismo primario. Dipende da una mancata produzione di T3-T4, solitamente quale esito di una tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto, caratterizzata da reazione fibrosa tendente a evolvere in gozzo.

La seconda causa più frequente è l'ipotiroidismo post-terapeutico, causato da tiroidectomia totale per carcinoma tiroideo o terapia con ^{131}I.

L'ipotiroidismo da carenza di iodio o causato da farmaci tirostatici (eccesso di propiltiouracile, metimazolo, etc.) solitamente regredisce dopo integrazione con sale iodato o la sospensione della terapia.

In questi casi è presente un'iperproduzione di TSH che solitamente si associa a un'amenorrea da aumentata produzione di prolattina, i cui tassi plasmatici raramente superano 60 µg/L o 2.000 mIU/L.

Ciò permette di distinguere un eventuale allargamento della sella turcica per ipertrofia ipofisaria secondaria a un ipotiroidismo primario dall'allargamento sellare causato da un prolattinoma.

Ipotiroidismo secondario. È assai meno frequente, e dipende da una patologia ipofisaria o ipotalamica, distinguibili in base al test d'infusione con TRH.

Sintomatologia sistemica. Le fasi iniziali dell'ipotiroidismo passano spesso misconosciute, essendo al massimo caratterizzate da sintomi aspecifici come stanchezza, modesta depressione o senso di malessere, sonnolenza, secchezza cutanea, perdita di capelli.

Successivamente emergono i sintomi classici, come sensazioni di freddo, riduzione della sudorazione, costipazione, raucedine, bradicardia ed ipotensione, ipercolesterolemia con aumento della frazione LDL, e soprattutto rigonfiamento mixedematoso del volto (mixedema periorbitale) e delle estremità (mixedema pretibiale) talvolta accompagnati da aumento ponderale.

Sintomatologia psichica. Nelle fasi conclamate si configura un quadro di apatia con ansia, irritabilità, irrequietezza, progressiva compromissione delle funzioni cognitive (memoria, attenzione, orientamento) fino ad una demenza con aspetti deliranti paranoidi ("follia mixedematosa") o con evoluzione in coma ipotermico grave ("coma mixedematoso"), ove nel 10-20% dei casi sono anche riportate crisi epilettiche.

Sintomatologia neurologica. Si manifesta con una compromissione neuroperiferica e muscolare diffusa, verosimilmente causata dal mixedema.

1. *Disturbi sensitivo-sensoriali.* Sono costituiti da parestesie, turbe sensitive profonde talvolta associate ad atassia sensitiva da sofferenza neuroperiferica, tinnitus, ipoacusia e vertigini, ipogeusia e cefalea. Frequenti sono i sintomi deficitari tronculari configuranti sindromi da intrappolamento (specie del tunnel carpale).

2. *Riflessi profondi.* Le risposte riflesse appaiono lente, soprattutto a livello rotuleo ed achilleo, per riduzione della velocità di decontrazione muscolare (>> 322 msec, fino ad oltre 1 sec) senza corrispondenti modificazioni della relativa soglia, latenza ed ampiezza ("riflesso mixedematoso" o *segno di Woltman,* Houston, 1954; Marinella, 2004). Questo rilievo, tuttavia, per quanto sia utile acquista valore realmente patognomonico solo nelle fasi conclamate dell'ipotiroidismo.

3. *Disturbi muscolari.* Comprendono artralgie, borsiti, aumento volumetrico mixedematoso delle masse muscolari con ipostenia e crampi dolorosi.

La percussione delle masse muscolari, inoltre, elicita come altro tipico segno una risposta idiomuscolare di durata prolungata fino ad oltre 1 sec (mioedema).

Terapia. Si basa sulla somministrazione di L-tiroxina (T4) a dosi sufficienti per raggiungere l'eutiroidismo, iniziando prudentemente con 25 mg p.o./die fino a raggiungere 75 a 125 mg p.o./die. Il coma mixedematoso è trattato con un'alta dose iniziale di T4 (da 200 a 500 mg i.v./die) o di T3 (40 mg i.v./die), quindi per via orale come sopra.

Paratiroidi

Le complicanze neurologiche delle patologie paratiroidee dipendono generalmente da alterazioni della fosforemia e calcemia. L'iperparatiroidismo primario può comportare astenia ed affaticabilità marcata, disturbi mnesici, irritabilità e depressione. In alcuni soggetti sono state anche descritte miopatie a esordio prossimale agli arti inferiori con quadri elettromiografici aspecifici, in altri sindromi da ipertensione intracranica reversibili dopo normalizzazione della calcemia, che in caso di una neoplasia paratoroidea secernente coincide con la sua asportazione chirurgica. Le compli-

canze neurologiche dell'ipoparatiroidismo sono quelle già descritte nell'ipocalcemia.

Ghiandole surrenali

Ipercortisolismo (sindrome di Cushing)

Oltre alle manifestazioni sistemiche, il 90% dei malati lamenta ipostenia e faticabilità generalizzata, prevalente nei muscoli prossimali degli arti e dei cingoli scapolare e pelvico. L'EMG può rivelare alterazioni aspecifiche e la biopsia muscolare risultare normale, anche se spesso dimostra aree di necrosi e alterazioni mitocondriali. Sono stati descritti anche casi di sindrome di Guillain-Barré.

Coesistono spesso disturbi psichiatrici sotto forma di labilità emotiva, euforia o mania ed agitazione psicomotoria. Negli adenomi ipofisari di discrete dimensioni sono frequenti disturbi campimetrici, quali emianopsie bitemporali o quadrantanopsie superiori bitemporali.

Iperaldosteronismo

Il quadro neurologico varia in rapporto all'ipertensione arteriosa, all'ipopotassiemia e all'alcalosi.

Feocromocitoma

Determina nel 90% dei casi una grave ipertensione arteriosa con puntate parossistiche associata a cefalea e ad un aumentato rischio di encefalopatia ipertensiva, emorragia intracranica e crisi epilettiche (5%).

L'alto tasso plasmatico di catecolamine può determinare tremore posturale e cinetico a 7-12 Hz. La neoplasia è più frequente nella neurofibromatosi NF1 (1%) e soprattutto nell'angiomatosi cerebello-retinica di von Hippel-Lindau (VHL).

Ipocortisolismo (malattia di Addison)

Apatia, spossatezza, depressione, sonnolenza, difficoltà attentive sono i sintomi dominanti, evolventi in alcuni casi in un progressivo declino mnesico-cognitivo verosimilmente legato all'ipoglicemia, all'ipossia o all'iperpotassiemia. Complicanze rare sono le sindromi epilettiche, lo pseudotumor cerebri, la sindrome di Guillain-Barré e le miopatie.

Pancreas e disturbi del metabolismo glicidico

Diabete mellito (DM)

È una delle malattie croniche più comuni, caratterizzata da manifestazioni cliniche proteiformi, da complicanze neurologiche acute su base metabolica e dallo sviluppo generalmente tardivo di compromissione vascolare e neuropatica. Si distinguono diverse forme di DM:

- DM-1 insulino-dipendente, causato da deficit di insulina per danno pancreatico, che interessa solitamente soggetti giovani non obesi;
- DM-2 non insulino-dipendente, causato da resistenza periferica all'azione dell'insulina, prevalente in soggetti anziani ed in sovrappeso, o in soggetti adulti nell'ambito di una sindrome metabolica;
- diabete gestazionale.

Le complicanze neurologiche correlano con la durata e la gravità della malattia, il tipo di diabete, l'inadeguato controllo dell'iperglicemia e l'aumentato rischio vascolare connesso al diabete.

Fattori di rischio vascolare e di demenza vascolare – Il DM è uno dei principali fattori di rischio per ictus e demenza vascolare assieme all'età, al sesso maschile, all'ipertensione, alle cardiopatie, al fumo, all'ipercolesterolemia, iperomocisteinemia ed OSAS.

L'iperglicemia diabetica accelera l'aterosclerosi delle grosse-medie arterie dell'encefalo e dei piccoli vasi cerebrali corticali e sottocorticali, della retina e dei nervi periferici, predisponendo sia ed episodi ischemici focali sia a microlesioni parenchimali ischemiche diffuse, che nelle neuroimmagini TC ed RM appaiono come piccoli infarti lacunari multipli, e nella sostanza bianca sottocorticale periventricolare, come leucoaraiosi diffusa.

Circa il ruolo del diabete nella genesi della demenza, il DM-2 è associato con un modesto declino cognitivo che evolve lentamente nel tempo, ma che comporta un aumentato rischio di deficit cognitivi più gravi fino alla demenza (Reijmer et al. 2010).

Esistono infatti evidenze che il meccanismo vascolare non sia l'unico in causa, considerando che lo stato di insulino-resistenza cerebrale nel DM-2 sembrerebbe favorire lo sviluppo della m. di Alzheimer, verosimilmente per un mancato effetto neurotrofico-protettivo dell'insulina (Kuljis et al, 2011).

Al contrario, l'elevata incidenza di episodi ipoglicemici anche gravi nel DM-1 riscontrata su una popolazione di 1144 soggetti (almeno 1 episodio nel 40% dei casi) non appare associata ad alcun significativo declino a lungo termine delle funzioni cognitive (Jakobson et al., 2007).

Neuropatia diabetica – Sintomi e segni di sofferenza del SNP e del Sistema Nervoso Autonomo sono riportati in oltre il 50% dei soggetti diabetici, usualmente sotto forma di complicanza tardiva.

Complicanze dismetaboliche acute – Comprendono l'ipoglicemia, lo stato iperosmolare iperglicemico non chetotico e la chetoacidosi diabetica.

Ipoglicemia – I primi sintomi neuroglicopenici iniziano a manifestarsi per livelli glicemici ~50-60 mg/dL, critici per l'apporto di glucosio all'encefalo, configu-

rando una crisi ipoglicemica che può evolvere in stato confusionale-stuporoso (30-50 mg/dL), in crisi epilettiche, deficit focali centrali (20-40 mg/dL) ed in coma ipoglicemico (<10 mg/dL).

Coma ipoglicemico. Al di sotto di 10-20 mg/dL, s'instaura un coma profondo con marcate alterazioni EEG fino al silenzio elettrico ed ipotermia.

Se l'ipoglicemia non viene tempestivamente corretta, si verifica un danno parenchimale irreversibile da deficit energetico nelle cosiddette aree di selettiva vulnerabilità all'ipoglicemia, in ordine di gravità la neocorteccia, l'ippocampo, il neostriato, il talamo e la sostanza nera del mesencefalo, con relativo risparmio del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale (Haces et al., 2010). In questi casi la sofferenza metabolica del nevrasse può assumere quattro differenti modalità espressive:

1. stato confusionale stuporoso o agitato (delirium);
2. compromissione troncoencefalica multifocale, con iperventilazione neurogena centrale e crisi decerebrate, ma con riflesso oculo-cefalico ed oculovestibolare conservati;
3. manifestazioni simil-ictali focali (emiparesi, afasia, emianopsia, etc.) con o senza turbe della coscienza, che possono alternarsi fra i due lati, non dipendono da patologia vascolare o d'altro tipo e tendono a risolversi;
4. crisi epilettiche, singole o multiple, e stati di male generalizzato convulsivo o non convulsivo.

Normalmente il coma ipoglicemico rappresenta una condizione estrema piuttosto infrequente, favorita dal sonno e dalla mancanza di aiuto da parte di altre persone che possano intervenire qualora l'ipoglicemia causi un deficit cognitivo o una confusione mentale tali da impedire al malato di assumere al più presto zuccheri per os o i.v.

È fondamentale identificare rapidamente la sintomatologia iniziale della crisi ipoglicemica, che può presentarsi sia in forma tipica, sia in forma atipica e subdola, non sempre facile da riconoscere senza un dosaggio glicemico enzimatico immediato.

Crisi ipoglicemia tipica. Più frequente nei soggetti con DM-1 ma possibile anche nel DM-2, è annunciata dalla comparsa di sintomi e segni adrenergici periferici, quali pallore, cardiopalmo, tremore, ipersudorazione, alterazioni del ritmo cardiaco, senso d'oppressione alle spalle ed al torace, e segni centrali quali capogiro, senso di malessere, ansia, tremore interno. Sia la risposta autonomica simpato-adrenergica, sia la simultanea increzione di glucagone sono finalizzate a mantenere l'omeostasi glicemica attraverso la glicogenolisi, rispettivamente muscolare ed epatica, ma se i due feedback sono insufficienti, nel giro di minuti possono far seguito confusione mentale, agitazione psicomotoria, e talvolta anche manifestazioni deficitarie focali simil-ictali (emiparesi ed afasia ipoglicemica), fino al coma.

Crisi ipoglicemia atipica. Se l'ipoglicemia è fluttuante e s'instaura progressivamente, soprattutto se esiste una disregolazione autonomica periferica, i fenomeni compensatori simpatici sopradescritti possono risultare di scarsa entità e passare inosservati o anche mancare, fin quando il soggetto non inizia a presentare alterazioni della coscienza che evolvono rapidamente in coma.

Questo tipo di crisi prevale nel diabete cronico ove esiste un'iporegolazione del trasportatore del glucosio GLUT-1 espresso dalla barriera endoteliale emato-encefalica che predispone all'occorrenza di manifestazioni neuroglicopeniche centrali senza preavviso simpatico, anche in presenza di una glicemia modestamente ridotta o addirittura ai limiti inferiori della norma.

In tal caso, un controllo terapeutico della glicemia molto stretto aumenta il rischio di crisi ipoglicemiche, come può accadere ai diabetici cronici occasionalmente sottoposti a nutrizione parenterale con fleboclisi glucosate lente (500 ml al 5%) contenenti insulina (5 U) qualora il flacone non sia periodicamente agitato per evitare che l'ormone si depositi al fondo ed entri in circolo troppo concentrato.

Stato iperosmolare iperglicemico non chetotico (HHS, Hyperglicemic Hyperosmolar State) – È una delle più gravi complicanze metaboliche del diabete mellito, anche se meno frequente di altre, che richiede immediati provvedimenti d'emergenza.

La condizione è caratterizzata da iperglicemia, iperosmolarità, disidratazione senza significativa chetoacidosi, segni di sofferenza neurologica focale o diffusa, e nel 20% dei casi, coma. Si verifica generalmente in soggetti anziani con DM-2, in concomitanza di malattie intercorrenti, specie di tipo infettivo, e nel 30-40% dei casi può costituire la modalità d'esordio di un diabete.

I soggetti possono presentare polidipsia, poliuria, perdita di peso ed astenia generalizzata. I disturbi neurologici focali o diffusi sono rappresentati da alterazioni dello stato di coscienza (dal rallentamento psicomotorio al coma), crisi epilettiche, disturbi visivi, nistagmo, emiparesi e deficit sensitivi, ipercinesie coreiche o emiballismo. Qualora il riequilibramento metabolico ed osmotico non apporti nel giro di qualche ora miglioramenti dello stato di coscienza o dei deficit neurologici, è opportuno escludere altre cause mediante neuroimmagini TC o RM.

Chetoacidosi diabetica – È uno stato di carenza assoluta o relativa di insulina, aggravato da iperglicemia, disidratazione e da acidosi, legata ad una alterazione metabolica dei trigliceridi e degli acidi grassi. Le cause più frequenti sono le infezioni intercorrenti ed un'inadeguata o trascurata terapia insulinica.

La chetoacidosi tende a manifestarsi più frequentemente in soggetti giovani e nel DM-1, e può insorgere in soggetti diabetici di qualsiasi età, o anche rappresentare la modalità d'esordio della malattia.

Oltre ai classici segni dell'iperglicemia (sete, poliuria, polidipsia, nicturia), sono presenti astenia generalizzata, malessere, inappetenza, nausea e vomito, confusione mentale, sonnolenza e nel 30% dei casi coma. Il quadro può essere arricchito anche dai sintomi e segni di una malattia infettiva acuta in atto (febbre, disuria, dolori addominali, tosse, dispnea, etc.).

CONNETTIVITI E VASCULITI

Sintomi e segni neurologici o psichiatrici di variabile entità sono comuni in molte malattie sistemiche autoimmuni e infiammatorie.

Certi disturbi neurologici lamentati dai soggetti con malattie reumatiche possono avere diverse basi fisiopatologiche come ad esempio la cefalea, sintomo molto comune che può dipendere da un'infiammazione meningea nella sindrome di Behçet e nella malattia di Lyme, oppure da alterazioni strutturali del rachide cervicale nella spondilite anchilosante o nell'artrite reumatoide. I disturbi neurologici prevalenti in alcuni disordini possono occasionalmente precedere lo sviluppo dei segni e sintomi propri della malattia di base.

Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

È una malattia reumatica infiammatoria cronica del connettivo ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune. Nel LES le manifestazioni neurologiche sono frequenti in qualunque fase, anche se di solito prevalgono in quelle precoci e talora ne caratterizzano l'esordio. Il coinvolgimento del SNC può essere direttamente causato dai fattori eziopatogenetici propri della malattia (immunocomplessi, autoanticorpi, vasculopatia), o dipendere dall'interessamento di altri organi ed apparati, responsabili a loro volta di disfunzioni sistemiche (uremia, ipertensione), da infezioni o da effetti avversi di farmaci.

La cefalea è un sintomo comune, e pur essendo molto spesso di tipo emicranico o di tipo tensivo, può anche preannunciare eventi cerebrovascolari o dipendere da un'ipertensione intracranica o da una meningite asettica, complicanza piuttosto rara e talvolta a decorso cronico ricorrente.

Piuttosto frequenti sono i disturbi psichici (40-50% dei casi), sotto forma di quadri polimorfi di tipo dissociativo paranoide o maniaco-depressivo, talvolta riferibili al trattamento corticosteroideo e spesso associati ad elevati livelli di anticorpi anti proteina P ribosomiale.

Crisi epilettiche parziali o generalizzate (15-30%) possono manifestarsi in qualunque fase del LES, ma più frequentemente nelle fasi terminali, ove rivestono un significato prognostico sfavorevole. Il loro trattamento dovrebbe prudenzialmente escludere i farmaci antiepilettici che possono indurre LES, come la fenitoina, la carbamazepina e il primidone, e prevedere un'associazione con corticosteroidi se coesistono segni clinici e bioumorali di attività di malattia (presenza di anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant, VES elevata, etc.)

Il 5-16% dei malati va incontro ad episodi cerebrovascolari prevalentemente ischemici di varia gravità, riferibili ad occlusione dei grossi vasi sovraortici, a vasculite dei piccoli vasi intracranici, a porpora trombotica trombocitopenica e ad embolia cardiogena. Nell'1-3% dei casi si possono manifestare trombosi venose cerebrali. L'aumento del rischio cerebrovascolare connesso alla presenza di una cardiopatia o di un elevato tasso di anticorpi antifosfolipidi giustifica una terapia anticoagulante cronica. Le emorragie intracraniche sono più rare e dipendono soprattutto dall'ipertensione arteriosa, dalla trombocitopenia e dalla vasculite cerebrale.

Relativamente infrequente (1%) è l'occorrenza di movimenti coreici unilaterali o generalizzati spesso associati a segni focali e declino mentale. Più rari sono l'emiballismo, il tremore, il blefarospasmo.

La patogenesi non è chiara, anche se di solito sono dimostrabili microinfarti nella testa del caudato. Incerto è il ruolo svolto dagli anticorpi antifosfolipidi.

Altrettanto infrequente è il coinvolgimento del midollo spinale (1%), che si manifesta principalmente con mielopatie ischemiche, ma anche con emorragie epidurali, sublussazioni atlo-assiali ed infezioni.

Una compromissione del SNP su base vasculitica si osserva nel 5-27% casi, manifestandosi con neuropatie subacute sensitive o sensitivo-motorie, poliradiculoneuropatie (sindrome di Guillain-Barré), multineuropatie, neuropatie autonomiche e craniali, specie del nervo facciale (5%) ed ottico (1%).

Il coinvolgimento muscolare, infine, è abbastanza comune, manifestandosi con miopatie infiammatorie istologicamente simili alla polimiosite. È stata inoltre descritta un'associazione fra LES e miastenia gravis.

Artrite reumatoide (AR)

È una malattia infiammatoria autoimmune cronica che colpisce prevalentemente le articolazione sinoviali o diartrodiali, anche se potenzialmente può coinvolgere ogni distretto dell'organismo.

Le complicanze neurologiche principali riguardano il SNP e comprendono sindromi da intrappolamento, in particolare del tunnel carpale (50%), neuropatie sensitive distali e multineuropatie, patogeneticamente riferibili in parte alla vasculite associata, in parte al danno

meccanico articolare. Meno frequenti sono le mielopatie cervicali compressive causate da una sublussazione delle prime vertebre cervicali, e del tutto eccezionale è l'interessamento vasculitico del SNC.

Spondilite anchilosante

La malattia colpisce elettivamente il rachide determinando una progressiva e diffusa rigidità che rappresenta l'esito di un processo infiammatorio cronico del connettivo fibroso e dell'osso in corrispondenza delle inserzioni dei tendini e dei ligamenti. Le più comuni complicazioni neurologiche sono rappresentate da mielopatie o radicolopatie da compressione.

Le mielopatie sono riferibili ad un'instabilità atlo-assiale e talora a sublussazione delle vertebre cervicali. Più rare sono le sindromi della cauda equina, riportate soprattutto in soggetti con lunga storia di malattia, portatori di un'infiammazione cronica meningea con importante fibrosi.

Sclerosi sistemica progressiva

L'eziologia è sconosciuta. È caratterizzata dalla sclerosi tissutale diffusa e da danno endoteliale dei microvasi. Le complicanze neurologiche più comuni sono costituite da neuropatie craniali e spinali, miopatia e cefalea. La cefalea ha di solito le caratteristiche dell'emicrania classica e talora costituisce il sintomo di esordio insieme al fenomeno di Raynaud.

I soggetti con importante danno renale e cardiaco sono particolarmente a rischio per le complicanze cerebrovascolari legate all'ipertensione arteriosa.

I nervi cranici più frequentemente colpiti sono IV, V, VII, VIII, IX e XII. La neuropatia del trigemino che talora si presenta all'esordio è di solito sensitiva, colpisce il 4% dei casi e nel 63% è bilaterale. Sono generalmente colpite la seconda e la terza branca.

Le neuropatie periferiche sono più rare, anche se nel 16% dei casi è possibile riscontrare alterazioni elettroneurografiche asintomatiche. Si manifestano principalmente con una neuropatia assonale distale simmetrica sensitivo-motoria e con sindromi del tunnel carpale, mentre eccezionalmente rare sono le multineuropatie.

L'interessamento muscolare può manifestarsi con segni clinici e istologici della polimiosite, ma di solito si osservano forme di miopatia relativamente benigne, con elettivo interessamento del cingolo scapolare. La biopsia muscolare mostra marcata fibrosi con alterazione del diametro delle fibre in assenza di infiammazione.

Sindrome di Sjögren (SS)

È una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, caratterizzata da xeroftalmia e xerostomia (*Sicca Syndrome*), primaria o più frequentemente secondaria ad altre malattie autoimmuni (60%). Le manifestazioni extraghiandolari, conseguenti all'estensione della flogosi linfoproliferativa agli altri distretti, sono frequenti nei soggetti con forma primaria (25% dei casi).

Le complicanze neurologiche più comuni sono rappresentate da neuropatie e miopatie. Le neuropatie spesso contraddistinguono l'esordio della SS. Fra i nervi cranici, il più frequentemente colpito è il V sensitivo, mentre la compromissione dei nervi spinali si manifesta prevalentemente con una polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica agli arti inferiori a lenta evoluzione di tipo assonale. Nel 20% dei casi la biopsia delle ghiandole salivari mostra un infiltrato linfoplasmacitario tipico, anche in assenza di xeroftalmia e xerostomia. Più rare sono le forme autonomiche e le multineuropatie.

Il coinvolgimento muscolare, presente nel 30 % dei casi, si manifesta spesso come una polimiosite o dermatomiosite a decorso generalmente benigno, senza importante incremento degli enzimi muscolari nel sangue.

Le complicanze da interessamento del SNC sono rare e comprendono cefalea, meningiti asettiche, disturbi psichiatrici e segni di sofferenza focale encefalica. La RM encefalica può evidenziare la presenza di multiple aree sottocorticali di piccole dimensioni, iperintense in T2.

Poliarterite nodosa

È una vasculite sistemica che colpisce soprattutto le arterie di medio calibro, con manifestazioni cliniche polimorfe causate dall'occlusione più o meno completa dei vasi o a emorragie. La parete arteriosa mostra una marcata infiltrazione leucocitaria periavventiziale, necrosi fibrinoide della media e proliferazione dell'intima fino all'obliterazione del lume. Coesistono dilatazioni aneurismatiche disseminate, ma questo tipico aspetto può essere anche scarsamente evidente.

Le complicanze neurologiche più frequenti e precoci sono rappresentate da multineuropatie craniali o spinali (50-75%), causate da un danno vasculitico asimmetrico dei fascicoli con infiltrazione macrofagico-linfocitaria CD4+. Il coinvolgimento del SNC è di solito più tardivo, manifestandosi in un 40% circa dei casi con crisi epilettiche, emorragie subaracnoidee, ictus ed encefalopatie.

Sindrome di Churg-Strauss

È una vasculite sistemica simile alla poliarterite nodosa, ma contraddistinta da una tipica infiltrazione tissutale di eosinofili. Il processo vasculitico si estende alle venule ed ai capillari ed interessa prevalentemente il polmone. Un quadro multineuropatico si verifica nel 66% dei soggetti e compare in media 7 anni dopo l'inizio dei disturbi polmonari. Le complicanze da interessamento del SNC sono rappresentate da vasculopatie cerebrali ischemiche o emorragiche e da encefalopatie respiratorie.

Granulomatosi con poliangioite (di Wegener)

È caratterizzata da lesioni granulomatose delle vie aeree superiori e inferiori e da una vasculite necrotizzante disseminata con ipertensione arteriosa.

Nel 10-45% dei casi sono presenti complicanze neurologiche che comprendono una compromissione dei muscoli extraoculari, del nervo ottico, dei nervi oculomotori, dell'orecchio medio e del VII ed VIII nervo cranico per estensione del processo granulomatoso dalle cavità nasali e paranasali all'orbita e all'osso temporale, e soprattutto lesioni del SNC causate dalla vasculite necrotizzante, sotto forma di emorragie cerebrali o subaracnoidee e trombosi venose. Meno frequente è invece il coinvolgimento del SNP (polineuropatie, multineuropatie), in ogni caso da valutare e trattare.

Arterite gigantocellulare (GCA) - Polimialgia reumatica (PMR)

Sono due connettiviti infiammatorie sistemiche ad eziologia sconosciuta strettamente correlate, spesso sovrapposte ed appannaggio dell'età medio-avanzata (>50 anni) che colpiscono rispettivamente grosse-medie arterie e/o tessuti sinoviali, con netta prevalenza femminile, e sono accomunate da febbricola, malessere generale, anoressia, VES >50 (1° h), PCR >>8 mg/L, iperfibrinogenemia e aumento delle IgG sieriche.

La PMR è una polisinovite che si manifesta con gravi poliartralgie-mialgie prossimali invalidanti (tratto cervicale, cingolo scapolare e pelvico), specie al risveglio *(freezing)*.

La GCA, limitatamente alle forme cefaliche (cefalea da arterite temporale), è stata descritta assieme alla sua diagnosi e terapia nel v. 2° Vol., Cap. 38 Cefalee e nevralgie del capo e della faccia.

Di competenza reumatologica, entrambe le malattie richiedono terapia corticosteroidea cronica, da adattarsi in base alla remissione clinica e bioumorale raggiunta dopo dosi iniziali d'attacco elevate (Dasgupta et al., 2016; Rovenský et al., 2017).

Vasculiti isolate del SNC

Si tratta di forme di vasculite granulomatosa idiopatica, con interessamento dei piccoli vasi a sede durale. Le manifestazioni cliniche sono proteiformi, anche se i quadri più comuni sono l'encefalopatia multifocale, gli eventi cerebrovascolari, le crisi epilettiche e la cefalea. In alcuni soggetti si manifestano vasculite retinica ed uveite. Mancano segni bioumorali sistemici di flogosi. Le neuroimmagini non dimostrano alterazioni peculiari. Nel 50% dei casi il liquor mostra una lieve pleiocitosi. L'angiografia e la biopsia rimangono pertanto le indagini diagnostiche più sensibili.

La terapia con ciclofosfamide e prednisone ha prodotto in molti casi un significativo beneficio.

Sarcoidosi

È una granulomatosi cronica multisistemica ad eziologia ignota ed a patogenesi probabilmente disimmune, caratterizzata da infiltrati di cellule epitelioidi, cellule giganti e linfociti con localizzazione preferenzialmente polmonare (infoadenopatia ilare), cutanea ed oculare, e nell'1-16% dei casi da complicanze nervose ("neurosarcoidosi"), che possono assumere un decorso progressivo (68%) o a ricadute/remissioni (32%) (Luke et al., 1987; Pardo, 2006).

Nel SNC, le strutture più frequentemente colpite sono nell'ordine: 1) i nervi cranici, specie il VII (paralisi facciale acuta periferica spesso bilaterale); 2) la regione ipotalamo-ipofisaria (sindrome da inappropriata secrezione di ADH); 3) le meningi della base (meningite cronica granulomatosa); 4) le superfici ventricolari (idrocefalo ostruttivo) e 5) il parenchima cerebrale (crisi epilettiche nel 18-22% dei casi, encefalopatia multifocale con demenza).

Nel SNP la neurosarcoidosi può essere causa di neuropatie periferiche a carattere misto, assonale e demielinizzante su base infiltrativo-compressiva per la formazione di granulomi a sede epi- perinevriale ed il coinvolgimento dei *vasa nervorum*. Le miopatie presenti nei soggetti con sarcoidosi hanno caratteristiche cliniche aspecifiche. La presenza di granulomi muscolari è un reperto autoptico piuttosto comune, mentre la manifestazione clinica della miopatia è abbastanza rara. Il trattamento si basa sulla terapia corticosteroidea.

Malattia di Behçet

Si tratta di una rara malattia vasculitica prevalentemente venosa multisistemica ad eziologia sconosciuta, ma probabilmente di natura autoimmune innescata da infezioni virali o batteriche, specie streptococciche. Più frequente nei Paesi mediterranei orientali ed in Giappone, prevale nelle donne fra 20-30 anni, mentre negli altri paesi, come gli USA, può colpire ogni età, anche quella infantile.

È caratterizzata dalla triade "ulcere orali, ulcere genitali, uveite" e da un alto rischio di cecità. Le ulcere sono più dolorose e gravi di quelle della stomatite ulcerosa, si localizzano in sede orale, scrotale o vulvare e tendono ad assumere un aspetto necrotico nelle forme più gravi o recidivanti. Tuttavia, poiché ogni organo può essere coinvolto, possono anche manifestarsi artriti acute, infiammazioni del tratto digerente e nel 10% dei casi lesioni infiammatorie del SNC, sotto forma di meningiti, menigoencefaliti o mieliti, responsabili di deficit cognitivo-mnesici, disturbi del linguaggio, dell'equilibrio e della motilità. Il coinvolgimento del SNP sotto forma di polineuropatie o multineuropatie è molto più raro.

Caratteristici sono gli attacchi acuti e le ricadute, separate da intervalli irregolari e variabili da pochi giorni ad anni, che assieme alla frequente incompletezza della sintomatologia, ritardano anche di molti anni la diagnosi. Non esistendo finora alcun test specifico, alcune

manifestazioni possono inizialmente orientare verso un lupus, una malattia di Lyme o di Crohn o un'artrite acuta, e quando sono attribuite alla malattia di Behçet, la diagnosi risulta errata in più della metà dei casi, qualora non soddisfi i criteri diagnostici raccomandati dall'*International Neuro Behçet's Advisory Group* (Kalra et al., 2014).

La terapia si basa sui corticosteroidi, e nei casi con compromissione uveitica e del SNC, sulla loro associazione con immunosoppressori.

SEPSI

Le manifestazioni sistemiche delle infezioni vengono indicate come sepsi e SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), termine usato per indicare la risposta infiammatoria sistemica che può essere scatenata – oltre che da endotossine batteriche – anche da processi non infettivi (traumi, ustioni, pancreatiti). La sepsi può essere causa di encefalopatie, neuropatie e miopatie (Bolton et al., 1993).

L'encefalopatia da sepsi colpisce malati cosiddetti "critici", cioè ad alto rischio, ove può essere diagnosticata solo per esclusione di cause ben più comuni (meningiti ed ascessi cerebrali). Insorge entro le prime due settimane di ricovero in unità di terapia intensiva manifestandosi con disturbi ingravescenti della coscienza, crisi epilettiche ed eventuali segni meningei ed a focolaio, è reversibile e precede la comparsa di segni di sofferenza neuromuscolare.

La neuropatia è prevalentemente assonale, ha un decorso più prolungato rispetto ai disturbi encefalici ed è spesso caratterizzata da difficoltà nello svezzamento dalla respirazione assistita.

La sepsi, la curarizzazione (e relativa immobilità prolungata) ed i glucocorticoidi sono il principale motivo delle gravi paralisi neuromuscolari da causa mista, neuropatica e miopatica che si osservano molto frequentemente negli ambienti di terapia intensiva (Lacomis et al., 1998; Latronico e Bolton, 2011).

La risposta infiammatoria sistemica può culminare nell'insufficienza multiorganica (MOF, *Multi-Organ Failure*) e danneggiare vari organi attraverso molteplici meccanismi (alterazioni microvascolari, danno della barriera ematoencefalica, liberazione di sostanze tossiche, produzione di radicali liberi e formazione di microascessi). L'insufficienza epatica e renale possono a loro volta causare segni di sofferenza cerebrale diffusa; questi meccanismi non spiegano tuttavia l'encefalopatia precoce osservata in corso di sepsi.

Il trattamento precoce, che richiede per la sua complessità il ricovero in unità di Terapia Intensiva, è quindi cruciale: si basa su molteplici strategie volte a combattere le infezioni in atto, l'endotossicosi, l'iperglicemia e la resistenza insulinica quasi sempre presenti, la marcata trombofilia e l'insufficienza renale e polmonare (Russell, 2006).

GRAVIDANZA

Le modificazioni fisiologiche o patologiche associate alla gravidanza (ormonali, circolatorie, respiratorie, fisiche) possono causare complicanze neurologiche o aggravare affezioni preesistenti. La neurologia della gravidanza riguarda i disturbi neurologici che insorgono durante la gestazione (sindrome del tunnel carpale, corea), quelli propri della gravidanza (eclampsia) e quelli preesistenti, che possono essere modificati da questa speciale condizione (sclerosi multipla, miastenia gravis) (Kaplan, 2006).

Pre-eclampsia ed eclampsia

La pre-eclampsia complica il 10% delle gravidanze ed è caratterizzata da ipertensione, edema e proteinuria.

L'aggravamento si manifesta con un ulteriore aumento pressorio e della ritenzione idrica con proteinuria, che nella successiva fase eclamptica evolve in oliguria, cefalea, disturbi visivi, alterazioni dello stato di coscienza e crisi tonico-cloniche generalizzate. Nella fase pre-eclampica può coesistere la sindrome HELLP *(Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet levels)*.

L'ipertensione gravidica si sviluppa in genere alla 20° settimana di gestazione in donne precedentemente normotese e tende a risolversi nei tre mesi successivi al parto. La pre-eclampsia e l'eclampsia possono manifestarsi con un deficit visivo da ischemia retinica con papilledema o da ischemia occipitale o con crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate, generalmente al termine del terzo trimestre, ma anche durante il parto o successivamente, entro le prime 24 ore e più raramente nelle prime due settimane di puerperio.

Talvolta le crisi sono subentranti e sfociano in uno stato di male convulsivo generalizzato. La patogenesi non è del tutto chiara, ma sembra riferibile all'associazione di più meccanismi come il vasospasmo, l'edema cerebrale ed il danno cerebrovascolare ischemico o emorragico, principale causa di morte. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da necrosi fibrinoide dei piccoli vasi, trombosi capillare, emorragie perivasali, emorragia subaracnoidea o intraparenchimale corticale, spesso petecchiale, ed edema cerebrale.

La RM in T2 mostra lesioni iperintense nella sostanza bianca sottocorticale, prevalentemente localizzate in sede occipito-parietale, talora potenziate da contrasto in T1, mentre le sequenze RM in diffusione (DW) permettono di distinguere le aree necrotiche, contraddistinte da edema citotossico, da quelle con edema vasogenico, permettendo di fare un bilancio più accurato

del tipo di danno in atto ed assumere idonee misure terapeutiche, in analogia all'encefalopatia posteriore reversibile ed alla sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (Albano et al., 2011; Ducros, 2012; Edlow et al., 2013; Fugate e Rabinstein, 2015).

Episodi cerebrovascolari

Il rischio cerebrovascolare aumenta 13 volte durante la gravidanza ed il puerpuerio. Il 70% degli ictus gravidici è di tipo ischemico trombotico o embolico e si verifica soprattutto nel 2°-3° trimestre di gravidanza o nelle prime due settimane dopo il parto. L'embolia può essere cardiogena o paradossa da tromboflebite pelvica o degli arti inferiori. Più raramente possono essere responsabili arteriti, dissezione spontanea della carotide interna durante il travaglio e fattori emodinamici.

Nella 2°-3° settimana di puerpuerio possono manifestarsi trombosi venose cerebrali, che interessano di solito il seno longitudinale superiore e le vene corticali, la cui patogenesi è riconducibile ad uno stato di ipercoagulabilità per piastrinosi, incremento dei fattori V, VII, VIII della coagulazione e del fibrinogeno.

Emorragie intracraniche da rottura di aneurisma o malformazione artero-venosa complicano lo 0,01-0,03% di tutte le gravidanze.

Neuropatie

Durante la gravidanza, in relazione a fattori meccanici e alla ritenzione idrica, si possono osservare frequentemente neuropatie da compressione o intrappolamento, fra cui la sindrome del tunnel carpale, le radicolopatie lombosacrali, la meralgia parestesica da comprensione del nervo femoro-cutaneo laterale.

Il plesso lombosacrale può risultare compresso a seguito di viziature pelviche, macrosomia fetale. Durante la gravidanza sono state descritte anche sindromi di Guillain-Barré e maggior occorrenza di paralisi facciali periferiche, riferibiili ad aumentata incidenza di infezioni erpetiche (HSV), edema tissutale con compressione meccanica del nervo, elevati livelli di estrogeni e progesterone o a una condizione pre-eclamptica.

Tumori

Durante la gravidanza, la sintomatologia degli emangiomi spinali, dei meningiomi e dei neurinomi dell'VIII può peggiorare a causa di un aumento volumetrico del tumore indotto dalle influenze ormonali. Il coriocarcinoma si associa a metastasi cerebrali che di solito si presentano con un quadro emorragico intraparenchimale.

Disordini del movimento

Comprendono la corea gravidica e la sindrome delle gambe senza riposo.

Corea gravidarum – Si tratta di un evento raro, che di solito colpisce giovani primipare nel primo trimestre di gravidanza e si risolve dopo il parto. Generalmente è presente una storia di corea di Sydenham.

La patogenesi sarebbe legata a un'aumentata sensibilità dei recettori dopaminergici dello striato, indotta dagli ormoni sessuali. Nei casi più gravi può essere utile il trattamento con neurolettici.

Sindrome delle gambe senza riposo – È un disturbo piuttosto comune che si osserva nel 20% delle gravidanze ed è generalmente associato a sideropenia ed a deficit di folati (v. 2° Vol., Cap. 51 Disturbi del sonno). Se la terapia vitaminica non è sufficiente a controllare il disturbo, si può integrare con basse dosi di L-DOPA.

Epilessia

La gravidanza non modifica la frequenza delle crisi epilettiche nel 50% dei casi, mentre nell'altra metà si osserva un aumento nel 40% ed una riduzione nel 10%. La causa principale dell'aumento delle crisi è la riduzione del tasso plasmatico dei farmaci antiepilettici causato da un aumentato metabolismo, un ridotto assorbimento, un aumentato volume di distribuzione o alla riduzione o sospensione della terapia per minimizzarne i possibili effetti teratogeni.

Il rischio di malformazioni fetali è correlato alla terapia antiepilettica in atto, e non all'epilessia materna di per sé (v. 2° Vol., Cap. 40 Epilessia).

Sclerosi multipla

Le complesse problematiche riguardanti questo tema sono trattate nel 2° Vol., Cap. 37 Malattie demielinizzanti infiammatorie del SNC.

Miastenia gravis

Di solito la gravidanza modifica significativamente una miastenia preesistente, e nel 30% dei casi può addirittura comportare un miglioramento, mentre nelle settimane successive al parto sono possibili peggioramenti clinici.

TRAPIANTI D'ORGANO

Lo sviluppo dei trapianti d'organo e delle terapie immunosoppressive ha permesso il pieno recupero di un crescente numero di malati in fase avanzata di malattia offrendo tempi di sopravvivenza sempre più lunghi.

Tuttavia, la medicina dei trapianti comporta ancora un 30-60% di complicanze neurologiche causate: 1) dalla terapia immunosoppressiva richiesta da ogni tipo di trapianto, soprattutto allogenico; 2) dalla malattia di base o dalla tecnica operatoria richiesta per ogni singolo tipo di trapianto, e 3) dalla più frequente incidenza

di condizioni "critiche" nei soggetti trapiantati rispetto ad altri malati (Wijdicks, 1999; Wijdicks e Rabinstein, 2011).

Tranne che nel trapianto autologo e in quello singenico, quasi sempre è richiesta una terapia immunosoppressiva cronica per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato. I farmaci usati a tale scopo (ciclosporina, tacrolimus, OKT3, steroidi) possono avere un effetto neurotossico diretto e facilitare le infezioni e lo sviluppo di neoplasie *de novo*.

Effetti avversi degli immunosoppressori

Ciclosporina – Modula la funzione dei linfociti T e inibisce il rilascio di linfochine, ed è il farmaco più usato sia per il mantenimento di un'immunodepressione cronica, sia per il trattamento del rigetto acuto. I suoi più importanti effetti sistemici si manifestano entro le prime settimane di trattamento con tossicità renale, epatica ed ipertensione arteriosa. Nel 15-40% dei soggetti trattati con alte dosi possono comparire disturbi neurologici o psichiatrici quanto mai vari, non direttamente correlati al tasso plasmatico del farmaco, specie se vi è stata una precedente radioterapia cranica, o in concomitanza di altri farmaci (beta-lattamici, corticosteroidi), o di ipocolesterolemia, ipomagnesemia, iperazotemia ed ipertensione arteriosa.

Il tremore è il sintomo neurologico più frequentemente riscontrato e può essere causato da un'attivazione simpatica, da un'encefalopatia, ma anche da una sofferenza cerebellare. L'encefalopatia da ciclosporina è caratterizzata da tremore, deficit motori (emiparesi, tetraparesi, paraparesi), cefalea, disartria, depressione e stati maniacali, mutismo, turbe della motilità oculare, allucinazioni visive, cecità corticale, atassia, crisi epilettiche e alterazioni dello stato di coscienza.

La RM può dimostrare un quadro di PRES (leucoencefalopatia posteriore reversibile). Nel trattamento è fondamentale la riduzione dei valori pressori, il controllo dei fattori di rischio e se possibile la riduzione del dosaggio o la sostituzione del farmaco con altri immunosoppressori meno neurotossici.

L'effetto tossico diretto della ciclosporina può causare crisi epilettiche nel 2-43% dei soggetti trapiantati, richiedendo soltanto un'attenta calibrazione delle dosi del farmaco, mentre in caso di crisi recidivanti che richiedano una terapia antiepilettica, l'interazione con la ciclosporina va regolarmente controllata tramite dosaggio dei rispettivi tassi plasmatici.

Analogamente, l'interazione fra ciclosporina e statine può causare un'aumentata incidenza di mialgie, rabdomiolisi ed insufficienza renale.

Fra gli altri disturbi sono da ricordare un'atassia cerebellare transitoria o permanente e complicanze più tardive meno gravi, come la cefalea e l'insonnia, ove può essere necessario ridurre il dosaggio del farmaco o considerare l'utilizzo di altri immunosoppressori.

Tacrolimus (FK 506) – È un immunosoppressore con meccanismo d'azione simile alla ciclosporina, ma con profilo di tossicità più favorevole. Sono state descritte varie complicanze neurologiche che regrediscono completamente dopo la sospensione del trattamento: tremore, ansia, sindrome delle gambe senza riposo, insonnia, incubi, parestesie, cefalea, mutismo, allucinazioni visive, cecità corticale e crisi epilettiche. In una quota elevata di soggetti, durante il trattamento immunosoppressivo per via parenterale si sviluppa una cefalea che permane nel 5% dei casi anche dopo il passaggio alla somministrazione orale.

Anticorpi monoclonali (mAB) – Dopo l'introduzione nel 1986 del muromonab-CD3 (OKT3, inattivante i T-linfociti CD3+) come farmaco antirigetto, a partire dal 2000 il numero dei mAB approvati da FDA/EMA per la cura di neoplasie e malattie autoimmuni è progressivamente cresciuto oltre a 20, così come la segnalazione di effetti avversi (reazioni anafilattiche o tossiche) e complicanze legate all'insorgenza di patologie infettive da immunosoppressione e all'innesco di patologie autoimmuni, la cui elencazione completa, sempre più complessa, esula da questa sede (Hansel et al., 2011: Gill et al., 2017).

Alcuni mAB usati nell'artrite reumatoide aumentano il rischio di herpes zoster recidivante, che richiede copertura con antivirali, mentre il natalizumab e rituximab usati nella sclerosi multipla aumentano quello di una leucoencefalomielite multifocale progressiva da JC virus.

Aumentato rischio è anche riportato per certe gravi polmoniti (TBC, batteriche), alcune patologie neurologiche autoimmuni (neuropatie, poliradicoloneuropatie acute e croniche, miastenia, miopatie) e per la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile.

Glucocorticoidi – Sono usati inizialmente ad alto dosaggio e poi a dosi scalari a scopo immunosoppressivo cronico e come farmaci antirigetto. Le complicanze neurologiche più frequenti della terapia cortisteroidea cronica sono i disturbi psicotici e la miopatia prossimale. Nella terapia antirigetto, inoltre, i corticosteroidi possono aumentare il tasso plasmatico della ciclosporina ed accentuarne la neurotossicità.

Infezioni del SNC – Si sviluppano nel 5-10% dei trapiantati ed hanno prognosi infausta nel 50% dei casi. L'eziologia è quasi sempre riferibile ad agenti opportunistici come la *Listeria monocytogenes*, il *Cryptococcus neoformans* e l'*Aspergillus fumigatus*. Il rischio di infezioni è ulteriormente aumentato dal posizionamento di cateteri, dall'intubazione endotracheale e dalla patologia di base. La diagnosi è spesso tardiva, poiché nell'immunodepresso i segni abituali del processo in-

fettivo (febbre, reazione meningea) possono essere lievi o addirittura assenti, o anche mascherati da altri fattori, quali fenomeni di rigetto, neurotossicità da farmaci e disfunzioni dell'organo trapiantato.

La cefalea, la febbre ed un deterioramento delle condizioni neurologiche devono comunque fare sospettare un'infezione del SNC.

L'identificazione dell'agente infettante è agevolata dal riscontro di infezioni in altri organi ed apparati (lesioni cutanee in soggetti con meningite da *Cryptococcus,* infezioni dell'apparato respiratorio da *Aspergillus fumigatus o Nocardiae*), dal tipo di quadro clinico e dalla latenza fra trapianto e peggioramento neurologico.

Le sindromi meningee acute sono solitamente causate da *Listeria*, mentre quelle subacute o croniche sono quasi sempre tubercolari o fungine e causano deficit di nervi cranici.

Deficit multifocali associati e deterioramento mentale ingravescente orientano verso una leucoencefalopatia multifocale progressiva da virus JC (PML), mentre un grave deficit focale del SNC (emiparesi, afasia, emianopsia, etc.) associato ad una sindrome da ipertensione intracranica suggerisce l'ipotesi di un ascesso cerebrale da *Aspergillus, Toxoplasma gondii, Listeria* e *Nocardia.*

Le differenti infezioni si distribuiscono in tre diversi periodi, in rapporto allo stato di immunosoppressione.

Nel 1° mese dopo il trapianto sono più frequenti le complicanze su base tossico-metabolica e le infezioni dipendono da una riattivazione di microrganismi endogeni, da riconoscere e trattare in anticipo.

Dal 2° al 6° mese prevalgono le complicanze infettive, specie le infezioni virali, in particolare da *Cytomegalovirus* e EBV e da agenti opportunistici.

Dopo il 6° mese, le infezioni tardive) sono generalmente causate da *Cryptococcus* e *Listeria.*

Sindromi linfoproliferative – I soggetti trapiantati presentano una maggiore incidenza di neoplasie ed in particolare di malattie linfoproliferative, dall'iperplasia linfatica policlonale benigna al linfoma non-Hodgkin, specie in presenza di positività EBV.

Il SNC è colpito nel 15-25% dei casi e nell'85% l'encefalo è l'unica sede di malattia. I linfomi compaiono nella maggior parte dei casi fra il 1°-3° anno dopo il trapianto e costituiscono l'87% dei tumori cerebrali nei trapiantati. Clinicamente non differiscono rispetto ai linfomi primitivi del sistema nervoso centrale, nel 20-50% dei casi sono multicentrici e nel 25% si localizzano in sede leptomeningea.

In RM il linfoma si distingue dalla PML per la presenza di effetto massa ed un potenziamento in T1 dopo contrasto; la diagnosi definitiva, tuttavia, può richiedere una biopsia stereotassica.

Il trattamento comprende l'uso di corticosteroidi ad alto dosaggio per combattere l'edema cerebrale, la riduzione della terapia immunosoppressiva e l'utilizzo di farmaci antivirali. In caso di mancato miglioramento può essere utilizzato l'interferon-α per la sua azione antivirale ed antiproliferativa, oltre a una prudente chemioterapia.

Complicanze neurologiche specifiche dei singoli trapianti

Come già ricordato, queste complicanze possono essere legate a diversi fattori: malattia di base, tecnica operatoria ed effetti collaterali dei farmaci immunodepressori.

Trapianto di midollo osseo – Le complicanze neurologiche principali sono rappresentate da encefalopatie metaboliche, crisi epilettiche generalizzate e da una reazione di rigetto dell'ospite da parte del midollo trapiantato (GVHD, *Graft Versus Host Disease*), differenziabili fra loro in rapporto alla fase in cui si manifestano.

Nella fase di preparazione al trapianto, insorgono crisi epilettiche nel 3-10% dei casi e più raramente encefalopatie tossico-metaboliche in seguito a terapia con carmustina, busulfan, ifosfamide e mecloretamina.

Il cisplatino ed il taxolo possono causare una neuropatia periferica assonale, prevalentemente sensitiva, che si manifesta nel giro di settimane o mesi dopo il ciclo di chemioterapia.

La citarabina a dosi alte causa invece una neuropatia prevalentemente demielinizzante motoria, talora associati a segni cerebellari.

L'irradiazione totale comporta il rischio di turbe cognitive persistenti, specie nei bambini, e neoplasie.

Nei primi tre mesi dopo il trapianto le complicanze neurologiche si verificano in concomitanza di pancitopenia, farmaci, condizioni critiche e reazioni GVHD, e comprendono emorragie da piastrinopenia, infarti cerebrali su base embolica anche settica e leucoencefalopatie in seguito a dosi elevate di metrotexato associate a radioterapia.

La terapia con ciclosporina e tacrolimus iniziata nella prima settimana dopo il trapianto può causare crisi epilettiche, segni neurologici focali, encefalopatia e disturbi visivi. La reazione GVHD si verifica nel 30% dei soggetti HLA compatibili ed in oltre il 60% dei soggetti HLA non compatibili. Può essere acuta, comparendo in genere entro i primi tre mesi, e può comportare un'insufficienza epatica con encefalopatia. Sempre in questa fase si manifestano complicanze infettive da agenti opportunistici, in particolare *Aspergillus* e *Toxoplasma*. Più raramente sono riportate encefaliti virali.

Dopo il terzo mese, la comparsa di segni di sofferenza focale del SNC può indicare una ripresa della malattia di base, specie nei soggetti sottoposti a trapianto autologo, mentre quelli sottoposti a trapianto allogeni-

co in trattamento cronico immunosoppressivo possono sviluppare una GVHD cronica con interessamento autoimmune dell'apparato neuromuscolare (polimiositi, miastenia gravis, neuropatie infiammatorie croniche) o vasculitico dei piccoli vasi cerebrali.

Trapianto renale – Circa il 5% dei trapiantati può presentare complicanze cerebrovascolari e/o neuroperiferiche acute per compressione tronculare causata da ematomi spontanei, specie in corrispondenza del nervo femorale e del nervo femoro-cutaneo laterale.

Infarti spinali con sindrome del cono midollare si possono sviluppare nei soggetti in cui la parte caudale del midollo spinale riceve branche dall'arteria iliaca interna, anziché dalle arterie intercostali.

Trapianto cardiaco – Durante il trapianto viene usata per un periodo di tempo variabile la circolazione extracorporea che può essere complicata da una sofferenza cerebrale su base ipossica o da infarti cerebrali a genesi embolica. Il posizionamento operatorio, inoltre può causare neuropatie o plessopatie brachiali da stiramento o compressione nel 10-15% dei soggetti.

Frequenti sono anche le complicanze neurotossiche dagli immunosoppressori impiegati ad alte dosi nel decorso post-operatorio, così come è aumentato il rischio di infezioni da *Toxoplasma* e di sindromi linfoproliferative rispetto agli altri tipi di trapianto.

Trapianto polmonare – Le complicanze sono essenzialmente riferibili alle procedure operatorie ed al funzionamento dell'organo trapiantato.

Sono riportate encefalopatie ipossiche e metaboliche, interessamento del nervo frenico e del nervo laringeo ricorrente di sinistra.

Trapianto epatico – Mentre gli studi clinici riportano complicanze neurologiche nel 20-30% dei casi, serie autoptiche dimostrano che il coinvolgimento del SNC è molto più frequente (oltre l'80%).

La maggior parte delle complicanze è rappresentata da: 1) un peggioramento dell'encefalopatia epatica se il trapianto fallisce; 2) lesioni cerebrovascolari emorragiche (per gravi alterazioni dell'emostasi) o ischemiche (di confine se causate da ipovolemia ed ipotensione intraoperatoria, o nel territorio di un'arteria cerebrale se causate da embolia; 3) mielinolisi pontina centrale, evenienza piuttosto frequente in questo tipo di trapianto (1-13%); 4) neuropatie traumatiche secondarie alle procedure chirurgiche (6%); e 5) effetti avversi tossici connessi alla terapia immunosoppressiva, dipendenti sia dall'alto dosaggio dei farmaci, sia dalla presenza negli epatopatici di numerosi fattori predisponenti alla tossicità da ciclosporina.

Trapianto pancreatico – È spesso praticato assieme a quello renale. Sebbene le complicanze neurologiche attribuibili alla tecnica chirurgica siano rare, in più del 25% dei soggetti operati si manifestano quadri di sofferenza cerebrovascolare ischemica focale o diffusa, in parte favoriti dai disturbi cardiovascolari connessi al diabete. Il trapianto pancreatico permette di arrestare l'evoluzione di una neuropatia diabetica preesistente e di ridurre la mortalità a cinque anni.

Trapianto intestinale – È indicato nelle gravi patologie intestinali incompatibili con l'alimentazione per via parenterale. Le complicanze neurologiche più frequenti sono le encefalopatie, le sofferenze neuromuscolari e le crisi epilettiche.

Riferimenti bibliografici

Albano, B., Del Sette, M., Roccatagliata, L., et al. (2011). Cortical subarachnoid hemorrhage associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome after elective triplet cesarean delivery. Neurol Sci, 32(3), 497-501.

Ali, E., Chaila, E., Hutchinson, M., et al. (2010). The 'hidden work' of a hospital neurologist: 1000 consults later. Eur J Neurol, 17(4), e28-32.

Bandettini di Poggio, M., Murdaca, G., Puppo, F., et al. (2010). Antiphospholipid syndrome and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Semin Arthritis Rheum, 40(3), e9-10.

Bolton, C. F., Young, G. B., & Zochodne, D. W. (1993). The neurological complications of sepsis. Ann Neurol, 33(1), 94-100.

Chaudhry, V., Corse, A. M., O'Brian, R., et al. (1999). Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. Hepatology, 29(6), 1698-1703.

Clouston, P. D., DeAngelis, L. M., & Posner, J. B. (1992). The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol, 31(3), 268-273.

Cocito, L., Audenino, D., & Primavera, A. (2001). Altered mental state and nonconvulsive status epilepticus in patients with cancer. Arch Neurol, 58(8), 1310.

Costelloe, L., O'Rourke, D., Monaghan, T. S., et al. (2011). Liaison neurologists facilitate accurate neurological diagnosis and management, resulting in substantial savings in the cost of inpatient care. Ir J Med Sci, 180(2), 395-399.

Douglas, M. R., Peake, D., Sturman, S. G., et al. (2011). The inpatient neurology consultation service: value and cost. Clin Med, 11(3), 215-217.

Ducros, A. (2012). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol, 11(10), 906-917.

Edlow, J. A., Caplan, L. R., O'Brien, K., et al. (2013). Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. Lancet Neurol, 12(2), 175-185.

Fugate, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol, 14(9), 914-925.

Gilbert, M. R., & Grossman, S. A. (1986). Incidence and nature of neurologic problems in patients with solid tumors. Am J Med, 81(6), 951-954.

Gill, C., Rouse, S., & Jacobson, R. D. (2017). Neurological Complications of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Trends from Oncology to Rheumatology. Curr Neurol Neurosci Rep, 17(10), 75.

Haces, M. L., Montiel, T., & Massieu, L. (2010). Selective vulnerability of brain regions to oxidative stress in a non-coma model of insulin-induced hypoglycemia. Neuroscience, 165(1), 28-38.
Hansel, T. T., Kropshofer, H., Singer, T., et al. (2010). The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov, 9(4), 325-338.
Hansen, C. K., Fisher, J., Joyce, N., et al. (2011). Emergency department consultations for patients with neurological emergencies. Eur J Neurol, 18(11), 1317-1322.
Heimans, J. J., Taphoorn, M. J., & van Kooten, B. (1993). Neurologic consultation in cancer patients. Ned Tijdschr Geneeskd, 137(52), 2705-2709.
Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., et al. (1996). A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med, 334(8), 494-500.
Houston, C. S. (1958). Myxoedema Reflex. Can Med Assoc J, 78(5), 368-369.
Jacobson, A. M., Musen, G., Ryan, C. M., et al. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med, 356(18), 1842-1852.
Kaal, E. C. A., & Charles J. Vecht, C. J. (2008). The Prevalence and Impact of Neurologic Disease in Cancer. In D. Schiff, S. Kesari & P. Y. Wen (Eds.), Cancer neurology in clinical practice. Neurologic Complications of Cancer and Its Treatment, pp. 3-11. Totowa, N.J.: Humana Presss.
Kalra, S., Silman, A., Akman-Demir, G., et al. (2014). Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. J Neurol, 261(9), 1662-1676.
Kuljis, R. O., & Salkovic-Petrisic, M. (2011). Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. J Alzheimers Dis, 25(1), 29-41.
Lacomis, D., Petrella, J. T., & Giuliani, M. J. (1998). Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. Muscle Nerve, 21(5), 610-617.
Latronico, N., & Bolton, C. F. (2011). Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol, 10(10), 931-941.
Luke, R. A., Stern, B. J., Krumholz, A., et al. (1987). Neurosarcoidosis: the long-term clinical course. Neurology, 37(3), 461-463.
MacDonald, B. K., Cockerell, O. C., Sander, J. W., et al. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain, 123 (Pt 4), 665-676.
Marinella, M. A. (2004). Woltman's Sign of Hypothyroidism. Hospital Physicians, 40(1), 31-32.
Pardo, C. A. (2006). Neurosarcoidosis. In R. T. Johnson, J. W. Griffin & J. McArthur (Eds.), Current Therapy in Neurologic Disease, 7th ed., pp. 201-206. St Louis, Mo: Mosbys.
Primavera, A., Cocito, L., & Abbruzzese, M. (1998). Neurological consultation in a teaching department of internal medicine. Eur J Neurol, 5(suppl. 3), 222-223.
Primavera, A., Audenino, D., Mavilio, N., et al. (2001). Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. Ann Rheum Dis, 60(5), 534-537.
Pui, C. H., & Thiel, E. (2009). Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. Semin Oncol, 36(4 Suppl 2), S2-S16.
Reijmer, Y. D., van den Berg, E., Ruis, C., et al. (2010). Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev, 26(7), 507-519.
Rovenský, J., Leeb, B., Štvrtinová, V., et al. (Eds.). (2017). Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (3rd ed.). Wien; New York: Springer, vii, 222 pp.
Russell, J. A. (2006). Management of sepsis. N Engl J Med, 355(16), 1699-1713.
Sculier, J. P., Feld, R., Evans, W. K., et al. (1987). Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. Cancer, 60(9), 2275-2283.
Stracciari, A., Guarino, M., Pazzaglia, P., et al. (2001). Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70(1), 136-137.

Testi di riferimento

Aminoff, M. J., & Josephson, S. A. (2014). Aminoff's neurology and general medicine (5th ed.). Amsterdam, NY.
Bhardwaj, A., Mirski, M. A. Z., & Ulatowski, J. A. (2004). Handbook of neurocritical care. Totowa, N.J.: Humana Press.
Biessels, G. J., & Luchsinger, J. A. (2009). Diabetes and the brain. New York, NY: Humana Press.
Biller, J. (2008). The interface of neurology & internal medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Wiliams & Wilkins.
Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., et al. (Eds.). (2016). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). London, New York: Elsevier, xxiii, 2348 pp.
Dasgupta, B., & Dejaco, C. (Eds.). (2016). Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (3rd edition. ed.). Oxford: Oxford University Press xiv, 154 pp.
DeAngelis, L. M., & Posner, J. B. (2009). Neurologic complications of cancer (2nd ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
Donaghy, M., Compston, A., Rossor, M., et al. (2001). Clinical diagnosis. In M. Donaghy (Ed.), Brain's Diseases of the Nervous System, 11th ed. ed., pp. 11–60. Oxford, UK: Oxford University Presss.
Kaplan, P. W. (2006). Neurologic disease in women (2nd ed.). New York, N.Y.: Demos Medical Pub. Goldman, L., & Schafer, A. I. (2012).
Goldman, L., & Schafer, A. I. (Eds.). (2016). Goldman-Cecil medicine (25th edition. ed. Vol. 1-2). In. Philadelphia, PA: Elsevier, 2 volumes (xxx,xl, 2722, I2108 pages).
Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., et al. (Eds.). (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine (19th ed.). New York: McGraw-Hill Education, xxxviii, 3940 pp.
Longo, D. L., & Harrison, T. R. (2011). Harrison's principles of internal medicine (18th ed.). New York: McGraw-Hill.
Posner, J. B., & Plum, F. (2007). Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma (4th ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's principles of neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, 1654 pp.
Schaumburg, H. H., Berger, A. R., & Thomas, P. K. (1992). Uremic neuropathy. In Disorders of peripheral nerves, Contemporary neurology series ; 36, Ed. 2. ed., pp. 156-163. Philadelphia: Daviss.
Schiff, D., Kesari, S., & Wen, P. Y. (2008). Cancer neurology in clinical practice. Neurologic Complications of Cancer and Its Treatment. Totowa, N.J.: Humana Press.
Sirven, J. I., & Malamut, B. L. (2008). Clinical neurology of the older adult (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Torbey, M. T. (2010). Neurocritical care. Cambridge: Cambridge University Press.

Varelas, P. N. (2005). Seizures in critical care: a guide to diagnosis and therapeutics. Totowa, N.J.: Humana Press, xiv, 380 pp.

Weiner, W. J. (2010). Neurology for the non-neurologist (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Wijdicks, E. F. M. (1999). Neurologic complications in organ transplant recipients. Boston: Butterworth-Heinemann.

Wijdicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2011). Neurocritical care. New York: Oxford University Press.

Young, G. B., & Wijdicks, E. F. M. (2008). Disorders of consciousness. In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 90 (3rd series), pp. xii, 391 p. Edinburgh ; New York: Elseviers.

Capitolo 51

Disturbi del sonno

S. Garbarino, A. Primavera, G. Rodriguez, A. Seitun

Tutti sanno cos'è il sonno, condizione fisiologica che interrompe transitoriamente la veglia e s'associa ai sogni, in un ciclo vitale continuo considerato, da Aristotele in poi, di attività e riposo (o inattività).

Darne una definizione più accurata, però, non è semplice, anche se lo stesso concetto è stato rielaborato più volte, in termini di alternanza ciclica fra due sfere, "ergotropica" (=veglia, prevalenza simpatica) e "trofotropica" (= sonno, prevalenza parasimpatica, Hess, 1931, 1949) o in termini di "consumo" (veglia) e successivo "ristoro" per riparare ciò che è stato usurato ("*what has suffered wear and tear*"), rovesciando la convinzione che riposo significhi inattività funzionale (Sherrington, 1946, pag. 252, ristampa 2009).

Oltre a confermare questi concetti, le osservazioni neurofisiologiche e lo studio del comportamento di preparazione al sonno, comune a molte specie animali, portarono a valorizzarne l'aspetto "appetitivo" (desiderio di dormire) e "consumatorio" (dormire), pur in assenza delle attività comportamentali motorie tipiche delle pulsioni istintuali presenti in veglia (Moruzzi, pag. 140, in Jouvet e Moruzzi, 1972).

Il merito di questa impostazione, precedentemente ignorata, è indiscutibile, portando all'identificazione del processo omeostatico S (pressione del sonno) ed alla sua concreta applicazione nella scala ESS (*Epworth Sleepness Scale*), internazionalmente usata per la diagnosi dei disturbi da eccessiva sonnolenza.

Storia delle ricerche sul sonno – La storia scientifica sulla fisiologia ed i disturbi del sonno può considerarsi iniziata con la descrizione di casi di encefalite letargica affetti da insonnia ostinata o da letargia continua in rapporto alla presenza di lesioni delle aree anteriori o posteriori dell'ipotalamo (von Economo, 1923, 1926), fra cui quella anteriore preottica risultata cruciale per l'addormentamento (Nauta, 1946).

Il ruolo dell'ipotalamo e del talamo nella genesi del sonno, del risveglio e delle reazioni autonomiche di allerta e attacco/fuga era contemporaneamente dimostrato mediante stimolazioni stereotassiche profonde con rampe di corrente graduali (Hess, 1949).

L'introduzione dell'elettroencefalografia (EEG, Berger, 1929) inaugurò lo studio dell'attività elettrica cerebrale durante la veglia e il sonno sia nell'uomo che in esperimenti lesionali e farmacologici (Bremer, 1929, 1937), portando all'identificazione: del sistema reticolare attivante ascendente del tronco encefalico (ARAS, Moruzzi e Magoun, 1949); allo studio EEG del sonno infantile (Kleitman e Engelmann, 1953); alla conferma dell'ipotalamo e talamo come centri attivi del sonno e della veglia (Hess, 1949); all'identificazione del sonno con movimenti oculari rapidi (REM, *Rapid Eye Movements*, Aserinsky e Kleitman, 1953) e delle cicliche variazioni EEG, comportamentali ed oniriche durante il sonno (Dement e Kleitman, 1957); all'identificazione dei centri pontini rostrali della veglia (Batini et al., 1957) ed al ruolo dei relativi nuclei aminergici (Jouvet 1967; Jouvet e Moruzzi, 1972), ed alla standardizzazione dei vari parametri atti a valutare le varie fasi del ciclo sonno-veglia umano (Rectschaffen e Kales, 1968).

Parallelamente iniziava lo studio sperimentale dell'attività corticale e sottocorticale nel sonno e nella veglia spontanei mediante la registrazione dei potenziali evocati di massa e unitari da singoli neuroni, che dimostravano l'occorrenza di importanti modificazioni della trasmissione talamo-corticale, ridotta nel passaggio dalla veglia al sonno NREM ma nettamente aumentata nel sonno REM (Favale et al., 1964; Dagnino et al., 1965a-b-c) specie in coincidenza dei REM spontanei o evocati da stimolazione pontina (Dagnino et al., 1966).

Parallelamente, veniva dimostrata l'occorrenza di corrispettive modificazioni della frequenza e del *pattern* di scarica unitaria, sia nel talamo che in corteccia (Evarts, 1960; Evarts et al., 1962; Evarts, 1964; Maffei et al., 1965; Mukhametov et al., 1970a-b; Abbruzzese et al., 1975a-b; McCarley e Hobson, 1975; Seitun et al., 1983a-b; Timofeev et al., 1996; Steriade et al., 2001; Steriade, 2003; Steriade e McCarley, 2005).

L'introduzione di tecniche neuroanatomiche orto o antidromiche e isto-immunocitochimiche in microscopia ottica, TEM e confocale e l'approccio neurochimico/neurofarmacologico *in vivo* ed *in vitro* permettevano una dissezione delle strutture e dei neuromodulatori coinvolti nella veglia e nel sonno sempre più approfondita.

Lo studio dei vari trasmettitori e le ricerche genetiche volte a decifrare i bioritmi circadiani cellulari (v. 1° Vol., Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie), ultimamente implementate da sofisticate tecniche optogenetiche ed optrodiche (Shiromani e Peever, 2017), hanno completamente rivoluzionato le precedenti concezioni abbastanza statiche sul ciclo sonno-veglia, portando ad un impressionante incremento dei lavori sul sonno a partire dagli anni 2000: da 82 nel 1950, a 3.425 nel 2000, seguiti da un'impennata a 12.969 nel 2016 ed in continuo aumento.

Tuttavia, il significato biologico del sonno rimane un enigma (Krueger et al., 2016), considerando che, come fenomeno adattivo funzionale al mantenimento delle attività vitali ed alla sopravvivenza, si è filogeneticamente evoluto dai procarioti agli eucarioti, per esprimersi nel fotoperiodismo e nello stato di riposo vegetativo o di quiescenza invernale dei vegetali, quindi nei periodi di inattività degli insetti (Drosofila), per poi svilupparsi nei rettili, uccelli ed essere sempre meglio definito e complesso nei mammiferi fino all'uomo, ove le sue tipiche caratteristiche sono esplorabili elettrograficamente con grande precisione (polisonnografia).

La descrizione dei disturbi del sonno e del loro impatto sulla salute richiede preliminari conoscenze sulla struttura, caratteristiche e basi neurobiologiche e neurofisiologiche del sonno, incluse le parti riguardanti nuclei, aree, neuromodulatori ipotalamici e bioritmi circadiani coinvolti nel ciclo sonno-veglia, precedentemente descritte nel Cap. 21 del 1° Volume (Sindromi ipotalamo-Ipofisarie ed epifisarie).

Basi neurobiologiche della veglia e del sonno

Le principali strutture neuroanatomiche, i neuromodulatori e le modificazioni della trasmissione sinaptica connesse alla veglia ed ai vari stadi del sonno a cui sarà fatto riferimento nei successivi paragrafi sono schematizzati globalmente nella Fig. 1, mentre nella Fig. 2 sono illustrati i meccanismi di sincronizzazione nictemerale ipotalamici e nella Fig. 3 le variazioni dei vari neurotrasmettitori e neuromodulatori connesse al ciclo sonno veglia.

Stadi dei ciclo sonno-veglia

Il ciclo sonno-veglia si valuta in maniera adeguata solo mediante polisonnografia (PSG), cioè la registrazione simultanea dell'attività elettrica cerebrale (EEG), oculare (EOG), muscolare (EMG, muscoli genioglosso e tibiale anteriore), cardiaca (ECG), respiratoria (flusso aereo oro-nasale, movimenti toraco-addominali, rumore respiratorio, ossimetria periferica) e dei movimenti e della posizione corporea nel sonno (attigrafia) (vol. 1, Cap. 10 Indagini elettrofisiologiche diagnostiche, EEG; Chokroverty, S., & Bhat, 2014).

La registrazione poligrafica (Fig. 4) permette di valutare la veglia ed i vari stadi del sonno NREM (senza REM) e con REM (*Rapid Eyes Movements*), in base a parametri standard (Rectschaffen e Kales, 1968).

Il sonno NREM comprende tre stadi successivi (N1-3) caratterizzati da progressivo rallentamento e sincronizzazione dell'attività EEG (N1), comparsa di fusi del sonno (*spindles*) e complessi K (N2), e progressivo predominio di attività delta di crescente ampiezza e durata (N3).

Il sonno REM si manifesta con la comparsa abbastanza rapida di un'attività EEG desincronizzata alfa/theta di basso voltaggio, simile alla veglia, atonia muscolare talvolta con mioclonie ipniche e salve di movimenti oculari rapidi (REM), isolati o in sequenza (Rechtshaffen e Kales, 1968).

Veglia – La veglia corrisponde fisiologicamente allo stato di coscienza vigile ed orientato. La veglia attentiva a occhi aperti o durante lo svolgimento di un compito mentale o fisico è caratterizzata da un ritmo EEG beta (13-20 Hz) di basso voltaggio, a movimenti oculari saccadici o di fissazione e attività EMG tonica o fasica di variabile entità.

La veglia quieta a occhi chiusi in assenza di compiti mentali è annunciata dalla comparsa di ritmo alfa sinusoidale a 8-12 Hz di media ampiezza, prevalente sui settori posteriori dei due emisferi, e da una riduzione dell'attività EMG.

Lo stato di vigilanza è sostenuta dal sistema ARAS, che include proiezioni troncoencefaliche/basali ascendenti colinergiche (nucleo peduncolopontino, laterodorsale, banda diagonale di Broca, nuclei del setto, nucleo basale di Meynert), noradrenergiche (*locus coeruleus*), serotoninergiche (nucleo del rafe dorsale) e dopaminergiche (grigio periacqueduttale ventrolaterale, nucleo latero-posteriore tegmentale e neuroni dopaminergici del rafe dorsale, responsivi a stimoli salienti, Cho et al., 2017).

Sonno NREM – Attraversa tre fasi di profondità crescente (N1-N2-N3), documentati da un progressivo

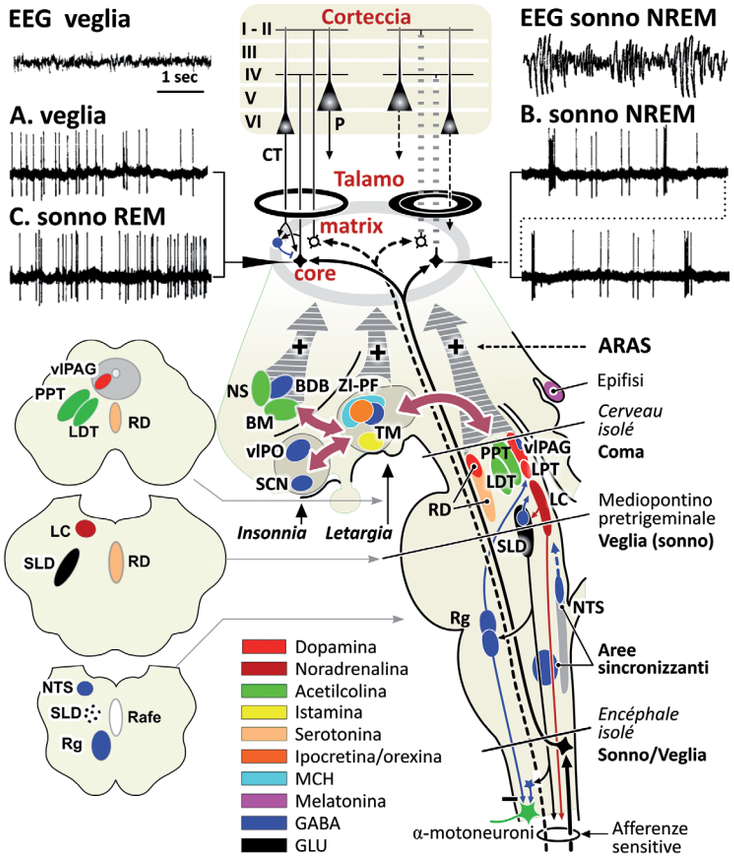


Fig. 1. Principali strutture coinvolte nelle varie fasi del ciclo sonno-veglia e relative modificazioni dell'attività EEG ed unitaria di singoli neuroni talamocorticali (c, *core*: rossi; m, *matrix*: azzurri). ARAS= *Ascending Reticular Activating System*; BDB= banda diagonale di Broca; BM= n. basale di Meynert; CT= neuroni corticotalamici; LC= *locus coeruleus*; LDT= n. laterodorsale tegmentale; LPT= n. lateropontino tegmentale; NS= nuclei. del setto; NTS= n. del tratto solitario; P= neuroni corticospinali; PC= n. *precoeruleus*; PPT= n. peducolopontino tegmentale; RD= n. rafe dorsale; Rg= n. reticolare gigantocellulare; SC= n. *subcoeruleus*; SCN= n. soprachiasmatico; SLD= n. sublaterodorsale (n. *pontis oralis* + *caudalis*); TM= nucleo tuberomammillare; vlPAG= grigio periacqueduttale ventrolaterale; vlPO= n. preottico ventrolaterale, ZI-PF= zona incerta, area perifornicale e ipotalamica laterale. Nella veglia, l'attivazione ARAS colinergica e aminergica permette la trasmissione talamica dei segnali sensitivo-sensoriali alla corteccia attraverso una scarica unitaria regolare continua (A), mentre nel sonno NREM (B) la disattivazione ARAS determina lunghe pause intercise da brevi *burst* periodici ad alta frequenza (linee tratteggiate). Nel sonno REM, una riattivazione colinergica e dopaminergica ripristina una scarica simile alla veglia, in concomitanza di un blocco α-motoneuronale (adattato da Boeve et al., 2010 e Cho, 2017. Scarica unitaria da Mukhametov et al., 1970).

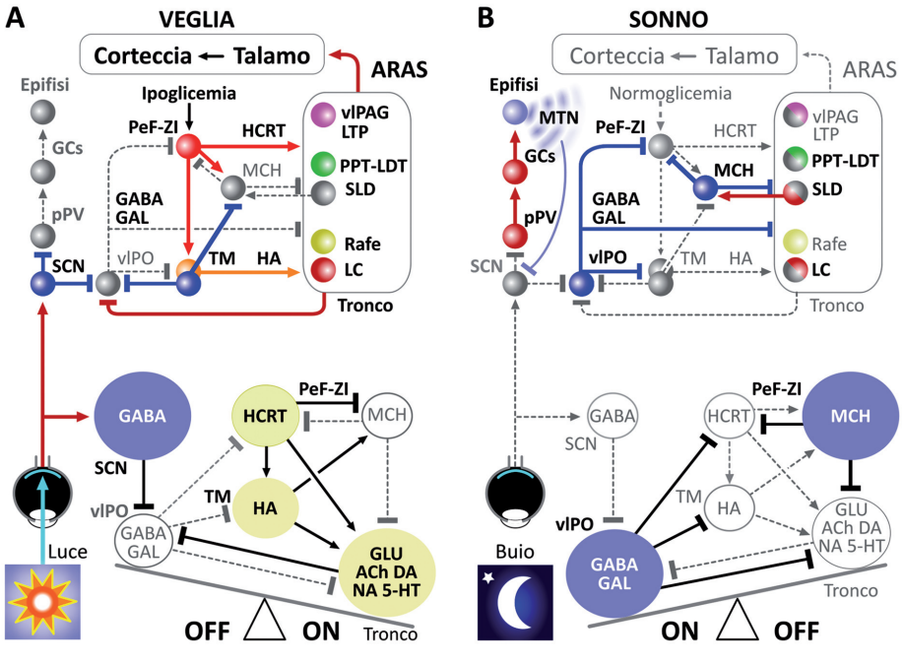


Fig. 2. Schema dei principali circuiti ipotalamici che sincronizzano il ritmo circadiano del ciclo sonno-veglia con il ciclo nictemerale (*Zeitgeber*). Linee nere con frecce= azione eccitatoria; linee nere con barre= azione inibitoria; linee grigie tratteggiate= inattive; 5-HT= serotonina; ACh= acetilcolina; DA= dopamina; GABA= ac. γ-aminobutirrico; GAL= galanina; GLU= glutamato; HA= istamina; HCRT= ipocretina/orexina; LC= *locus coeruleus*; MCH= *Melanin Concentranting Hormone*; MTN= melatonina; NA= noradrenalina; PeF-ZI= area perifornicale-zona incerta; pPV= nucleo periventricolare parvicellulare; SCN= nucleo soprachiasmatico; SLD= nucleo sublaterodorsale (reticolare *pontis oralis*); TM= nucleo tuberomamillare; vlPO= nucleo preottico parte ventrolaterale (modificata da Saper et al., 2005; Lu et al., 2006a-b; Parks et al., 2014; Tsujino e Sakurai, 2009).

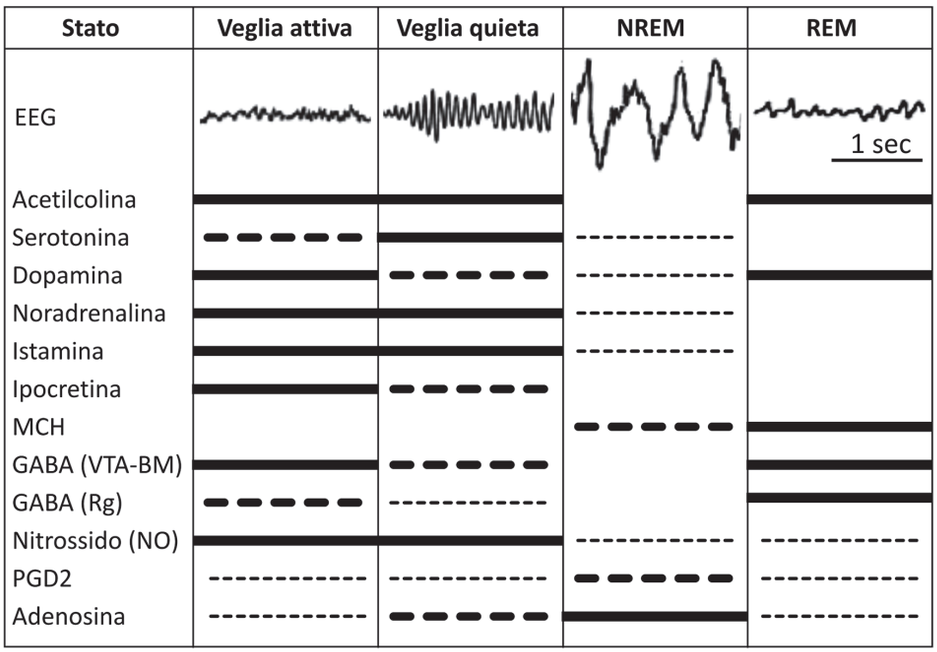


Fig. 3. Modificazioni dei principali neuromodulatori nelle principali aree coinvolte nel ciclo sonno-veglia. BDB= banda diagonale di Broca; BM= n. basale di Meynert; LTD= n. laterodorsale tegmentale; LTP= n. laterale tegmentale posteriore; PF= area ipotalamica perifornicale; PPT= n. peduncolopontino tegmentale; Rg= n. reticolare gigantocellulare bulbare; SCN= n. soprachiasmatico; vlPAG= grigio periacqueduttale ventrolaterale; vlPO= n. preottico ventrolaterale; ZI= nucleo della zona incerta (modificata ed adattata da Porkka-Heiskanen et al., 2000; Monti, 2013; Tyree e de Lecea, 2017).

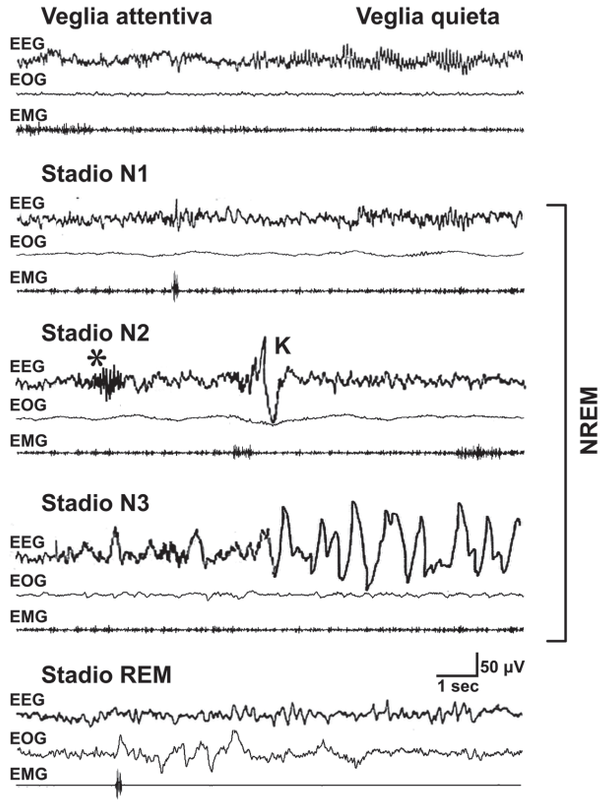


Fig. 4. Esempi polisonnografici di veglia e sonno, limitati al tracciato elettroencefalografico (EEG), elettrooculografico (EOG) ed elettromiografico (EMG dei muscoli sottoioidei). *= fuso del sonno (*spindle*); K= K-*complex*; NREM= stadi di sonno N1-N3 senza movimenti oculari rapidi; stadio REM= sonno con movimenti oculari rapidi.

rallentamento dell'attività elettrica cerebrale. Il sonno NREM è promosso da neuroni GABAergici del prosencefalo basale e dell'ipotalamo anteriore (area preottica), che prendono il sopravvento e inibiscono i neuroni ipotalamici risveglianti (producenti ipocretina/orexina dell'area perifornicale/zona incerta e istaminergici tuberomamillari) e le aree troncoencefaliche del sistema ARAS risvegliante.

Le varie proiezioni inibitorie ascendenti GABAergiche favoriscono simultaneamente la liberazione delle intrinseche proprietà oscillanti dei neuroni *core* e *matrix* dei nuclei talamici grazie al potente circuito di *feedback* inibitorio a essi fornito degli interneuroni GABAergici locali e del nucleo reticolare talamico con cui sono reciprocamente connessi (Fig. 2).

L'attività simpatica noradrenergica, massima in veglia, si riduce nettamente nel passaggio dalla veglia al NREM, nella cui fase più profonda (N3) predomina l'attività parasimpatica.

I sottostadi NREM esprimono la progressione dei fenomeni inibitori, particolarmente marcati nel talamo, il cui blocco iperpolarizzante interrotto da brevi momenti di pervietà altera quantitativamente e quantitativamente la trasmissione sinaptica alla corteccia dei segnali in transito, isolando la corteccia dall'ambiente esterno.

Il fenomeno, illustrato nella Fig. 1 dalla scarica *in burst* di neuroni talamocorticali visivi, esprime l'azione di filtro dinamico esercitato dal talamo (cerchi vuoti e

semipieni), la cui pervietà aumenta ciclicamente per brevi momenti, durante i quali solo una minima quantità di informazioni può essere trasmessa alle aree corticali di proiezione (flusso grigio tratteggiato).

Le connessioni reciproche fra neuroni talamocorticali e corticotalamici del VI strato e la complessa circuiteria interneuronale inibitoria ed eccitatoria corticale inducono oscillazioni simili anche nei neuroni piramidali di proiezione, la cui eccitabilità diretta è mediamente ridotta rispetto alla veglia e al sonno REM, in contrasto ad una responsività transinaptica in buona misura conservata (probabilmente anche per la commistione di popolazioni interneuronali eccitatorie ed inibitorie).

L'eccitabilità e la scarica corticale variano fra singole colonne corticali e fra emisferi in modo stato-indipendente, ma con fluttuazioni nel sonno NREM del 50% superiori alla veglia; la durata dei periodi NREM localizzati, inoltre, dipende dalla durata del precedente stato di veglia (Rector et al., 2005).

Sia nell'addormentamento che nelle altre transizioni fra stadi (come quelle N2-N3 in corrispondenza degli *spindles*, o NREM-REM in corrispondenza delle PGO pre-REM, o quelle dei rispettivi risvegli) il *pattern* e la frequenza di scarica dei neuroni talamocorticali e corticotalamici attraversano transitoriamente momenti di particolare instabilità, che favoriscono la comparsa di fenomeni EEG e comportamentali abnormi (parasonnie) o scariche parossistiche epilettiche (Steriade, 2006).

Stadio N1. Coincide con la comparsa di sonnolenza e si rivela con la scomparsa del ritmo alfa, progressivamente sostituito da ritmi più lenti (theta) di ampiezza crescente, mentre l'EOG dimostra lenti spostamenti dello sguardo da un lato all'altro e l'EMG un rilassamento muscolare. N1 costituisce il periodo di transizione dalla veglia al sonno, che evolve in N2.

Stadio N2. È caratterizzato da due tipici fenomeni:

- fusi del sonno o *spindles*, cioè brevi sequenze di onde sinusoidali a 11-15 Hz (ritmo sigma) ed a contorno affusato della durata di 0,5-2 secondi (De Gennaro e Ferrara, 2003; Purcell et al., 2017).
  L'origine degli *spindles* è riferibile a un breve riverbero fra attività corticotalamica → nucleo reticolare del talamo → nuclei talamici → corteccia, preludente all'attività lenta delta dello stadio N3.
  La ricorrenza degli *spindles* in N2 appare correlata e proporzionale al consolidamento della memoria dichiarativa relativa ai compiti svolti durante la veglia (Steriade, 2006);
- complessi K isolati, costituiti da una breve scarica di onde lente puntute trifasiche di notevole ampiezza, solitamente indotte da stimolazioni esterocettive anche minime, corrispondenti a microrisvegli, spesso accompagnati da brevi *burst* simpatici periferici che determinano vasocostrizione e transitori aumenti della pressione e della frequenza cardiaca.

  Tuttavia, la tachicardia inizia circa 10 battiti prima del risveglio corticale, dura 4-5 secondi ed è seguita da bradicardia, suggerendo che l'attivazione simpatica possa avere un ruolo risvegliante, persistendo a lungo anche dopo la normalizzazione della frequenza cardiaca e della pressione.

  Tali modificazioni diventano critiche in tutte le condizioni caratterizzate da risvegli frequenti, come le apnee del sonno. Ne conseguono un'ipertensione anche diurna, specie nell'anziano (in cui la riduzione dello stadio N3 e l'aumento dei risvegli riducono la probabilità di un abbassamento pressorio notturno), e un aumentato rischio di ipertrofia ventricolare sinistra e incidenti cardiovascolari (Jafari, 2017).

Stadio N3. Lo stadio N3 (che attualmente ingloba gli stadi N3 ed N4 della precedente classificazione di Rectschaffen e Kales, 1968) è annunciato da un crescente predominio di onde lente delta diffuse a 0,5-3 Hz di ampio voltaggio (>75 μv,) e da una progressiva riduzione dell'attività EMG, che precedono il sonno REM.

Similmente al precedente stadio N2, anche l'attività delta N3 appare correlata e proporzionale al consolidamento della memoria non dichiarativa relativa ai compiti svolti durante la veglia (Steriade, 2006).

Sonno REM – Costituisce la vera e propria fase onirica del sonno. Inizia bruscamente con la comparsa di: 1) desincronizzazione diffusa del tracciato EEG simile a quella di veglia, con comparsa di attività rapida a basso voltaggio frammista a rare sequenze di ritmo theta (6-7 Hz); 2) appiattimento dell'EMG con atonia muscolare quasi completa interrotta da sporadiche mioclonie ipniche fisiologiche e 3) comparsa all'EOG di salve di movimenti oculari rapidi saccadici, ominiderezionali e caotici (REM), visibili attraverso le palpebre chiuse, associati ad una più alta probabilità ed intensità onirica.

L'alternanza di sonno REM con sonno NREM costituisce un problema assai intricato (Lu et al., 2006a). Si suppone sia regolata da due differenti gruppi neuronali GABAergici mutuamente inibitori a funzionamento pseudo-bistabile (*flip-flop*):

- neuroni REM-*on* colinergici e colinocettivi, localizzati nei nuclei peduncolopontino/laterodorsale tegmentale, sublaterodorsale (SLD) e *subcoeruleus* pontini, dotati di proiezioni locali che inibiscono i neuroni REM-*off*. Il nucleo SLD, inoltre, invia proiezioni glutamatergiche discendenti troncoencefalici e spinali agli interneuroni premotori GABA-glicinergici che innervano gli α-motoneuroni, e collaterali al nucleo reticolare gigantocellulare laterale del bulbo, che a sua volta invia proiezioni reticolospina-

li dorsolaterali GABA-glicinergiche dirette agli stessi α-motoneuroni.

Ne consegue che il sonno REM determina una iperpolarizzazione α-motoneuronale ed una notevole ipo-atonia muscolare, più marcata durante i REM, che risparmia peraltro i muscoli oculomotori, altri piccoli muscoli craniali ed i muscoli respiratori;

- neuroni REM-*off* comprendenti cellule dopaminergiche (inibite da ACh), situati nella parte ventrolaterale del grigio periacqueduttale (vlPAG) e nell'area laterale pontina tegmentale (LPT), e neuroni del *locus coeruleus* e del rafe dorsale che contribuiscono ad inibire i neuroni REM-*on*.

In conclusione, si tratta di un circuito adatto a rapide commutazioni fra sonno NREM e REM, ma essendo instabile si presta ad abnormi intrusioni di attività REM in altri stadi, ad esempio durante la veglia come accade nella narcolessia.

Nei primati ed anche nell'uomo, i REM sono fasicamente correlati a 3-5 sequenze EEG di onde puntute prevalentemente monofasiche ponto-genicolo-occipitali (PGO, 200–300 μV, 60–120 ms, ragguppate in *burst* di 30-60) che originano nella regione pontina parabrachiale (nucleo peduncolopontino e laterodorsale tegmentale), si propagano rostralmente al nucleo subtalamico, al talamo, all'amigdala e alla corteccia cerebrale, prevalendo nella via visiva (Jouvet et al., 1959; Bizzi e Brooks, 1963; Lim et al., 2007; Fernández-Mendoza et al., 2009; Gott et al., 2017).

La stimolazione del nucleo sublaterodorsale, collegato ai generatori ponto-mesencefalici tegmentali dorsali attiva per via glutamatergica la produzione di REM/PGO, che termina per meccanismi GABAergici di *feedback* inibitorio.

Le PGO iniziano a comparire verso la fine dello stadio N3 (pre-REM), associandosi ad atonia muscolare, per aumentare nello stadio successivo in corrispondenza dei REM, si correlano ad un notevole incremento della scarica unitaria genicolo-corticale e rappresentano il substrato elettrofisiologico dell'attività onirica visiva (Steriade, 2006).

Onde simili, ma meno ampie, si possono osservare nel nucleo genicolato laterale anche in veglia, in corrispondenza dei movimenti saccadici di sguardo (*corollary discharges*), verosimilmente quale brevissimo segnale per la corteccia che l'immagine trasmessa dal campo visivo sta cambiando, in modo da bloccare lo sfarfallio visivo da movimento (pari al segnale di *blanking* dei tubi catodici).

Struttura del ciclo sonno-veglia

Ipnogramma – Permette di osservare cicliche alternanze fra i vari stadi e valutarne le caratteristiche e la durata (Fig. 5).

Nella prima parte di una tipica notte di sonno dei soggetti giovani gli stadi N1, N2, N3 si succedono or-

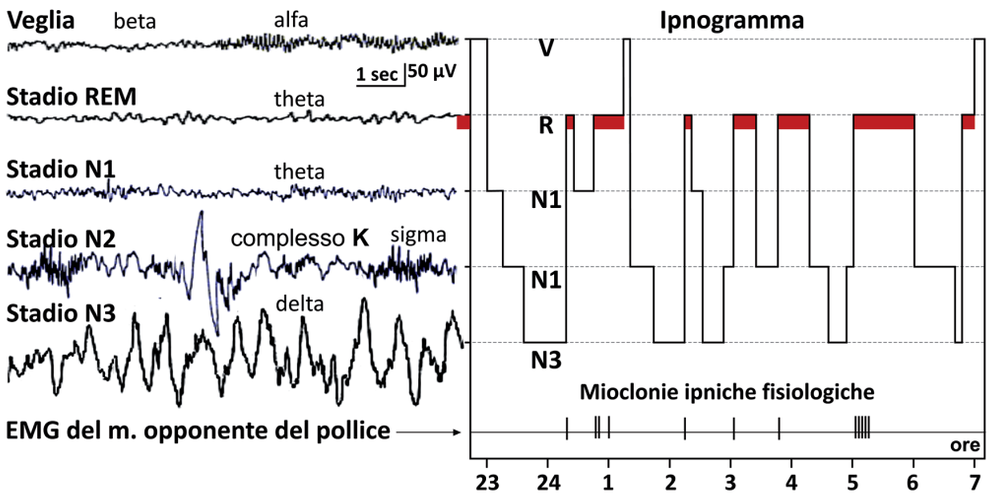


Fig. 5. Ipnogramma nell'adulto normale. L'attività EEG, caratterizzata da ritmo beta nella veglia attentiva e da ritmo alfa nella veglia rilasciata ad occhi chiusi, si attenua nello stadio N1 del sonno NREM, ove appare modesta attività theta, e rallenta ulteriormente in N2, ove compaiono onde delta alternate a fusi del sonno (*spindles*) ed isolati complessi K di notevole ampiezza, indice di brevi risvegli. Il progressivo aumento di ampiezza dell'attività delta caratterizza lo stadio N3, che sfocia in stadi REM caratterizzati da modesta attività theta, di durata progressivamente maggiore nella seconda metà della notte. Nell'alternanza ciclica di queste sequenze, lo stadio N3 evolve in stadio REM, e quest'ultimo è seguito da risvegli o riaddormentamenti. Notare la comparsa di mioclonie ipniche fisiologiche nel sonno, specie all'innesco del sonno REM.

Tabella 1. Durata e caratteristiche principali degli stadi del sonno nell'adulto.

Stadi	Durata min.	%	Attività EEG	EOG	EMG
Veglia	21	5	alfa (8-12 Hz) + beta (13-35 Hz)	movimenti saccadici, ammiccamenti	++++
NREM	315-336	75-80			
N1	13-34	3-8	alfa ≤ 50%, theta irregolare (2-7 Hz), basso voltaggio, onde puntute al vertice.	fluttuazioni oculari lente	+++
N2	189-231	45-55	theta-delta a basso voltaggio, fusi sigma (7-14 Hz), complessi K	nessun movimento oculare	++
N3	63-97	15-23	delta di ampio voltaggio (≥ 20-50% di epoche)	nessun movimento oculare	+
REM	84-105	20-25	alfa-theta (6-8 Hz) di basso voltaggio	movimenti oculari rapidi, saccadici o di inseguimento, isolati o in grappoli	– (atonia)
Latenza del sonno= 10 min; tempo a letto= 7,20 h; tempo totale di sonno= 7 h (420 min); efficienza del sonno (tempo totale/tempo a letto) = 97%; risvegli= 2; latenza REM= 100 min; transizioni fra stadi= 35; cicli NREM–REM= 90 min; periodi REM= 4-5					

dinatamente. Dopo circa 70-100 minuti (in media 90), gran parte dei quali spesi in sonno in stadio N3, si manifesta il primo episodio di sonno REM, in genere annunciato da un cambiamento della posizione del corpo e da un passaggio nella registrazione EEG da N3 a N2.

Il ciclo NREM-REM si ripete circa da quattro a sei volte per notte, secondo la durata complessiva del sonno. Dopo il primo ciclo quelli successivi presentano una progressiva riduzione di durata di N3, che nei cicli tardivi può addirittura mancare.

Il ciclo del sonno di un neonato dura circa 60 minuti, ed il 50% del sonno è costituito dallo stadio REM. Con l'età la durata del ciclo si allunga fino a 90-100 minuti.

Nel giovane adulto la durata del sonno è di circa 7,5-8 ore e il periodo REM comprende il 20-25% del periodo totale di sonno, mentre la durata totale diminuisce con l'età e la quota di sonno NREM dopo i 70 anni comprende una percentuale minima di stadio N3.

Il ciclo di 90-100 minuti, conosciuto come ciclo di base attività-riposo (Kleitman 1967), è un fenomeno abbastanza stabile in ogni persona e si suppone che continui ad essere presente anche durante la veglia, seppur in modo meno percettibile, in relazione con i cicli della motilità gastrica, della fame, del grado di attenzione e della capacità di svolgere un'attività intellettuale.

Architettura del sonno – Riconosce due strutture:

- macrostruttura, rappresentata da stato di sonno, e relativi stadi, cicli, latenza, efficienza (percentuale del tempo totale di sonno rispetto al tempo passato a letto), veglia dopo il sonno;
- microstruttura, costituita da risvegli, pattern alternante ciclico, fusi del sonno e complessi K.

Ritmo circadiano ed ultradiano del sonno

Possono identificarsi due distinti processi che regolano la macrostruttura del sonno e del ciclo sonno-veglia (Borbély, 1982; Borbély et al., 2001, 2016, Fig. 6):

- Il processo S (*Sleep*), di tipo omeostatico, dipende dal precedente periodo di sonno e veglia e si manifesta come una propensione al sonno (pressione) che a partire dal risveglio cresce progressivamente secondo un incremento esponenziale;
- Il processo C (*Clock circadiano*), geneticamente determinato, si esprime autonomamente a livello cellulare, specie nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, la cui funzione di *master clock* largamente indipendente dal precedente stato di sonno o veglia si esercita in neuroni (Kwon et al., 2011) ed astrociti (Ruben e e Hogenesch, 2017; Tso et al., 2017) attraverso complessi meccanismi trascrizionali (Takahashi, 2017) ed epigenetici (Tucci, 2016);
- Il processo U (ultradiano), caratterizzato dall'alternanza di sonno NREM e REM.

Il processo S si manifesta come un'oscillazione sinusoidale caratterizzata da una propensione alla veglia crescente nel corso della mattinata fino ad un picco massimo nelle prime ore pomeridiane, seguito da propensione crescente in senso opposto per il sonno che s'accentua tra le ore 17.00 e 21.00 e raggiunge gradualmente il picco massimo verso le ore 3.00 del mattino.

La pressione del sonno (processo S), è correlata alla durata della veglia precedente e aumenta notevolmente dopo deprivazione di sonno.

Dopo l'addormentamento, subisce un decremento esponenziale ma la continuità del sonno è garantita dalla fase ipnica del processo C fino a quando non s'inverte al momento del risveglio.

L'intensità del sonno sarebbe funzione della quantità di processo S accumulato nel corso della veglia, ed ha un correlato EEG evidente nel numero e nell'ampiezza dell'attività lenta delta del sonno NREM (Borbély 1982), mentre la presenza di attività EEG theta in veglia costituisce il *marker* del fronte di salita del pro-

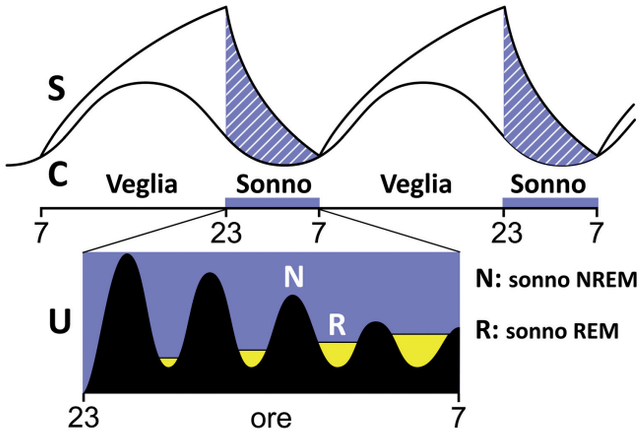


Fig. 6. Modello a due processi del ritmo circadiano del sonno. C: processo circadiano; S: processo omeostatico; U: processo ultradiano di alternanza durante il sonno di stadi NREM di entità decrescente (area nera) con stadi REM di entità crescente fino al risveglio (aree gialle). L'area azzurra tratteggiata corrisponde al tempo di sonno totale (modificata da Borbély et al., 2001).

cesso S (Borbély and Achermann, 1999). Al contrario, la riduzione della temperatura corporea e il ritmo della secrezione di melatonina costituiscono il *marker* del processo C.

L'omeostasi del sonno non è un fenomeno che coinvolge il cervello globalmente, ma mostra attività regionali che hanno rilevanti implicazioni sulla regolazione dei due processi S e C (Krueger and Obal, 1993).

Durante il sonno NREM si registra un gradiente antero-posteriore degli spettri di potenza con una predominanza di basse frequenze nelle derivazioni frontali (Werth et al., 1996). L'analisi dei parametri del processo S ha confermato le differenze topografiche (Zavada et al., 2009; Rusterholz e Achermann, 2011).

Sia l'aumento che la diminuzione del processo S sono più lenti nelle aree frontali, maggiormente coinvolte nelle attività cognitive della veglia (Schmidt et al., 2014), che per prime sviluppano l'attività lenta dell'addormentamento e della prima parte del sonno, e per prime sviluppano l'attività rapida del risveglio.

Le stesse aree, inoltre, sono quelle che maggiormente esprimono fenomeni di rimbalzo dopo deprivazione di sonno (Ferrara e De Gennaro, 2011).

Il sonno ha un grande effetto sugli oscillatori circadiani periferici inducendo condizioni come l'assenza di locomozione, la riduzione della temperatura corporea, l'aumentata secrezione dell'ormone della crescita e la ridotta secrezione di glucocorticoidi.

Se il sonno inizia nella fase circadiana ottimale, rafforza la segregazione temporale del metabolismo del "sonno/digiuno" dal metabolismo della "veglia/alimentazione" (Borbély et al., 2016; Takahashi, 2016).

Regolazione della microstruttura del sonno – All'equilibrio dinamico fra processi sincronizzanti NREM e desincronizzanti REM partecipa in maniera evidente anche la microstruttura del sonno. All'interno del sonno NREM è possibile identificare una condizione di sonno instabile e una condizione di sonno stabile.

Il sonno instabile, che può essere presente in tutti gli stadi, si riconosce per la comparsa di ripetuti micro-risvegli che corrispondono ad alleggerimenti del sonno transitori (10-15 secondi).

Quando compaiono nel sonno NREM, i micro-risvegli tendono a raccogliersi in gruppi ripetitivi ricorrendo con un periodismo di 20-40 secondi.

La loro comparsa EEG configura un tracciato alternante ciclico o CAP (*Cyclic Alternating Pattern*) secondo un pattern bifasico composto da micro-risvegli (fase A) interrotto periodicamente dal ripristino delle attività di fondo (fase B). La percentuale di CAP può essere considerata una misura affidabile della qualità del sonno (Terzano et al., 1988, 2002; Chokroverty e Bhat, 2017).

Regolazione dell'omeostasi del sonno – Una delle ipotesi più accreditate sulla regolazione del processo omeostatico del sonno valorizza il graduale accumulo di uno o più sostanze endogene ipnogene durante la veglia o dopo deprivazione di sonno, fra cui alcune citochine pro-infiammatorie (IL-1β e TNF-α), la prostaglandina PGD_2, l'anandamide e l'oleamide, il peptide DSIP (*Delta Sleep Inducing Factor*) regolato dai glucocorticoidi, l'urotensina-2, la colecistochinina, il GHRH e il nitrossido (NO), fermo restando il ruolo maggiore svolto dall'adenosina quale fattore ipnogeno generico attività-dipendente, dall'ipocretina/orexina, dal peptide MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) e dalla melatonina.

Adenosina. È un nucleoside endogeno derivante dalla scissione dell'ATP, rilasciato extracellularmente in proporzione all'attività funzionale da neuroni e soprattutto astrociti per via paracrina non vescicolare attraverso emicanali di pannexina-1 (Panx1).

L'adenosina attiva i recettori purinergici P1 tipo A_1 e A_{2A}, per essere poi ricaptato e riconvertito in ATP, o scisso dalla adenosina-deaminasi.

L'adenosina promuove la sedazione ed il sonno NREM, in due modi: 1) attraverso i recettori A1 inibi-

sce l'attivtà dei neuroni risveglianti colinergici basali e ipotalamici tuberomammillari (istaminergici) e dorsolaterali HCRT (ipocretina) e 2) attraverso i recettori A2A attiva i neuroni inibitori GABA-Galanina dell'area ventrolaterale preottica (Huang et al., 2007; Lazarus et al., 2017; Shestopalov et al., 2017).

Tali effetti sono antagonizzati dalle xantine, specie dalla caffeina, il cui consumo serale ostacola il passaggio dalla veglia all'addormentamento, data la sua emivita media di circa 4 ore.

Quando alla sonnolenza segue la fase consumatoria del sonno, la concentrazione di adenosina si reduce rapidamente in proporzione alla quantità di onde lente prodotte nello stadio NREM (Porkka-Heiskanen et al., 2000). Il decrescere dell'attività sincronizzata nel corso del sonno avviene in maniera progressiva ma non continua, dato che periodi progressivamente più lunghi di sonno REM modulano questo processo.

Ipocretina/orexina (HCRT). È un peptide prodotto da una popolazione di neuroni ipotalamici diffusamente sparsi nell'ipotalamo latero-dorsale posteriore (area perifornicale e zona incerta), la cui azione risvegliante esercitata sia rostralmente che caudalmente sui nuclei troncoencefalici modula il ritmo circadiane ed ultradiano.

La HCRT regola l'equilibrio fra sistemi colinergici e adrenergici, la propensione al sonno, l'alternanza fra sonno NREM e REM e l'attivazione della veglia e dell'attività simpatica sotto la spinta delle richieste metaboliche determinate dal digiuno (ipoglicemia).

HCRT, pertanto, oltre ad esercitare un'azione risvegliante regola anche l'assunzione di cibo, l'omeostasi energetica ed i sistemi di gratificazione (Tsujino e Sakurai, 2009). La sua carenza determina le turbe del ritmo sonno-veglia e dell'equilibrio fra sonno REM-NREM tipiche nella narcolessia (Hungs e Mignot, 2001).

Melanin concentrating hormone (MCH). È un peptide prodotto da neuroni sparsi nelle stesse aree di quelli esprimenti HCRT ed a questi reciprocamente interconnessi, dotati di proiezioni inibitorie locali e troncoencefaliche, a cui recentemente è stata attribuita molta importanza nella generazione del sonno.

La selettiva attivazione optogenetica dei neuroni MCH, infatti, riesce ad innescare il sonno NREM anche durante lo stato di veglia (Konahode et al., 2013; Pelluru et al., 2013).

I neuroni MCH sono attivi anche durante il sonno REM, poiché non sono più inibiti dalle proiezioni HCRT e GABAergiche tuberomamillari attive in veglia e sono stimolati da proiezioni GLU eccitatorie del nucleo sublaterodorsale pontino, attivo nello stadio REM, probabilmente per mantenere inibito il sistema risvegliante ARAS in tale stadio (Tyree e de Lecea, 2017).

Melatonina *(MTN)* (v. 1° Vol., Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie). Inizia ad essere gradualmente secreta dall'epifisi e in grado minore dalla retina, in concomitanza della riduzione dell'illuminazione ambientale serale, si diffonde per via umorale (ematica, liquorale) ed esercita azione inibitoria simil-GABAergica diffusa.

La produzione di melatonina raggiunge il picco massimo al buio nelle prime ore notturne per poi decrescere verso quelle mattutine, ma si arresta se la retina è stimolata da luce di sufficiente intensità: ciò vale anche per brevi illuminazioni serali o notturne, possibilmente da evitarsi ai fini di un'igiene del sonno. La produzione ciclica notturna di melatonina è massima nella prima infanzia, quindi decresce progressivamente dell'età giovanile-adulta per quasi scomparire in età senile.

Modificazioni fisiologiche nel sonno NREM e REM

Il sonno comporta variazioni della soglia al risveglio e innumerevoli modificazioni autonomiche, metaboliche e bioumorali.

Soglia al risveglio – Cresce progressivamente dallo stadio N1 a quello N3, per scendere nel sonno REM e progressivamente abbassarsi durante la notte di ciclo in ciclo, in parallelo con la potenza delle onde delta. È noto da molto tempo che la temperatura corporea scende durante il sonno.

Temperatura – Decresce prevalentemente nel sonno NREM e lo stesso avviene per la frequenza cardiaca e il respiro, che in questo stadio diventano più lenti e regolari.

Flusso ematico cerebrale e metabolismo energetico – Flusso, consumo di O_2 e glucosio sono notevolmente ridotti in tutto il cervello durante il sonno NREM; durante il sonno REM, invece, il metabolismo è uguale a quello che si registra nello stato di veglia.

Funzioni autonome – Il sonno determina un profondo cambiamento del controllo cardiovascolare autonomico. Il sonno NREM è caratterizzato da un aumento dell'attività parasimpatica vagale respiratoria e cardiovascolare e da una riduzione dell'attività simpatica, fatta eccezione per brevi incrementi fasici in concomitanza dei microrisvegli correlati ai complessi K dello stadio N2 (rialzo pressorio, tachicardia).

Nel sonno REM l'attività simpatica periferica dimostra ripetute scariche in *bursts* e aumenta significativamente fino al 215%, raggiungendo i livelli di veglia, per ridursi fasicamente durante gli episodi mioclonici ipnici (Somers et al., 1993).

In questo stadio il respiro diventa irregolare, la pressione e la frequenza cardiaca diventano instabili e iniziano a fluttuare ampiamente, mentre il flusso ematico cerebrale e il metabolismo basale aumentano.

Ogni modificazione della qualità del sonno associata alla persistenza di un'elevata l'attività simpatica con riduzione della fisiologica ipotensione notturna si traduce in un aumento pressorio nei giorni successivi, aumentando il rischio di episodi ischemici cardiaci e cerebrali.

Molte condizioni cardiovascolari sono sottese da un'alterata regolazione autonomica correlata al sonno (Jafari, 2017).

Nel sonno, infine, ogni 90 minuti si verifica un inturgidimento o un'erezione dei genitali, specie nello stadio REM.

Ormoni – Le variazioni ormonali connesse al ciclo sonno-veglia sono descritte nel 1° Vol., Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie). TRH e ACTH diminuiscono all'inizio del sonno, ma con la comparsa del sonno REM progressivamente aumentano raggiungendo il massimo livello al risveglio mattutino.

Al contrario, il GH aumenta nelle prime 2-3 ore di sonno, principalmente nello stadio N3 fino a tarda età adulta, per decrescere con l'avanzamento dell'età.

Funzioni del sonno

Sono in gran parte ipotetiche, data la difficoltà a valutare i reali rapporti causa-effetto connessi al sonno.

Le principali proposte riguardano il recupero fisico, l'interazione con il sistema immune e le infezioni, il risparmio e la ricostituzione di substrati energetici consumati in veglia (glicogeno astrocitario), il ripristino delle cellule e degli organelli intracellulari usurati, il ristoro dell'efficienza cognitivo-comportamentale esauritasi in veglia associato al consolidamento dell'apprendimento e della memoria e la funzione depurativa di metaboliti tossici. Alcuni di questi temi meritano un breve accenno (Krueger et al., 2016; He e Hu, 2017).

Immunità infezioni e sonno – È noto che le infezioni sistemiche attivano numerose citochine, molte delle quali esercitano un effetto ipnoinducente. Il significato di queste relazioni fra sonno, infezioni, immunità, non è tuttavia molto chiaro.

Termoregolazione e sonno – I neuroni termosensibili dell'ipotalamo anteriore, specie del nucleo preottico, influenzano il sonno e la veglia, mentre la deprivazíone totale di sonno negli animali da esperimento porta a gravi anomalie della termoregolazione.

Sperimentalmente, la deprivazione di sonno prolungata per poche settimane determina una perdita importante di peso, non compensata dall'aumentato apporto di cibo, è incompatibile con la sopravvivenza, per incapacità a mantenere costante la regolazione della temperatura corporea (Rechtshaffen, 1998).

Nell'uomo, la deprivazione di sonno causa sonnolenza, senso di fatica, irritabilità crescente e grosse difficoltà nel mantenimento della concentrazione e nell'abilità manuale, fino alla comparsa di disturbi percettivi, turbe dell'orientamento, illusioni e allucinazioni (soprattutto visive e tattili) con gravi ripercussioni negative sulla salute in generale.

Funzione sinaptica plastica – L'ipotesi dominante dell'omeostasi sinaptica suggerisce che l'aumentata attività neuronale della veglia porti ad un aumento globale della "forza" sinaptica, fenomeno insostenibile nel tempo, in quanto l'eccesso di connessioni sinaptiche occupa maggior volume a livello cerebrale e induce un elevato consumo energetico.

La funzione del sonno, basata su questa ipotesi, sarebbe quella di ripristinare i livelli ottimali di interazione sinaptica (*downscaling* sinaptico).

Il riarrangiamento sinaptico si verifica principalmente nei neuroni coinvolti nei processi di memorizzazione a lungo termine. D'altra parte, il sonno svolge un ruolo cruciale nell'elaborazione dell'informazione: la riproduzione, la potenzialità o la cancellazione delle informazioni registrate si verificano in larga misura durante il sonno REM. A livello sinaptico, la riproduzione di informazioni potrebbe riflettere la co-attivazione di un insieme di sinapsi che codificano queste informazioni durante la veglia.

Per potenziare il consolidamento delle informazioni rilevanti, il sonno contribuirebbe a modificare strutturalmente le sinapsi, aumentandone le dimensioni e favorendo l'arricchimento dei rispettivi recettori postsnaptici eccitatori, specie nell'ippocampo.

Tuttavia, il sonno può anche agire in senso opposto e ridurre il potenziamento sinaptico di tipo Hebbiano, riducendo i contatti relativi a segnali non rilevanti per offrire spazio a nuove informazioni.

Questi rimaneggiamenti comportano modificazioni strutturali che globalmente si accompagnano ad una certa riduzione volumetrica del parenchima nervoso, con corrispettivo aumento degli spazi paravascolari del SNC e della relativa circolazione glinfatica (v. 1° Vol., Cap. 8 Circolazioni del sistema nervoso, Circolazione liquorale).

Funzione glinfatica – L'aumento della circolazione glinfatica determinata dal sonno sembra favorire la *clearance* nel torrente linfatico extracranico dei metaboliti neurotossici prodotti durante della veglia, in particolare β-amiloide e suoi oligomeri solubili (Aβ1-42) implicati nella patogenesi della malattia di Alzheimer (Iliff et al., 2012).

La concentrazione liquorale dei peptidi Aβ tossici aumenta nel liquor dei soggetti sani deprivati di sonno (Ooms et al., 2014; Lucey et al.). Esistono inoltre evidenze che nei soggetti oltre i 70 anni i disturbi del sonno costituiscono un alto fattore di rischio per demenza (+ 114%) e malattia di Alzheimer (192%) (Benedict et al., 2014).

Altre evidenze sperimentali rivelano un rapporto causa-effetto bidirezionale, poiché se l'accumulo di oligomeri Aβ disgrega il sonno, la sua perdita determina automaticamente un loro aumento nel tessuto nervoso (Kincheski et al., 2017).

I disturbi del sonno, specie a carattere cronicamente deficitario, possono quindi essere ragionevolmente considerati come potenziale fattore di rischio o di aggravamento di un processo neurodegenerativo da abnorme deposizione di β-amiloide o altre proteine (ad es. tau), accompagnato da risposte infiammatorie, stress ossidativo e progressiva amputazione sinaptica e dendritica fino alla scomparsa neuronale (Xie et al., 2013; Benedikt et al., 2014; Musiek e Holtzman, 2016).

Sonno e cervelletto

La ricerca sul sonno si è focalizzata sulle connessioni fra le strutture corticali e sottocorticali cerebrali, mentre l'attività cerebellare è stata largamente ignorata, nonostante sia oggi ben noto che le alterazioni cerebellari determinano non solo una compromissione del controllo motorio, ma anche alterazioni del ciclo sonno-veglia e sono spesso causa di disordini del sonno (Canto et al., 2017).

Infatti, i neuroni cerebellari, oltre ad essere strettamente connessi con i circuiti neurali che regolano il ciclo sonno-veglia, esprimono i geni *PER*, *BMAL1, CRY* e *CLK* da cui dipende il ritmo circadiano endogeno.

Oltre a diffusi *input* aminergici, il cervelletto riceve afferenze dalle fibre rampicanti e dalle fibre muscoidi che convergono sulle cellule di Purkinje e sui neuroni dei nuclei profondi, che costituiscono la stazione finale di *output* cerebellare.

Mentre l'attività degli assoni rampicanti elicita *spike* complessi nelle cellule di Purkinje (bassa attività durante il sonno NREM), gli assoni ascendenti muscoidi e paralleli modulano l'attività a *spike* semplici delle cellule di Purkinje (elevata durante il sonno REM).

Le onde lente sincronizzate correlate al sonno NREM generate nel nucleo del fastigio sono più definite di quelle del nucleo dentato, suggerendo la presenza di un'attività cerebellare correlata a specifiche fasi del sonno.

La co-registrazione EEG-fMRI ha indicato che l'attività delle afferenze muscoidi a partenza dai nuclei pontini è bassa durante lo stadio N1 rispetto alla veglia, fenomeno che si manifesta anche durante le fasi di transizione fra veglia e sonno a onde lente.

Durante lo stadio N2, i segnali fMRI cerebellari sono sincroni con i complessi K e i fusi del sonno, mentre durante N3 sono sincroni con le onde lente e la loro densità correla con il volume della sostanza grigia cerebellare.

Nel sonno NREM la corteccia cerebrale comunica il suo stato al cervelletto attraverso le olive inferiori e nuclei aminergici.

Nel sonno REM, evidenze fMRI e PET hanno dimostrato un incremento dell'attività cerebellare emisferica e vermiana determinata da un'aumentata attività delle afferenze muscoidi.

L'incremento dell'attività oculomotoria durante il sonno REM correla con l'incremento della frequenza di scarica delle cellule di Purkinje, soprattutto in epoca postnatale, probabilmente per favorire la formazione e la maturazione sinaptica.

A differenza della fase NREM, durante lo stadio REM l'attività cerebellare aumenta e uno o più sistemi di controllo regolano l'attivazione dei nuclei cerebellari profondi.

Il cervelletto è infatti connesso alla corteccia cerebrale attraverso il talamo, il ponte, la giunzione mesodiencefalica e le olive inferiori e l'attività riverberante fra queste strutture regola lo stato veglia-sonno.

La connettività cortico-cerebellare, quindi, funzionalmente si modifica sia in rapporto allo stadio di sonno, sia in base allo stato momentaneo delle aree cerebrali interconnesse.

I soggetti affetti da disturbi del sonno primario come l'insonnia cronica, l'insonnia familiare fatale o l'apnea ostruttiva del sonno accompagnata da sonnolenza diurna mostrano una diminuzione del volume cerebellare.

Analogamente, i soggetti con disturbo del comportamento in sonno REM mostrano un decremento volumetrico nei lobi anteriori della corteccia cerebellare e dei nuclei cerebellari.

Viceversa, i malati con alterazioni primitive del cervelletto e degenerazione delle connessioni afferenti ed efferenti, possono presentare una serie di disturbi del sonno con marcata sonnolenza diurna, nonché parasomnie NREM e REM.

DISTURBI DEL SONNO

Costituiscono uno dei disturbi più diffusi e frequenti, dato che In Italia vi sono circa 9 milioni di individui affetti da qualche forma di disturbo del sonno, di cui almeno 4 milioni con insonnia cronica, ed oltre il 45% della popolazione con insonnia acuta o transitoria.

Poiché i disturbi del sonno riducono l'efficienza complessiva diurna dell'individuo e la qualità di qualunque prestazione professionale, rappresentano complessivamente un problema con pesanti ripercussioni sociali in ogni settore.

L'Istituto Superiore di Sanità ha stimato che i costi totali, diretti e indiretti, causati dalla sindrome delle apnee croniche ostruttive nel sonno (OSAS, diffusa fra gli adulti alla pari del diabete) si aggirano fra i 3,5 e i 5 miliardi di EUR/anno, corrispondente a circa lo 0,5% del PIL.

Le principali voci di spesa derivano da costi di ospedalizzazione, perdita della produttività e conseguenze degli incidenti stradali causati da sonnolenza (22%

del totale) il cui costo è stimato in 1,5 miliardi di EUR/anno.

L'inquadramento nosografico più recente ICSD-3 (*International Classification of Sleep Disorders*) distingue 6 principali gruppi di disturbi del sonno: 1) insonnia; 2) disturbi respiratori correlati al sonno, 3) disturbi centrali da ipersonnolenza, 4) disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia; 5) parasonnie e 6) disturbi del movimento correlati al sonno (Tab. 1).

Tabella 1. Classificazione ICSD-3 dei disturbi del sonno.

Disturbi da insonnia
1. disturbo da insonnia cronica
2. disturbo da insonnia di breve durata
3. altri disturbi da insonnia
4. sintomi isolati e varianti normali
   - eccessivo tempo a letto
   - dormitori brevi

Disturbi respiratori correlati al sonno
1. apnee ostruttive del sonno (osa)
   - osa adulta
   - osa pediatrica
2. sindromi da apnee centrali del sonno (csa)
   - csa con respiro di cheyne–stokes (csa-csb)
   - csa da disturbo medico senza respiro di cheyne-stokes
   - csa con respiro periodico da grandi altitudini
   - csa da farmaci o sostanze
   - csa primaria
   - csa primaria dell'infanzia
   - csa primaria della prematurità
   - csa primaria *treatment-emergent* (sotto ventilazione pap)
3. disturbi da ipoventilazione correlati al sonno
   - sindrome obesità-ipoventilazione (ohs, sindrome di pickwick)
   - sindrome da ipoventilazione centrale alveolare congenita
   - ipoventilazione centrale tardiva con disfunzione ipotalamica
   - ipoventilazione centrale alveolare idiopatica
   - ipoventilazione correlata al sonno da farmaci o sostanze
   - ipoventilazione correlata al sonno da disturbo medico
4. disturbo da ipossiemia correlata al sonno
   - ipossiemia correlata al sonno
   - sintomi isolati e varianti normali
     - russamento
     - catatrenia*

Disturbi da ipersonnolenza centrale
1. Narcolessia tipo 1
2. Narcolessia tipo 2
3. Ipersonnia idiopatica
4. Sindrome di Kleine–Levin
5. Ipersonnia da disturbi medici
6. Ipersonnia da farmaci o sostanze
7. Ipersonnia associata a disturbi psichiatrici
8. Sindrome da sonno insufficiente
9. Sintomi Isolati e varianti normali
   - Dormitori lunghi

Disturbi del ritmo circadiano sonno–veglia
1. Disturbo della fase sonno-veglia ritardata
2. Disturbo della fase sonno-veglia anticipata
3. Disturbo della fase sonno-veglia irregolare
4. Disturbo del ritmo sonno-veglia non di 24 h
5. Disturbo da cambiamento dell'orario di lavoro
6. Disturbo da cambiamento di fuso orario (*jet lag*)
7. Disturbo del ritmo circadiano sonno veglia non altrimenti specificato (NOS)

Parasonnie
1. Parasonnie correlate al sonno NREM
   - Disturbi del risveglio (da sonno NREM)
     - Risvegli confusionali
     - Sonnambulismo
     - Terrori notturni
     - Disturbo del comportamento alimentare correlato al sonno
2. Parasonnie correlate al sonno REM
   - Disturbo comportamentale del sonno REM
   - Paralisi del sonno isolata ricorrente
   - Disturbo da incubo
3. Altre parasonnie
   - Sindrome da esplosione del capo
   - Allucinazioni correlate al sonno
   - Enuresi notturna
   - Parasonnia da disturbo medico
   - Parasonnia da farmaci o sostanze
   - Parasonnia, non specificata
   - Sintomi isolati e normali
     - Sonniloquio

Disturbi del movimento correlati al sonno
1. Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)
2. Disturbo da movimenti periodici degli arti (PLMD)
3. Crampi correlati al sonno
4. Bruxismo correlato al sonno
5. Disturbo da movimenti ritmici correlati al sonno
6. Mioclono benigno nel sonno dell'infanzia
7. Mioclono propriospinale all'inizio del sonno
8. Disturbo del movimento correlato al sonno da disturbo medico
9. Disturbo del movimento correlato al sonno da farmaci o sostanze
10. Disturbo del movimento correlato al sonno non specificato
11. Sintomi isolati e varianti normali:
    - Mioclono frammentario eccessivo
    - Tremore ipnagogico del piede e attivazione dei muscoli delle gambe
    - Scatti nel sonno (scosse ipniche)

Altri disturbi del sonno

Appendice A
- Insonnia fatale familiare
- Epilessie correlate al sonno
- Cefalee correlate al sonno
- Laringospasmo correlato al sonno
- Reflusso gastroesofageo correlato al sonno
- Ischemia miocardica correlata al sonno

*Catatrenia= breve pausa inspiratoria con successiva emissione espiratoria di gemito
CSA= *Central Sleep Apnoea*; CSB= *Cheyne-Stokes Breath*
OHS=*Obesity-Hyperventilation Syndrome*
OSA= *Obstructive Sleep Apnoea*
PLMD= *Periodic Limb Movement Disorder*
RLS= *Restless Legs Syndrome*

(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Disturbi da insonnia

"Insonnia" indica sia un "sintomo" che un "disturbo specifico", termine usato in questa sede per definire un disturbo soggettivo che riguarda l'inizio, la durata, il consolidamento o la qualità del sonno, si verifica nonostante adeguate opportunità di dormire e comporta una qualche forma di perdita dell'efficienza diurna.

Poiché l'insonnia cronica si può presentare con una varietà di sintomi specifici e fattori favorenti, il tempo richiesto per la sua valutazione e gestione può essere particolarmente impegnativo per il medico.

L'insonnia come sintomo generale isolato si presenta nel 33-50% della popolazione adulta di tutte le età, etnie culturali e paesi, e come disturbo specifico nel 10-15%, con costi socio-lavorativi che in USA sono stati stimati attorno a 100 miliardi di USD/anno (Leger, 1995).

Fattori di rischio sono l'avanzare dell'età, il sesso femminile, le comorbidità (mediche, psichiatriche, disturbi del sonno e uso di sostanze), lavoro a turni e problematiche socio-economiche o famigliari (disoccupazione, sfratti, separazioni, etc). I soggetti con patologie mediche e psichiatriche presentano un rischio d'insonnia particolarmente elevato, con tassi fino al 50-75% per disturbi psichiatrici con dolore cronico.

Il rapporto tra rischio d'insonnia e disturbi psichiatrici è bidirezionale, essendo stato dimostrato un consistente aumento del rischio di disturbi psichiatrici tra gli individui con precedente insonnia.

Il decorso dell'insonnia è spesso cronico, con persistenza nel 50% al 85% dei soggetti a distanza di uno o più anni. Infine, l'insonnia è considerata una significativa causa di morbilità e di mortalità.

L'approfondita conoscenza della causa più probabile di un'insonnia è essenziale prima di poter proporre un trattamento razionale ed efficace. Va notato che l'insonnia non è definita dalla durata totale del sonno, ma dall'incapacità di riconoscere il sonno come ristorativo e capace far sentire riposati il giorno successivo.

Fattori genetici determinano la durata media del sonno dell'adulto (7-8,45 ore) e la tendenza di andare a dormire e svegliarsi presto (allodole) o tardi (gufi), così come il fabbisogno individuale ottimale di sonno, che può variare normalmente fra 7 e 8 ore e 45' o anche più (dormitori brevi e lunghi).

La percezione di avere dormito è naturalmente una parte importante nella valutazione di un soggetto che si lamenta di insonnia e molto spesso tende a sovrastimare la latenza del sonno e a sottostimare il tempo totale trascorso dormendo, in rapporto a quanto era solito attendersi.

Nei soggetti normali la sensazione soggettiva di essere svegli può persistere anche cinque minuti dopo la comparsa dei fusi, primi inequivocabili segni EEG di sonno NREM. Si può quindi facilmente capire perché una notte con molti brevi risvegli può essere percepita come una notte insonne.

Si ritiene che le persone con insonnia cronica possono soffrire di un disturbo più generale di eccesso di risveglio che può essere responsabile sia dei sintomi diurni, sia del sonno notturno poco soddisfacente.

Efficienza del sonno – Per valutare tale parametro, oltre alla polisonnografia può essere utilizzata la registrazione dei movimenti notturni mediante un attigrafo da polso che si toglie al risveglio.

L'elaborazione dei dati registrati per almeno due settimane assieme a quelli del diario quotidiano del sonno permette di valutare: 1) latenza di addormentamento; 2) numero di risvegli notturni; 3) tempo di veglia notturna; 4) durata del sonno e 5) efficienza del sonno (ovvero il rapporto tra la durata effettiva del sonno ed il tempo trascorso a letto).

La grande maggioranza di coloro che lamentano insonnia non richiede studi polisonnografici o attigrafici, mentre devono sottoporrsi a test formali del sonno tutti i soggetti che riferiscono grave ipersonnia diurna non spiegata o in cui si sospetta un disturbo della respirazione correlato al sonno.

Insonnia cronica

Dipende da fattori ansiogeni generici che somatizzano in maniera selettiva alterando il sonno notturno. Il termine indica un'insonnia indotta da una generica tensione emotiva in assenza di altri problemi psicopatologici o di ordine mentale. I criteri per la diagnosi di insonnia sono elencati nella Tab. 2.

I criteri aggiuntivi del DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013) restringono notevolmente la diagnosi clinica dell'insonnia cronica quale "disturbo" perdurante di per sé, anziché "sintomo" cronico di disturbi d'altro genere, soprattutto psichiatrici o determinanti da sostanze, che possono rimanere mascherati anche a lungo prima di emergere, e tale eventualità va ovviamente tenuta ben presente.

In ogni caso, anche in mancanza di una patologia psichiatrica o medica in atto, molto spesso è possibile identificare condizionamenti individuali negativi nei confronti del sonno quale causa di consolidamento di un'insonnia in origine situazionale e reattiva, con il passare del tempo diventata del tutto indipendente dall'occasione scatenante iniziale.

Diventano insonni cronici quei soggetti che reagiscono allo stress con una reazione di allarme esagerata e somatizzano la tensione emotiva. Spesso il ricordo preciso degli eventi che hanno determinato l'inizio dei problemi sfugge alla percezione critica del soggetto e

Tabella 2. Criteri diagnostici ICDS-3 per l'insonnia.

Insonnia cronica Devono essere soddisfatti i criteri A–F A. Il soggetto riporta, o i familiari o chi lo assiste osservano, una o più delle seguenti condizioni: 1. Difficoltà a iniziare il sonno 2. Difficoltà a mantenere il sonno 3. Risveglio prima di quanto desiderato 4. Resistenza ad andare a letto a un orario appropriato 5. Difficoltà a dormire senza l'intervento dei genitori o di persone che assistano B. Il soggetto riporta, o i familiari o chi lo assiste osservano, uno o più dei seguenti sintomi correlati alla difficoltà del sonno notturno: 1. Fatica/malessere 2. Indebolimento dell'attenzione, della concentrazione o della memoria 3. Ridotte *performance* sociali, familiari, occupazionali o accademiche 4. Disturbi dell'umore/irritabilità 5. Sonnolenza diurna 6. Problemi comportamentali (ad es. iperattività, impulsività, aggressività) 7. Ridotte iniziativa/motivazioni/energia 8. Propensione a errori o incidenti 9. Preoccupazione o insoddisfazione circa il proprio sonno C. Le lamentele riportate sul sonno e veglia non possono essere spiegate puramente da inadeguate opportunità (cioè il tempo assegnato al sonno è sufficiente) or inadeguate circostanze (cioè l'ambiente è sicuro, buio, quieto e confortevole) per il sonno). D. Il disturbo del sonno e i sintomi diurni associati si verificano almeno tre volte alla settimana E. Il disturbo del sonno ed i sintomi diurni associati sono presenti da **almeno 3 mesi** F. La difficoltà per il sonno e la veglia non è più chiaramente spiegata da altri disturbi del sonno
Insonnia a breve termine Devono essere soddisfatti i criteri A–F A-D-F: come sopra E. Il disturbo del sonno ed i sintomi diurni associati sono presenti da **meno di 3 mesi**
DSM-V (Tab. 780.52 (G47.00) Criteri aggiuntivi da soddisfare G. L'insonnia non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza di abuso o farmaco. H. Disturbi mentali e condizioni mediche non spiegano adeguatamente la predominante lamentela di insonnia.
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3* e DSM-5)

la sua attenzione si polarizza unicamente sull'insonnia, che diventa essa stessa l'unico problema.

S'instaura in tal modo un circolo vizioso fra qualità di vita-efficienza diurna e conseguenti preoccupazioni.

Le aspettative negative legate al sonno potenziano sia gli effetti negativi dell'insonnia durante le attività diurne, sia il livello di ansia che disturba oggettivamente il sonno.

È tipica in queste persone la convinzione di poter vedere dissolvere ogni loro problema solo se riuscissero di nuovo a dormire bene. Ma quanto più si sforzano di dormire, tanto più si preoccupano e non riescono a prendere sonno, mentre in altre situazioni (ad es. nel guardare la TV sdraiati su un divano, in camere d'albergo e perfino nel laboratorio del sonno) s'addormentano facilmente.

In questi casi, ove il letto di casa propria ha assunto il ruolo di una specie di stimolo condizionato negativo, i rilievi polisonnografici mostrano un tempo di addormentamento prolungato e una quantità esagerata di veglia notturna che riducono la quantità e l'efficienza del sonno.

Nell'insonnia cronica, durante il sonno NREM gli stadi N1-N2 prevalgono a discapito dello stadio N3, che non può essere consolidato per l'eccessiva occorrenza di microrisvegli, dimostrata dall'aumento di stadi NREM instabili, dimostrato dall'incremento della percentuale di CAP.

L'insonnia cronica è più frequente nelle donne, inizia normalmente dopo i 20-30 anni e peggiora progressivamente con l'età fino a un livello di gravità stabile che corrisponde alla cronicizzazione definitiva del disturbo e porta spesso ad un uso prolungato o eccessivo di ipnotici o di alcol.

La diagnosi corretta deve escludere altre cause di insonnia, in particolare i disturbi depressivi e da ansia generalizzata.

Insonnia di breve durata

Nota anche come insonnia "da adattamento" o "situazionale", soddisfa gli stessi criteri dell'insonnia cronica (Tab. 2) ma dura meno di tre mesi, insorgendo in seguito ad un evento stressante. Le situazioni scatenanti possono essere estremamente diverse ed anche

banali, ma hanno tutte in comune la potenzialità ansiogena, anche se a volte il soggetto stesso è incapace di identificare l'evento responsabile.

Il recupero della normalità avviene di solito entro breve tempo per la risoluzione delle cause ansiogene o per una riorganizzazione adattativa del soggetto alla nuova situazione, altrimenti l'insonnia situazionale può evolvere in un'insonnia psicofisiologica cronica.

Terapia

In accordo alle linee guida AASM (*American Academy of Sleep Medicine*, Schutte-Rodin et al., 2008; Sateia et al., 2017) e ACP (*American College of Physicians*, Qaseem et al., 2016) l'insonnia va innanzi tutto affrontata non farmacologicamente, attraverso l'identificazione e la cura di eventuali comorbidità mediche, la sospensione di farmaci o sostanze possibilmente causali, e nelle forme croniche primarie, iniziando possibilmente una terapia cognitivo-comportamentale prima di ricorrere a farmaci ipnoinducenti (Tab. 3).

Terapia cognitivo-comportamentale *(CBT-I, Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia)* – Mira a trasformare la struttura ideativa che interferisce con il sonno o attiva la veglia al momento di coricarsi.

Compito del soggetto è identificare i contenuti di pensiero e l'intensità dei relativi stati d'animo negativi connessi all'addormentamento e al sonno perturbato, e successivamente contestarne la validità per sostituirli con altri più funzionali o adattivi, in modo da ridurre progressivamente la soglia di risveglio e migliorare la durata e la qualità del sonno.

L'approccio cognitivo viene tipicamente associato a un allenamento comportamentale in base a parametri risultati empiricamente efficaci per migliorare l'igiene del sonno, quali:

1. il controllo degli stimoli, che cerca di cancellare l'associazione appresa tra la camera da letto e la veglia consigliando al soggetto che non riesce a addormentarsi di alzarsi e spostarsi in un'altra stanza per eseguire altre attività, ad es. di lettura, fino a quando non sente nuovamente desiderio di dormire. Sconsigliabile, comunque, è la visione su monitor LED (la cui componente di luce blu può inibire la secrezione epifisaria di melatonina);
2. la restrizione di sonno, consistente in una riduzione del tempo totale di sonno a poche ore per notte per migliorarne l'efficienza, seguita da un graduale aumento della quantità di tempo trascorso a letto;
3. il rilassamento muscolare progressivo, contraendo e rilasciando progressivamente ogni muscolo del corpo *(training autogeno di Schultz)*, o attraverso tecniche di meditazione o *biofeedback*.

Il trattamento cognitivo-comportamentale per l'insonnia cronica (CBT-I) può essere svolto tramite un rapporto individuale o di gruppo, oppure anche per telefono o via internet.

Tutti i soggetti adulti dovrebbero iniziare la CBT-I quale primo intervento, e se risultasse inefficace, discutere con il medico sull'opportunità di usare farmaci, valutandone benefici, pericoli e costi.

Per quanto riguarda l'età pediatrica e le ben note problematiche del sonno della prima e seconda infanzia indipendenti da cause pediatriche o neuropediatriche, valgono criteri comportamentali analoghi da parte di entrambi i genitori, che dovrebbero possibilmente comprendere il significato simbolico delle difficoltà di addormentamento e dei risvegli notturni del bimbo con rifugio nel letto materno quali transitorie tappe da fare attraversare con fermezza e pazienza, senza ricorrere a farmaci (Moturi e Avis, 2010).

Terapia farmacologica ipnoinducente di prima linea – Si basa su alcuni farmaci modulatori allosterici positivi del sito per le benzodiazepine dei recettori $GABA_A$, ad azione breve come il zolpidem (*Z-drugs*) e la melatonina. Gli analoghi del zolpidem (come l'isomero destrogiro eszopiclone, o il zaleplon), i melatonina-agonisti MT1-2 a maggiore durata d'azione (ramelteon) e l'antagonista orexinico suvorexant (anti OXR1-2) non sono ancora disponibili in Italia.

Terapia farmacologica ipnoinducente di seconda linea – Comprende il gruppo delle 1,4-benzodiazepine (BDZ) o delle triazolo-piridine, modulatori allosterici positivi dei recettori $GABA_A$, gli antidepressivi a maggiore azione sedativa/antistaminica anti-H1 come l'amitriptilina, la trimipramina e la doxepina (revocata), il trazodone, la mirtazapina, alcuni antistaminici anti-H1 (prometazina), indicati soltanto quando l'insonnia è disabilitante e causa grave disagio. Esistono anche evidenze *off-label* circa l'efficacia del gabapentin nell'insonnia di breve durata.

I farmaci più usati per curare l'insonnia sono le BDZ, le cui principali controindicazioni sono costituite dalla miastenia gravis, le condizioni di grave insufficienza respiratoria ed epatica, le sindromi da apnee notturne, il glaucoma ad angolo stretto e la concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze ad azione GABAergica, soprattutto alcolici (da evitare tassativamente).

Fra i principali effetti indesiderati o avversi, alcuni sono connessi all'azione del farmaco (stordimento, disequilibrio, riduzione dell'efficienza mnesico-attentiva e delle capacità di concentrazione), mentre altri sono ritardati e possono insorgere al risveglio sotto forma di sintomi d'astinenza o *hangover* (malessere, angoscia, vertigini, instabilità), particolarmente dopo assunzione dei derivati più potenti e meno usati (flunitrazepam, clonazepam).

Tabella 3. Farmaci ad azione ipnotica.

Farmaco	Durata	Inizio d'azione (min)	Dose ipnotica (mg)	$T_{1/2}$(ore)
Non-BDZ				
Imidazopiridine				
Zolpidem	Breve	30	5–10	*2-3*
Ciclopirroloni				
*Zaleplon**	Breve	*15–30*	*5-20*	*1-2*
TRIAZOLOPIRIMIDINE				
*Eszopiclone**	Intermedia	*30*	*1–3*	*5-7*
BDZ				
Triazolam	Breve	15–30	0,125–0,25	2-5
Oxazepam	Breve	30–60	15–30	5,8
Brotizolam	Breve	30-60	0,125–0,25	3-8
Estazolam	Intermedia	15–60	0,5–2	17
Lorazepam	Intermedia	30–60	0,5–2	14
Lormetazepam	Intermedia	30–60	0,5–2	10
Alprazolam	Intermedia	30–60	0,25-0,5	11
*Temazepam**	*Intermedia*	*30–60*	*7,5–30*	*8-15*
Bromazepam	Lunga	30–60	1,5-3	20
Clonazepam	Lunga	30–60	0.5–1	23
Diazepam	Lunga	15–30	5–10	43
Flurazepam	Lunga	15-30	15–30	74
ANTIDEPRESSIVI				
Amitriptilina	Lunga	30–60	10-25	16
Trimipramina	Molto lunga	60	25-50	24
*Doxepina**	Intermedia	60	10–50	12-18
Trazodone	Intermedia	60	25-50	12
Mirtazapina	Molto lunga	60	7,5–30	20-30
ANTISTAMINICI				
Prometazina	Lunga	60	12,5-25	6
ANTIEPILETTICI				
Gabapentin	Intermedia	60	50-150	5-9
MT1-MT2 AGONISTI				
Melatonina	Breve	30–60	0,5-3	3,5–4
*Ramelteon**	*Breve*	*30–45*	*5-10*	*2-5*
OXR1-2 ANTAGONISTI				
*Suvorexant**	*Intermedia*	*30–60*	*10–20*	*12*
BDZ= 1,4 benzodiazepine; in *corsivo**= farmaci revocati; $T_{1/2}$ = emivita plasmatica				

I farmaci non-BDZ (zolpidem) possono determinare, specie in età giovanile ed anziana, effetti paradossi (inquietudine, irritabilità, agitazione e talvolta aggressività) o sonnambulismo e comportamenti correlati (cibarsi, parlare, passeggiare, etc.) seguiti da amnesia al risveglio.

La registrazione polisonnografica a seguito dell'uso prolungato di BDZ evidenzia una riduzione dell'ampiezza delle onde delta, a favore di un incremento di attività più rapide. La discontinuazione di BDZ dopo uso cronico comporta fenomeni di astinenza e di rimbalzo, che ne sconsigliano la sospensione brusca.

Oltre allo sviluppo di una tolleranza maggiore con i derivati BDZ più attivi, si aggiunge il rischio di una progressiva dipendenza psichica connessa al timore di una ricomparsa dell'insonnia alla riduzione o sospensione del farmaco. L'entità dell' insonnia "di ritorno" è maggiore o percepita comunque come più grave di quella iniziale, portando ad una riassunzione del farmaco a tempo indefinito.

Tali problematiche vanno attentamente considerate nella scelta iniziale del farmaco e delle sue dosi in base all'emivita (durata d'azione) ed all'età del soggetto, tenendo conto che dopo i 70 anni l'emivita si allunga di circa 1 ora per anno.

È importante informare il soggetto sulla possibilità di sensazioni di spossatezza diurna, di modificazioni depressive del tono dell'umore, di aumentato rischio

di incidenti stradali, lavorativi e soprattutto nell'anziano, di cadute con fratture o danni anche più gravi.

Il soggetto va infine impegnato ad evitare l'autoprescrizione ed a non sospendere o sostituire bruscamente il farmaco prescritto con altri simili ma a durata d'azione breve senza previa consultazione.

Al termine del periodo di terapia inizialmente concordato (generalmente 4-5 settimane) e comunque a sonno ristabilizzato per un adeguato periodo di tempo, è necessario provare a ridurre gradualmente il farmaco sotto attento controllo per evitare manifestazioni di astinenza (ansia ed insonnia), solitamente più frequenti dopo assunzione cronica prolungata di BDZ, specie dei derivati più potenti (Nutt et al., 2007).

In questa fase di "svezzamento" scalare è consigliabile passare alle BDZ a più breve durata d'azione ed eventualmente associare transitoriamente basse dosi di SSRI come fluoxetina o paroxetina (capaci di aumentare la produzione astrocitaria di neurosteroidi endogeni GABAergici) e, se necessario, fornire supporto cognitivo-comportamentale.

Efficacia delle terapie – Dalla vasta letteratura esistente emerge che l'intervento psicologico e comportamentale è complesso e porta a successi variabili da individuo a individuo, con evidenze di modesta o moderata forza circa l'utilità della CBT-I nella popolazione adulta-anziana (Brasure et al., 2016).

Circa i farmaci ipnotici, è sorprendente notare lo stridente contrasto fra la loro vasta diffusione e la mancanza di stime globali affidabili sulla loro efficacia reale a lungo termine, tenendo conto del considerevole effetto placebo che esercitano e della percentuale di ricadute, sia in senso comparativo fra differenti classi di sostanze, sia in confronto con la CBT-I.

I derivati non-BDZ (zolpidem), ed antagonisti ORX-1-2 (suvorexant), da studi su campioni adulti con insonnia accuratamente selezionati risultano migliorare globalmente il sonno ed i suoi parametri, ma con basso livello di efficienza.

Lo stesso vale per I farmaci BDZ, generalmente più usati, gli agonisti MT1-2 (ramelteon) e gli antidepressivi. Poiché secondo la FDA la farmacoterapia dell'insonnia comporta un aumentato rischio di disturbi cognitivo-comportamentali, demenza, fratture o danni maggiori e di incidenti di guida, sono consigliate dosi ridotte nella popolazione femminile ed anziana (Wilt at al., 2016).

Disturbi respiratori correlati al sonno

Si distinguono quattro principali categorie di disturbi: 1) apnee ostruttive nel sonno (OSA, *Obstructive Sleep Apnoea*); 2) apnee centrali del sonno (CSA); 3) ipoventilazione correlata al sonno e 4) ipossiemia correlata al sonno. Queste condizioni sono spesso presenti nello stesso soggetto e, in particolare, l'apnea del sonno ostruttiva e centrale si trovano spesso in combinazione.

Apnee ostruttive nel sonno (OSA)

Rappresentano il disturbo respiratorio ipnico più frequente (85%) e sono caratterizzate da ricorrenti episodi durante il sonno di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) della faringe, la cui causa è una qualsivoglia alterazione anatomica e/o funzionale delle vie aeree superiori.

Le ripetute apnee o ipopnee determinano uno sforzo respiratorio con riduzioni fasiche dei valori della saturazione ossiemoglobinica, fluttuazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa sistemica e polmonare, frammentazione del sonno.

L'ipossiemia intermittente ed i frequenti risvegli notturni anche non percepiti dal soggetto determinati dall'OSA portano a disfunzioni metaboliche quali resistenza all'insulina, alterazioni della glicemia e diabete mellito tipo 2, dislipidemia, steatosi epatica ed obesità.

L'OSA può determinare anche altri disturbi e configurare una vera e propria sindrome (OSAS, *Obstructive Sleep Apnoea Syndrome*).

L'OSA è una malattia molto frequente nella popolazione mondiale e causa rilevanti conseguenze sanitarie, sociali ed economiche. Ha inoltre significativi legami con altre patologie, delle quali costituisce un rilevante fattore di rischio.

Per la popolazione italiana non esistono dati di prevalenza basati sugli attuali criteri diagnostici clinico-strumentali. La prevalenza di OSA è stimata oltre il 25% nei maschi adulti aventi un indice di iponea-apnea (AHI)> 5 (Peppard et al., 2013).

I più recenti dati epidemiologici, ottenuti con polisonnografia in un ampio gruppo di cittadini svizzeri di età compresa tra i 40 e gli 85 anni, indicano una prevalenza del 49,7% nel sesso maschile e del 23,4% in quello femminile (Heinzer et al., 2015).

Sebbene l'incremento della prevalenza dell'OSA osservato negli ultimi 20 anni sia risultato associato all'incremento della prevalenza e severità dell'obesità, l'OSA è significativamente presente anche nei soggetti normopeso. La prevalenza aumenta dopo la menopausa ed ha valori stimati tra il 14 ed il 45% nella fase più avanzata della gravidanza.

Nonostante l'OSA sia estremamente frequente nella popolazione, si stima che il 75 - 80% di tali soggetti non siano correttamente diagnosticati.

Un altro picco di prevalenza si ritrova nei bambini di età inferiore di 6 anni (1,5-3,5%), soprattutto in alcuni gruppi a rischio, quali i portatori di macroglossia, dismorfismi cranio-facciali ed ipertrofia adeno-tonsillare.

L'OSA viene classificata sulla base dell'indice apnea-ipopnea (AHI, il numero di apnee e ipopnee per ora di sonno), l'indice di disturbo respiratorio (RDI: numero di apnee, ipopnea e sforzo respiratorio-risvegli (RERA) per ora di sonno) e l'indice di desaturazione dell'ossigeno (ODI; Il numero di volte in cui SaO_2, o saturazione arteriosa dell'ossigeno, diminuisce del 3-4% rispetto alla linea di base per ora di sonno) ricavato dalle registrazioni polisonnografiche.

Un valore di AHI inferiore a cinque è considerato normale; 5-15 = OSA lieve; 15-30 = OSA moderata; >30 = OSA grave (Berry et al., 2015).

Eziopatogenesi – Il sonno è una condizione fisiologica di grande vulnerabilità per la ventilazione. Il tono muscolare della faringe diminuisce, in particolare durante il sonno REM, causando un restringimento e un collasso delle vie aeree superiori in soggetti predisposti.

I riflessi faringei sono anche ridotti, compromettendo la capacità dei muscoli delle vie aeree superiori di attivarsi in risposta al restringimento e collasso delle vie aeree. Una riduzione correlata al sonno dell'attivazione muscolare della parete toracica provoca un ridotto volume polmonare espiratorio finale che a sua volta riduce la trazione longitudinale sulla via aerea superiore e ne aumenta la collassabilità.

Inoltre, bassi volumi polmonari di fine-espirazione sono associati ad atelettasia nelle parti corrispondenti del polmone, compromettendo lo scambio di gas.

In particolare, questi effetti sono aggravati dall'obesità, che si associa a un'esagerata diminuzione del volume polmonare correlata al sonno.

Oltre agli effetti del sonno sulla stabilità delle vie aeree superiori e lo scambio di gas, la diminuzione dell'attivazione muscolare in sonno può portare all'ipoventilazione e la perdita degli effetti comportamentali della veglia può portare ad una respirazione periodica in coloro che sono predisposti, anche se questo problema non si manifesta veglia. Queste condizioni possono verificarsi in maniera isolata o in combinazione, ad esempio OSA e ipoventilazione nel sonno nei soggetti obesi.

Il sonno e la respirazione sono governati da complessi meccanismi fisiologici intercorrelati. Il meccanismo di protezione chiave in risposta a eventi respiratori connessi al sonno è il risveglio dal sonno, con il transitorio ripristino dell'omeostasi della veglia (Eastwood et al., 2017).

Le principali cause dell'occlusione delle vie aeree superiori responsabili di OSA includono alcune anomalie cranio-facciali (retrognazia e micrognazia, angolazione del basicranio), ostruzioni nasali, ipertrofia tonsillare o adenoidea, palato ogivale, prolasso dell'ugola, macroglossia ed edema della laringe.

Nell'inspirazione, l'occlusione parziale o totale delle vie aeree superiori induce una pressione intratoracica subatmosferica negativa che determina una sorta di "aspirazione" dei tessuti molli orofaringei e dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori che normalmente si contraggono prima dell'inspirazione.

Durante il sonno, la forza contrattile di questi muscoli (specie genioglosso e genioioideo) si riduce notevolmente, favorendo lo sviluppo di una resistenza inspiratoria anomala nelle vie aeree superiori tale da causarne il collasso e l'occlusione parziale o totale, specie in presenza di anomalie anatomiche o fisiologiche.

La ripresa della ventilazione dopo un'apnea si verifica solo attraverso un alleggerimento del sonno o un risveglio vero e proprio.

Ciò comporta una frammentazione del sonno non solo a livello macrostrutturale (riduzione della percentuale degli stadi NREM e REM), ma anche a livello microstrutturale (elevata instabilità del sonno ed aumento percentuale del *pattern* alternante ciclico).

Ciascuna apnea, inoltre, può accompagnarsi ad ipossia talora particolarmente grave, con desaturazione di O_2 che può raggiungere livelli attorno al 60 %.

In concomitanza delle apnee, ed in rapporto alla loro durata, tendono a manifestarsi intense marcate fluttuazioni della pressione arteriosa sistemica, polmonare e della frequenza cardiaca, causate dall'attivazione di riflessi autonomici simpatici in relazione all'ipossia, alle modificazioni della pressione negativa intratoracica ed ai meccanismi di risveglio, in rapporto allo stadio del sonno in cui le apnee si verificano (solitamente sono più intense e prolungate durante il sonno REM).

Tali alterazioni emodinamiche sono riferibili all'aumento di catecolamine circolanti e del tono simpatico conseguenti ai fenomeni di desaturazione di ossigeno ed ai frequenti risvegli, ed a fenomeni di *down-regulation* dei barocettori a causa delle intense oscillazioni della pressione arteriosa in rapporto alle apnee.

La frequente coesistenza di un'ipertensione arteriosa, inizialmente solo diastolica e di una broncopatia cronica ostruttiva, costituiscono fattori aggravanti che configurano la cosiddetta "*overlap syndrome"*, caratterizzata da ipoventilazione polmonare anche diurna.

Il protrarsi nel tempo delle OSA comporta un crescente rischio di disturbi cardio-respiratori determinati da un'ipoventilazione persistente con ipercapnia ed ipossiemia cronica anche diurne, che nel tempo possono evolvere in un'insufficienza cardiaca destra (cuore polmonare cronico).

OSA, declino cognitivo e demenza – L'ipossia intermittente è una condizione caratteristica dell'OSA, dannosa per il SNC e causa di molteplici disfunzioni cognitive. Il meccanismo in cui l'ipossia intermittente causa danni cognitivi è ancora sconosciuto.

Studi su ratti sottoposti a ipossia intermittente per 8 ore al giorno per una settimana, due settimane e

quattro settimane hanno mostrato un significativo aumento di latenza delle loro risposte comportamentali rispetto al gruppo di controllo.

Questo comportamento risulta correlato a modificazioni dell'espressione delle proteine di apoptosi/anti-apoptosi nell'ippocampo (Gao et al., 2017).

Inoltre, la frammentazione del sonno e l'ipossia intermittente causata da OSA determinano stress cellulare ossidativo e attivazione di processi infiammatori tali da compromettere la funzione sinaptica, le interazioni fra neuroni e i processi di consolidamento mnesico del sonno NREM, portando allo svilupppo di un declino cognitivo lieve (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), documentabile mediante test MMSE (*Mini-Mental State Examination*).

L'elevata prevalenza di OSA e demenza di Alzheimer (AD) ha sollevato numerosi quesiti riguardanti le relazioni reciproche osservate fra le due condizioni.

L'insonnia e le OSA, infatti, non soltanto sono molto più frequenti nell'AD rispetto alla popolazione generale (rischio >5 volte, presenza nel 50% dei soggetti dopo la diagnosi iniziale, Emamian et al., 2016), ma aumentano anche il rischio di comparsa di MCI e malattia di Alzheimer (AD), fra l'altro in età più precoce.

Per contro, un trattamento ben riuscito delle OSA ritarda la comparsa di MCI e AD, suggerendo l'esistenza di un legame bidirezionale fra le due patologie, considerando anche che la buona qualità del sonno in età avanzata riduce il rischio di sviluppare MCI e AD.

Una possibile ipotesi sul legame esistente fra disturbo del sonno con OSA e β-amiloidopatia AD valorizza la funzione "depuratrice" del sonno NREM dalle scorie metaboliche e pre-βamiloidi solubili accumulatesi durante la veglia attraverso il trasporto gliolinfatico, ridotto nella veglia e massimo nel sonno.

La sistematica riduzione del sonno NREM causata da OSA porterebbe ad un crescente accumulo di precipitati di β-amiloide extracelluari e perivascolari, progressiva riduzione del riassorbimento gliolinfatico e comparsa di MCI evolvente in AD (Mander et al., 2016).

Tale rilievo sembra ulteriormente avvalorato da un successivo studio longitudinale su 208 persone dai 50 ai 90 anni (77 con OSA leggero e 36 medio-grave non trattati con CPAP) che ha rivelato una correlazione positiva fra la progressione longitudinale in due due anni degli indici di declino cognitivo (MMSE), e due *markers* complementari per la malattia di Alzheimer, cioè livelli liquorali di oligomero Aβ42 e captazione PET del radioligando PiB (*Pittsburg compund B*) specifico per Aβ/tau (Sharma et al., 2017).

OSA e patologia cerebrovascolare – Sulla base di studi longitudinali, trasversali e osservazionali, le linee guida internazionali hanno identificato l'OSA come fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare e cerebrovascolare (Chobanian et al., 2003; Baguet et al., 2006; Somers et al., 2008; Levy et al., 2011).

Sebbene siano molteplici i cambiamenti fisiologici che si verificano durante il susseguirsi delle apnee, l'ipossia intermittente è considerata la principale causa dell'aumentato rischio di malattie cerebro e cardiovascolari nei soggetti con OSA (Somers et al., 2008).

I meccanismi di danno connessi all'OSA sono illustrati nella Fig. 7.

L'incremento dell'attività simpatica, dello stress ossidativo e dell'infiammazione, induce disfunzione endoteliale, aumento dell'attività del glomo carotideo e

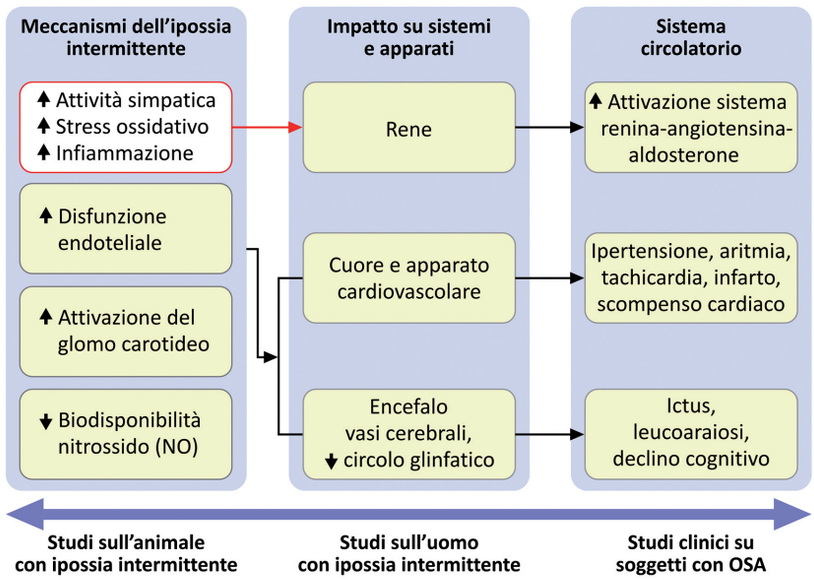


Fig. 7. Meccanismi molecolari attraverso i quali l'ipossia intermittente interferisce con la regolazione vascolare in base agli studi sperimentali sull'animale, sull'uomo e clinici su soggetti con OSA.

diminuzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO) (colonna sinistra) con effetti negativi su encefalo/sistema cerebrovascolare e sul cuore/sistema cardiovascolare che nell'OSA non trattata aumentano il rischio di ictus (colonna centrale) e lesioni RM iperintense della sostanza bianca, declino cognitivo, ipertensione arteriosa, tachicardia, infarto miocardico, aritmia e insufficienza cardiaca (colonna destra).

Inoltre, l'ipossia intermittente modifica la funzione renale attraverso diversi meccanismi (linea rossa) e aumenta l'attivazione del sistema renina-angiotensina, contribuendo ad aumentare il rischio di malattia cardiovascolare associata a OSA non trattata.

La presenza di ipertensione arteriosa ed ipossia tissutale ipossiemica nell'OSA di grado medio-grave (indice apnea-ipopnea > 15) comportano un aumentato rischio sia per ictus tromboembolico, specie da fibrillazione atriale (Poli et al., 2017) o anche da embolismo attraverso una forame ovale pervio, sia per patologie secondarie a malattia dei piccoli vasi, quali piccoli infarti lacunari, iperintensità RM della sostanza bianca, leucoaraiosi e microremorragie (Song et al., 2017).

Oltre a costituire un fattore indipendente di rischio per ictus, l'OSA è anche presente nella maggior parte dei soggetti colpiti da ictus, spesso in associazione ed ipertensione e diabete, e contribuisce a un persistente peggioramento neurologico. L'identificazione precoce di OSA nel periodo postictale ed il suo trattamento determina un'evoluzione nettamente migliore (Mohsenin, 2015).

Infine, nelle persone di età adulta avanzata con epilessia tardiva in fase di peggioramento, l'OSA risulta associata ad un'esacerbazione delle crisi in confronto a controlli paragonabili per epilessia e terapia farmacologica, liberi da crisi o in miglioramento (Chihorek et al., 2007).

Sintomatologia – I sintomi notturni più suggestivi sono:

- il russamento, che per avere un significato clinico deve essere abituale, ossia tutte le notti o quasi, e persistente, ossia presente da un congruo periodo di tempo (almeno 6 mesi);
- le pause respiratorie nel sonno riferite dal *partner* di letto o stanza che testimoniano l'occorrenza di apnee o ipopnee di cui il soggetto spesso non è consapevole;
- i risvegli improvvisi con sensazione di soffocamento o "fame d'aria" (*chocking* o *gasping during sleep*) che sono risvegli probabilmente al termine di una apnea o ipopnea o di un perido di russamento con percezione della difficoltà respiratoria;
- un sonno notturno non riposante e agitato con frequenti movimenti, talora una vera e propria insonnia con numerosi e brevi risvegli durante la notte verosimilmente secondari ai microrisvegli che compaiono al termine delle apnee.

Con minore frequenza e meno specifici possono coesistere anche altri sintomi come sudorazione notturna eccessiva (soprattutto alla nuca, collo, torace), nicturia, reflusso gastroesofageo, diaforesi ed enuresi notturna.

I sintomi diurni sono in gran parte conseguenze del sonno notturno non riposante a causa delle apnee e del russamento e della eventuale ipossiemia notturna: il più caratteristico è la sonnolenza eccessiva, che può avere intensità e manifestazioni molto diverse nei vari soggetti, anche in funzione del loro stile di vita e tipo di attività.

Altri sintomi diurni possono essere, al risveglio, cefalea mattutina e xerostomia, e durante la giornata difficoltà attentivo-mnesiche, depressione e riduzione delle capacità psicomotorie e della libido.

Sonnolenza diurna eccessiva (EDS, *Excessive Daytime Sleepiness*). È il sintomo più frequente, determinato da un peggioramento della qualità del sonno, quantificabile in modo soggettivo ed oggettivo mediante appositi questionari standard autosomministrati, come ad esempio la ESS (*Epworth Sleepness Scale*), in cui un punteggio totale ≥ 10 denota un'eccessiva sonnolenza diurna da indagare tramite mediante monotoraggio strumentale deciso in ambiente specialistico (Tab. 4).

Nella pratica medica la sonnolenza fisiologica va differenziata dalla EDS, condizione patologica o tratto individuale persistente che può manifestarsi con l'incapacità di rimanere svegli durante le ore diurne deter-

Tabella 4. Scala di Epworth (ESS).

Situazioni in cui compare sonnolenza	**Probabilità**
1. Seduto mentre leggo	
2. Guardando la TV	
3. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (cinema, teatro)	
4. In automobile, con passeggero, per un'ora o più	
5. Nel pomeriggio, sdraiato, per un riposo	
6. Seduto, mentre parlo con qualcuno	
7. Seduto tranquillamente dopo pranzo (niente alcolici)	
8. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	
Punteggio totale	
Probabilità 0= non mi appisolo o addormento mai 1= ho qualche probabilità di appisolarmi o addormentarmi 2= ho una moderata probabilità di appisolarmi o addormentarmi 3= ho un'alta probabilità di appisolarmi o addormentarmi	

minando involontari momenti di ottundimento o veri e propri addormentamenti anche in situazioni inappropriate (AASM ICSD-3, 2014).

In base al contesto in cui l'EDS si manifesta si può definirne il grado di severità, da lieve quando si verifica in condizioni monotone (e.g. leggendo un libro), a moderata o severa quando la sensazione soggettiva o gli addormentamenti (attacchi di sonno) arrivano ad interrompere attività in corso come parlare, lavorare o guidare, esponendo il soggetto e l'ambiente circostante a conseguenze potenzialmente pericolose e catastrofiche.

Russamento. È un fenomeno che si manifesta nel 30% degli adulti ed aumenta dopo i 60 anni con prevalenza maschile (M:F=1,5:1). Il russamento senza apnee inspiratorie e disturbi diurni non ha rilevanza clinica e al massimo può costituire un problema per il *partner*; ciononstante, non dev'essere sottovalutato, in quanto precede sempre ed è presente nella quasi totalità dei soggetti affetti da OSA.

Generalmente, il ricorso all'osservazione medica è motivato da due sintomi maggiori: il russamento e la sonnolenza diurna.

Nei soggetti con OSA il russamento assume caratteristiche peculiari: è un forte russamento di tipo gutturale, presente da lungo tempo, interrotto da pause respiratorie, seguite da una ripresa della ventilazione particolarmente rumorosa, completamente differente dallo *stridor* laringeo che caratterizza alcune malattie neurodegenerativo (atrofia multisistemica, sclerosi laterale amiotrofica).

Accanto ai segni maggiori coesistono, quali segni minori, frequenti risvegli notturni motivati dalla necessità di urinare, da improvvise sensazioni di soffocamento o da abbondante sudorazione.

Disturbi cognitivo-comportamentali. Sono rappresentati nell'adulto da difficoltà attentivo-mnesiche, rallentamento dei processi ideativi, riduzione dell'efficienza mentale e degli interessi, compromissione delle funzioni esecutive fino a configurare un quadro di deterioramento cognitivo lieve (MCI), quantificabile mediante test MMSE.

Nei bambini si manifestano con frequente iperattività comportamentale e distraibilità, da non confondere con una sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*).

Alterazioni metaboliche ed endocrine. I soggetti adulti con OSA sono frequentemente in sovrappeso (70%, BMI< 29 Kg/m^2), sia per aumentato apporto calorico, sia per scarsità di esercizio fisico e sedentarietà.

Di valore predittivo risultano la presenza di valori elevati della circonferenza del collo a livello della membrana cricotiroidea (M: >43 cm, F: >41 cm) e la distribuzione assiale del tessuto adiposo. Al contrario, i bambini piccoli con OSA tendono ad essere magri e con ritardo di sviluppo staturale.

Le alterazioni endocrine sono costituite da un deficit della secrezione di hGH e testosterone, correlato alla riduzione o anche scomparsa delle fasi più profonde del sonno NREM durante le quali questi ormoni sono normalmente secreti; ne risulta una riduzione della libido ed una riduzione della funzione erettile.

Nei due terzi dei casi, inoltre, la secrezione di ANP *(Atrial Natriuretic Peptide)* è aumentata, mentre l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone è ridotta. L'aumentata natriuresi che ne deriva può determinare a sua volta la comparsa di edemi periferici, emoconcentrazione ed aumento della viscosità del sangue.

I disordini del sonno, come le apnee del sonno, svolgono un ruolo chiave nello sviluppo di sindrome metabolica e dei suoi componenti.

La sindrome metabolica è costituita dalla coesistenza di almeno tre delle seguenti condizioni: obesità, ipertensione, ipertrigliceridemia, basso livello di colesterolo lipoproteico ad alta densità, iperglicemia.

La sindrome metabolica aumenta in modo indipendente il rischio di malattie cardio/cerebrovascolari e mortalità per tutte le cause, anche più dei suoi singoli componenti.

L'associazione tra OSA e rischio di sindrome metabolica è correlata all'obesità, il che costituisce il fattore di rischio comune.

Evidenze meta-analitiche dimostrano che i soggetti con OSA presentano un rischio 1,72 volte maggiore per sindrome metabolica, e che l'ipossiemia intermittente notturna appare uno dei meccanismi patogenetici più rilevanti nel determinarla (Kong et al., 2016).

L'ipossia intermittente può alterare profondamente l'omeostasi acuta e cronica del glucosio. L'attivazione simpatica, la diminuzione della fosforilazione ossidativa, dell'effetto della leptina e la soppressione dell'asse dell'ormone della crescita sono i possibili mediatori.

Per quanto riguarda l'iperlipidemia, l'ipossiemia intermittente aumenta l'espressione di SREBP-1 (proteina legante gli elementi regolatori dello sterolo 1), regolatore chiave della sintesi per diversi lipidi, nonché di SCD-1 (stearil-CoA desaturasi 1), enzima a valle della secrezione di lipoproteine.

L'incremento ponderale in condizioni ipossiche può essere dovuto all'espressione di adipochine, citochine o ormoni nei tessuti adiposi, che possono contribuire sistematicamente allo sviluppo di varie caratteristiche della sindrome metabolica e della malattia cerebro/cardiovascolare.

L'ipossiemia intermittente causa un incremento della pressione arteriosa durante il sonno e la veglia con meccanismi di iperattivazione simpatica, incluso l'au-

mento della sensibilità periferica e un effetto diretto sui siti centrali di regolazione simpatica.

Diagnosi – La diagnosi si basa su elementi anamnestici, clinici e di laboratorio. L'anamnesi mirata consiste nel realizzare, preferibilmente in presenza del coniuge/*partner* o famigliari, la ricerca dei seguenti sintomi patognomonici:

- russamento abituale (tutte le notti, da almeno 6 mesi),in particolare se di tipo intermittente;
- apnee riferite dal coniuge/*partner*;
- eccessiva sonnolenza diurna (EDS) (in particolare durante attività che richiedono un costante grado di attenzione quali per esempio conversare, guidare, mangiare);
- fatica (astenia marcata);
- segni obiettici quali obesità, micrognatia e/o retrognatia, elevata circonferenza del collo).

L'inquadramento anamnestico può avvalersi di questionari specifici, quale per esempio il *Berlin Questionnaire*. La conferma diagnostica include:

- ricerca clinico-anamnestica di comorbilità (con particolare riguardo alla valutazione di quelle indicate nella Tabella 1) e/o patologie associate con eventuale consultazione di altri specialisti;
- valutazioni antropometriche: indice di massa corporea, circonferenza del collo;
- studio anatomo-funzionale delle prime vie aeree: micro e/o retrognatia; valutazione con studio anatomo-funzionale delle vie aeree superiori; valutazione della sonnolenza con scala di Epworth e/o il test OSLER (*Oxford Sleep Resistance Test*);
- valutazione della fatica (astenia) con i test FAS (*Fatigue Assessment Scale*) e/o SWIFT (*Sleepiness-Wakefulness Inability And Fatigue Test*);
- esame poligrafico (monitoraggio cardiorespiratorio, polisonnografia di laboratorio o domiciliare).

Polisonnografia notturna in laboratorio (PSG). È l'esame d'elezione per la diagnosi di OSA.

La complessità ed i costi elevati della PSG in laboratorio (da riservare a casi selezionati) sono superati dalla PSG notturna effettuata con sistemi portatili e dal monitoraggio cardio-respiratorio, solitamente sufficienti a scopo diagnostico.

La PSG permette di valutare sul piano quantitativo e qualitativo la gravità della sindrome OSA, stabilire il tipo di apnea (ostruttiva, centrale o mista), in base all'ndice di desaturazione di ossigeno per ora (ODI), all'indice di apnee-ipopnee per ora (AHI), ed all'indice di distress respiratorio (RDI), oltre a quantificare le variazioni della frequenza cardiaca, dei movimenti periodici durante il sonno ed il sovvertimento dell'architettura ipnica.

- Indice AHI (*Apnea-Hypopnea Index*). Corrisponde al numero di apnee-ipopnee per ora di sonno fornisce una prima stima della gravità della sindrome:
  0. normale (AHI >5; O_2 = > 95%);
  2. lieve (AHI = 5-15; O_2 = 86%; disabilità mattutina minimale)
  3. moderata (AHI=16-30; O_2 = 80-85%; sonnolenza diurna quotidiana episodica);
  4. grave (AHI >30; O_2 = < 79%; sonnolenza diurna quotidiana molto frequente).
- Indice RDI (*Respiratory Distress Index*). Fornisce una stima degli eventi respiratori nel sonno, ma a differenza dell'AHI, include anche i risvegli causati da sforzo respiratorio o RERA (*Respiratory-Effort Related Arousals*). Questi ultimi non corrispondono tenicamente ad apnee o ipopnee, ma causano turbe del sonno determinando un brusco ritorno dagli stadi profondi a quelli più superficiali. L'indice viene calcolato come segue: RDI = RERA + ipopnee + apnee per ora/tempo totale di sonno.

I criteri richiesti per la diagnosi di OSA sono riportati nella Tab. 4.

L'iter diagnostico va completato con le prove di funzionalità respiratorie, la valutazione ORL ed odontomatologica.

L'OSA segue un evoluzione naturale dallo stadio 1 con solo russamento e lieve sonnolenza diurna fino allo stadio 3, caratterizzato da ipoventilazione alveolare anche in veglia e da disturbi cardiocircolatori gravi.

Sleep Endoscopy. È un semplice esame che si esegue durante il sonno indotto farmacologicamente in sedazione profonda, che consente di valutare con certezza il sito ostruttivo responabile dei rumori del russamento e delle apnee del sonno (palato, tonsille, base lingua, parete ipofaringea, epiglottide).

L'esame consente anche di valutare l'efficacia della manovra di avanzamento mandibolare per capire se nel soggetto può essere utile un semplice apparecchio ortodontico (*oral device*) simile al *bite* per il bruxismo per risolvere o migliorare il problema o se siano necessari altri interventi sul palato o su altri organi (base lingua, faringe, laringe).

Esistono infine recenti linee-guida ministeriali 2016 per "La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS)" (www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=54808&parte=1%20&serie=).

Terapia – Mancano finora farmaci approvati da FDA e EMA per il trattamento dell'OSA. Tuttavia, una variante sterochimica sintetica del cannabinoide delta-9-THC (dronabinolo), registrato all'estero per uso antiemetico in chemioterapia, in uno studio di fase 2 si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente sia l'indice AHI, sia il punteggio Epworth (ESS) (Carley et al., 2018).

In caso di OSA di grado lieve, generalmente di tipo posizionale e spesso in relazione al sovrappeso, sono sufficienti le raccomandazioni volte a promuovere il

Tabella 4. Criteri diagnostici ICSD-3 per il disturbo da apnee ostruttive del sonno (OSA).

Età adulta
Devono essere soddisfatti i criteri (A + B) o C:
A. Presenza di uno o più fra i seguenti:
1. Il soggetto si lamenta di sonnolenza, sonno non riposante, fatica o sintomi di insonnia
2. Il soggetto si sveglia trattenendo il respiro, ansimando o boccheggiando
3. Il partner di letto o altri osservatori riportano abituale russamento, interruzioni respiratorie o entrambi durante il sonno
4. Il soggetto è portatore di ipertensione, disturbo dell'umore, disfunzione cognitia, malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale ictus, o diabete mellito tipo 2.

B. La PSG o l'OCST mediante apposita strumentazione dimostrano:
1. Cinque o più eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee ostruttive e miste, ipopnee o risvegli correlati allo sforzo respiratorio) per ora di sonno in PSG o ora di monitoraggio OCST,

oppure:
C. La PSG o l' OCST dimostrano:
1. Cinque o più eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee, ipopnee o risvegli correlati allo sforzo respiratorio) per ora di sonno in PSG o ora di monitoraggio OCST

Età infantile
Devono essere soddisfatti i criteri (A + B).
A. Presenza di uno o più fra I seguenti:
1. Russamento
2. Respiro faticoso, paradosso o ostruttivo durante il sonno
3. Sonnolenza, iperattività, problemi comportamentali o di apprendimento

B. La PSG dimostra uno o più dei seguenti:
1. Una o più apnee ostruttive/miste o ipopnee per ora di sonno
2. Un pattern di ipoventilazione ostruttiva, riguardante almeno il 25% della durata totale di sonno con ipercapnia ($PaCO_2$ > 50 mm Hg) in associazione con uno o più dei seguenti:
   - Russamento
   - Appiattimento della curva della pressione nasale inspiratoria
   - Movimenti toraco-addominali paradossi

OCST= *Out of Centre Sleep Testing*; PSG= polisonnografia

(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

calo ponderale e a evitare l'assunzione di sostanze che possono deprimere il sistema nervoso centrale, come etanolo e sedativi.

Se viene accertata una relazione con la posizione assunta durante il sonno, è bene raccomandare al soggetto di evitare il decubito supino con opportuni accorgimenti (uso di palla da tennis posizionata fra le scapole, cuscino cuneiforme, dispositivo sonoro che s'attiva assumendo la posizione supina).

Ventilazione assistita (CPAP, BIPAP, ASV). Rappresenta il trattamento più efficace nella terapia dell'OSA, e può essere attuata a pressione positiva continua (CPAP), a pressione differenziata per inspirazione ed espirazione (BIPAP), o come servoventilazione adattiva computerizzata (ASV), metodi che incanalano l'aria ambientale a idonea pressione in una maschera nasale o naso-bucale in modo da garantire la pervietà delle vie aeree superiori.

L'entità della pressione deve essere calibrata individualmente per ciascun individuo, tenendo conto del fatto che la pressione ottimale è quella minima richiesta per eliminare completamente le apnee ostruttive, le ipopnee ed il russamento.

La BIPAP viene principalmente utilizzata per trattare soggetti che richiedono una pressione di insufflazione molto elevata, tale da rendere fastidiosa l'espirazione, oppure nei soggetti con *Overlap Syndrome*.

I più recenti dispositivi ASV autotaranti riconoscono autonomamente gli eventi respiratori patologici ed erogano al soggetto pressioni variabili in relazione alle necessità del momento.

Risultano particolarmente utili in soggetti con OSA di grado medio-elevato, in cui i valori di pressione terapeutica variano molto in rapporto alla posizione assunta dal soggetto e al tipo di sonno (NREM-REM).

Gli svantaggi della CPAP consistono nella resistenza psicologica derivante dall'affidarsi di notte ad una macchina e nella comparsa di claustrofobia o sensazioni di soffocamento in relazione all'apertura della bocca.

La *compliance* (60-80%) varia in relazione con la gravità della sonnolenza diurna, ma viene nettamente aumentata mediante un'accurata opera di persuasione ed un intenso allenamento respiratorio.

Approcci chirurgici. I soggetti più adatti all'approccio chirurgico sono generalmente quelli con con OSA di grado medio-lieve, oppure con anomalie craniofacciali o faringee di entità tale da costituirne la causa principale.

L'intervento è personalizzato in base alla valutazione globale dei tre livelli di ostruzione possibili: 1)

naso (plastica del setto, polipectomia, o riduzione dei turbinati); 2) palato molle (resezione tramite uvolo-palato-faringoplastica, uvolo-palatoplastica, *uvoloflap*) e 3) base della lingua (avanzamento dello ioide e della lingua).

Spesso occorre intervenire su più livelli, in tempi diversi o contemporaneamente. Il russamento sottopone il faringe a continui sussulti vibratori, tali da causare negli anni, insieme agli eventi respiratori ostruttivi, irritazione ed edema della mucosa faringea.

Per questo motivo, i soggetti indirizzati verso l'intervento chirurgico devono comunque essere stati trattati per alcuni mesi con un dispositivo CPAP per ridurre l'entità della componente edematosa. La tracheostomia ha rappresentato il primo trattamento chirurgico per l'OSA. Oggi questo tipo d'intervento risulta necessario soltanto in casi estremi e molto particolari. Anche se praticata di rado, la tracheostomia consente un netto e immediato miglioramento ai soggetti con OSA grave.

Trattamento con protesi endorali. È molto utile soprattutto per le forme lievi o moderate in casi di russamento abituale con elevata componente posizionale riscontrata nella polisonnografia (decubito supino) ed eventualmente nei casi in cui risulti efficace la manovra di avanzamento mandibolare.

Questo trattamento consiste nell'applicazione durante la notte di uno speciale apparecchio dentale esteticamente simile a un *bite*: si tratta di un particolare dispositivo che fa avanzare leggermente la mandibola e la lingua, ampliando maggiormente le prime vie aeree durante il sonno.

Grazie all'utilizzo notturno di questi dispositivi d'avanzamento mandibolare (MAD) si aumenta lo spazio aereo tra la base della lingua, il palato molle e la parete posteriore del faringe, impedendo così il verificarsi di episodi di apnea notturna. Inoltre, il dispositivo orale esercita una tensione su alcune strutture del palato che smettono di vibrare, provocando la scomparsa del fenomeno del russamento.

Tuttavia, lo spazio respiratorio è molto più limitato rispetto a quello che si ottiene con procedimenti chirurgici, ma in compenso vi è il vantaggio di un'assenza di rischi e di variazioni anatomiche permanenti e del possibile abbinamento con la CPAP o la chirurgia.

Esistono infine recenti linee-guida ministeriali 2014 per la prevenzione e il trattamento odontoiatrico dell'OSAS (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2307_allegato.pdf).

Apnee centrali del sonno (CSA)

Sono apnee rare (2-3% circa), che si manifestano in assenza di meccanismi ostruttivi soprattutto nelle prime fasi del sonno sotto forma di ricorrenti periodi di arresto dei movimenti respiratori toraco-addominali.

Le apnee possono fare parte del respiro di Cheyne-Stokes, caratterizzato dall'alternanza ciclica di periodi di apnea anche prolungati (3-20 sec) a periodi di iperpnea, riferibile ad instabilità dei centri respiratori o a scompenso cardio-circolatorio (nel 40% circa dei casi).

In questi casi, la ripresa dell'attività respiratoria si accompagna spesso a un microrisveglio registrato all'EEG. I criteri diagnostici sono riportati nella Tab. 5.

Apnee centrali del sonno possono insorgere salendo ad altezze > 1.500 m, più spesso oltre i 2.500 m, dipendere dall'effetto di farmaci (specie oppioidi e sedativi), rivelarsi in corso di ventilazione assistita (*treatment-emergent*) o fare parte di quadri neurologici lesionali.

Disturbi da ipoventilazione correlati al sonno

Includono quadri eterogenei accomunati da deficit o mancanza di ventilazione polmonare durante il sonno, con ipercapnia e desaturazione di O_2.

Sindrome obesità-ipoventilazione (OHS) – Nota come sindrome di Pickwick e spesso associata ad un'ostruzione delle vie aeree superiori, si manifesta in individui fortemente obesi (BMI >30 Kg/m^2) e forti russatori con frequenti episodi apnoici notturni seguiti da microrisvegli che frammentano il sonno e determinano ipossia, e con un'ipoventilazione ed ipercapnia diurna che si associano a sonnolenza ed episodi di addormentamento ("carbonarcosi").

Altri sintomi sono la cefalea mattutina, l'ipertensione arteriosa difficile da trattare e la depressione. Obiettivamente possono riscontrarsi aumentata pressione giugulare, sollevamento parasternale, soffio tricuspidale, epatomegalia, ascite ed edema agli arti inferiori, quali segni di ipertensione polmonare.

Poiché il disturbo ventilatorio e le sue conseguenze circolatorie sono essenzialmente riferibili all'obesità, il trattamento deve innanzi tutto mirare ad un calo ponderale tale da riportare il BMI entro la norma.

Sindrome da ipoventilazione centrale alveolare congenita – Nota come "sindrome di Ondina" è una malattia rara nel periodo noeonatale (prevalenza 1:200.000 nati vivi) causata da mutazioni eterozigoti del gene *PHOX2B* (4p13, 90%) e/o altri geni (*RET*, *BFNF*, *GDNF*, *EDN3*, *ASCL1*), associata nel 16% dei casi alla malattia di Hirschsprung ed in alcuni casi anche a tumori della cresta neurale (ganglioneuromi, neuroblastoma).

È caratterizzata da un deficit ventilatorio limitato al sonno, causato da grave difetto del controllo centrale della respirazione e da disfunzione del sistema nervoso autonomo, con possibile coesistenza di turbe del ritmo cardiaco. La sopravvivenza è legata alla ventilazione assistita notturna, ed eventualmente all'applicazione di *pacemaker* cardiaco.

Tabella 5. Criteri diagnostici ICSD-3 per le apnee centrali del sonno.

Apnea centrale del sonno con respiro di Cheyne–Stokes
(A or B) + C + D soddisfano i criteri. A. Presenza di uno o più dei seguenti: 1. Sonnolenza 2. Difficoltà a iniziare o mantenere il sonno, frequenti risvegli o sonno non riposante 3. Risvegli a corto di respiro 4. Russamento 5. Apnee documentate B. Presenza di fibrillazione/flutter atriale, insufficienza cardiaca congestizia o disturbo neurologico C. La PSG (durante la titrazione diagnostica o a pressione positiva delle vie aeree) dimostra tutti i seguenti: 1. Cinque o più apnee e/o ipopnee centrali per ora di sonno 2. Il numero totale delle apnee e/o ipopnee centrali è > 50% del numero totale delle apnee ed ipopnee 3. Il pattern di ventilazione soddisfa i criteri per il respiro di Cheyne–Stokes. D. Il disturbo non è spiegato più chiaramente dalla presenza di un altro disturbo del sonno, uso di farmaci (ad es. oppioidi) o altre sostanze
Apnea centrale del sonno primaria
Devono essere soddisfatti i criteri A–D: A. Come sopra B. La PSG dimostra tutti i seguenti: 1. Cinque o più apnee e/o ipopnee centrali per ora di sonno 2. Il numero totale delle apnee e/o ipopnee centrali è > 50% del numero totale delle apnee ed ipopnee 3. Mancanza del respiro di Cheyne–Stokes C. Nessuna evidenza di ipoventilazione diurna o notturna D. Il disturbo non è spiegato più chiaramente dalla presenza di un altro disturbo del sonno, uso di farmaci o altre sostanze
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Esistono comunque rarissimi casi ad insorgenza più tardiva o anche adulta, riferibili a patologia ipotalamica o vascolare troncoencefalica.

Disturbi da ipersonnolenza centrale

La sonnolenza diurna che accomuna i vari disturbi di questo gruppo, è caratterizzata da episodi di addormentamento o sonno incoercibili determinati dall'incapacità a mantenere continuamente la vigilanza attentiva diurna, non motivati da carenza di sonno notturno o disturbi del ritmo circadiano.

Il termine "ipersonnolenza" si riferisce solo al sintomo, mentre "ipersonnia" indica condizioni specifiche geneticamente determinate o secondarie a differenti cause.

Parametro utile a scopo diagnostico è l'entità della sonnolenza diurna, che può essere quantificata mediante apposite scale soggettive, come la ESS (*Epworth Sleepiness Scale*) ed obiettive come la MSLT (*Multiple Sleep Latency Test*), applicate secondo procedure standard dopo una loro validazione sulla popolazione.

Nella nostra società, la causa più comune di eccessiva sonnolenza diurna è la carenza cronica di sonno.

Dormiamo il 20% meno dei nostri antenati di un secolo fa. Circa il 20% dei lavoratori nelle società industrializzate è addetto a turni di notte. È stato dimostrato che i lavoratori con turni notturni dormono, in media, 8 ore in meno alla settimana dei lavoratori diurni, perdita pari a un'intera notte di sonno ogni settimana.

Va ricordato che la quantità sufficiente di sonno non è misurabile in termini di ore assolute di sonno ottenuto, ma dalla capacità di dormire in misura sufficiente per svegliarsi riposati e ristabiliti.

La sonnolenza diurna eccessiva è la conseguenza inevitabile di un sonno notturno quantitativamente e/o qualitativamente insufficiente. L'eccessiva sonnolenza diurna può essere legata a numerose cause, mediche, farmacologiche (sostanze neuropsicotrope ad azione depressiva sul SNC, antistaminici, calcio-antagonisti, immunosopressori).

La privazione di sonno, volontaria o determinata da fattori sociali, l'insonnia, i disturbi del sonno ed in particolare l'OSA, il "maladattamento" al lavoro notturno determinano costantemente sonnolenza diurna.

L'impatto della sonnolenza ha serie conseguenze mediche e sociali, essendo dimostrato l'eccessiva sonnolenza può aumentare il rischio di errori umani ed in particolare di infortuni sul lavoro (Uheli et al., 2014) e di incidenti stradali (Garbarino et al 2001).

In assenza di deprivazione di sonno, un'eccessiva sonnolenza diurna dev'essere considerato molto seriamente. Una sonnolenza non spiegabile è quasi senza eccezione la conseguenza di un disturbo del sonno identificabile e trattabile, più comunemente una sindrome da apnee ostruttive del sonno, una narcolessia o un'ipersonnia idiopatica.

Narcolessia

La narcolessia, o sindrome di Gélineau (1880), è un'ipersonnia rara caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna, attacchi di sonno incontrollabile per intrusione di sonno REM nella veglia, frammentazione del sonno notturno con numerosi risvegli, aumento patologico della durata totale di sonno, frequente associazione con attacchi cataplettici (o di atonia muscolare generalizzata) ed altri fenomeni peculiari.

Destinata a protrarsi a tempo indefinito, la malattia può comportare una serie di notevoli ripercussioni individuali e sociali a lungo termine, sia in età infantogiovanile che adulta.

La possibilità di errori e ritardi diagnostici è ancor oggi fuori del comune, in media 14,6 anni tra l'esordio del primo sintomo e la corretta diagnosi (Luca et al., 2013), connessi alla rarità e la scarsa conoscenza o sottovalutazione del disturbo (specie se in forma leggera) da parte del soggetto che ne è portatore, o alternativamente a diagnosi errate e fuorvianti, quali epilessia, depressione, sindrome da fatica cronica, schizofrenia, sindrome delle apnee ostruttive del sonno, miastenia gravis, miopatie e in età infantile, disturbo da inattenzione ed iperattività (ADHD).

Epidemiologia – La prevalenza stimata della narcolessia con cataplessia (la forma più frequente, 75-80%) è compresa fra 25–50: 100.000, con età d'esordio compresa solitamente fra 10-30 anni (3-72) e leggera prevalenza maschile, mentre nelle forme senza cataplessia non è nota, anche se probabilmente simile.

Eziopatogenesi – È solo parzialmente nota, riferibile ad una componente genetica predisponente ed un'altra autoimmune, scatenante la malattia. Nell'1% dei casi familiari, il rischio fra parenti di primo grado è dell'1-2%, 30-40 volte più alto della popolazione generale.

Il 92-100% delle forme di narcolessia-cataplessia esprime l'antigene di istocompatibilità HLA DR2/DQBI*06:02, spesso associato a HLA-DRB1*1501, ed il 40% delle forme senza cataplessia HLA DR2/DQBI*06:02, la cui omozigosi aumenta il rischio di malattia di 2-4 volte rispetto all'eterozigosi.

Altre anomalie genetiche possono coesistere, quali polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) in altri geni della regione HLA, quali *CPT1B*, regolatore della β-ossidazione, e *CHKB,* enzima coinvolto nel metabolismo della colina (Ch), precursore dell'ACh e neuromodulatore regolatorio della veglia e del sonno REM (Miyagawa et al., 2008), e di una varietà di ulteriori geni regolatori dei sistemi di segnalazione purinergici *(PRY11)* e citochinici *(CCR1-CCR3)* coinvolti nella chemotassi monocitaria, proliferazione ed apoptosi (Taheri, 2016).

Il quadro è reso ancora più complicato dall'associazione fra narcolessia e rare patologie infantili (sindrome di Prader-Willi, di Norrie, atassia cerebellare autosomica dominante con sordità e narcolessia).

Un importante avanzamento conoscitivo si deve al riscontro nei soggetti narcolettici, specie con cataplessia, di tassi liquorali di HCRT-1/ORX-1 (ipocretina/orexina) marcatamente ridotti (Deisenhammer et al., 2009).

L'entità della riduzione è risultata proporzionale alla gravità della narcolessia ed al depauperamento dei neuroni ipocretina-immunoreattivi ipotalamici laterodorsali e parafornicali posteriori (v. 1° Vol., Cap. 21 Sindromi ipotalamo-ipofisarie ed epifisarie).

Il riscontro di significative riduzioni delle concentrazioni liquorali di HCRT-1 nei soggetti narcolettici rispetto alla popolazione normale ha portato all'attuale distinzione di due forme di malattia, narcolessia-1 e 2, indipendentemente dalla coesistenza o meno di cataplessia.

Spiegazione di tali dati, di per sé marcatori di malattia ma insufficienti a spiegarne l'origine, è stata recentemente offerta dal riscontro in soggetti con narcolessia-cataplessia di auto-anticorpi anti-TRIB2 (*Tribbles homolog 2*), autoantigene già identificato nell'uveite autoimmune ed espresso dai neuroni ipocretina-immunoreattivi ipotalamici (Cvetkovic-Lopes, 2010).

Nelle fasi precoci della malattia, il titolo ELISA anti-TRIB2 risultava molto più alto e correlato con la gravità della narcolessia rispetto ai controlli normali ed ai soggetti con ipersonnia idiopatica, sclerosi multipla o altre patologie infiammatori, per ridursi nei 2-3 anni successivi pur mantenendo per decenni (fino a 30 anni) livelli assai più elevati rispetto ai soggetti normali di controllo.

Quale controprova, il siero dei malati dimostrava specifica immunoreattività verso l'86% dei neuroni murini ipotalamici secernenti ipocretina, deponendo ulteriormente per una patogenesi autoimmune della narcolessia.

Tali dati lasciavano però aperto il quesito sugli antigeni xenobiotici e relativi epitopi condivisi eventualmente responsabili di un innesco autoimmune della malattia attraverso meccanismi di *molecular mimicry* o attivazione di cellule *bystander*.

Parziale risposta deriva dalla stretta correlazione temporale osservata fra nuovi casi di narcolessia superiori alla percentuale attesa e precedenti infezioni batteriche da *Streptococcus piogenes*, da virus influenzale 2009 A/H1N1 o da vaccino Pandemrix anti-A/H1N1 usato solo in Scandinavia nel 2009-2010, contenente quale contaminante la nucleoproteina A virale, dotata di residui proteici condivisi con un frammento del primo dominio extracellulare del recettore per l'ipocretina-2 (Ahmed et al., 2015).

Sintomatologia – La malattia esordisce solitamente nell'adolescenza o nella prima età adulta e dopo un periodo relativamente breve di progressione, tende a stabilizzarsi ma raramente regredisce del tutto.

I sintomi, di cui il primo è quello cardinale variabilmente associato ad altri quattro, sono i seguenti: 1) at-

tacchi diurni di sonno incoercibile; 2) attacchi cataplettici; 3) paralisi del risveglio; 4) allucinazioni ipnagogiche ed ipnopompiche e 5) comportamento automatico.

La sintomatologia completa si osserva in meno della metà dei casi e l'ipersonnia può costituire per molti anni l'unico disturbo.

Nei bambini, la sonnolenza spesso si manifesta ed è anche erroneamente diagnosticata come disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività in soggetti che poi sviluppano una narcolessia in età giovanile-adulta.

Attacchi diurni di sonno incoercibile. Costituiscono il sintomo cardinale della narcolessia. Durano solitamente da pochi minuti a mezz'ora e si manifestano in momenti inappropriati, soprattutto durante periodi di ridotta stimolazione ambientale, ripetendosi mediamente ogni 90-120 minuti.

Durante i periodi di eccessiva sonnolenza, un breve sonnellino (10-30 minuti) è spesso sufficientemente ristoratore, ma l'effetto non è duraturo, essendo seguito da altri attacchi, che possono anche corrispondere ad un microsonno di pochi secondi, seguito da amnesia degli eventi occorsi nel frattempo.

L'imprevedibilità delle crisi narcolettiche, l'amnesia anterograda che le contraddistingue e il rischio di conseguenze anche gravi, specie quando si verificano in particolari situazioni (ad es. durante la guida o le attività lavorative), richiedono valutazione specialistica ed il parere della commissione medica locale per l'ottenimento ed il periodico rinnovo dell'abilitazione alla guida di mezzi.

Oltre all'eccessiva sonnolenza, molti soggetti con narcolessia presentano un sonno notturno insoddisfacente, frammentato da risvegli prolungati, con frequente stanchezza e ridotto rendimento diurno che diventano causa di difficoltà di apprendimento, di impiego o svolgimento di attività lavorative e di rapporto sociale, costituendo nell'insieme uno stigma non dissimile da quello dell'epilessia.

Cataplessia. Si manifesta nella maggioranza (70-80%) dei soggetti narcolettici con un'improvviso cedimento del tono muscolare a coscienza conservata, tipicamente scatenato da emozioni come il riso, la gioia, la sorpresa, la rabbia o l'eccitamento.

L'ipotonia cataplettica può riguardare tutti i muscoli scheletrici, con relativo risparmio di quelli respiratori ed oculari estrinseci, e determinare cedimento dei muscoli antigravitari con afflosciamento a terra; molto più spesso, però, si limita ai settori craniali causando disartria, disfonia, caduta del capo o di un arto.

Gli attacchi durano solitamente alcuni secondi, ma possono protrarsi fino a 2-3 minuti; in quelli generalizzati, il soggetto appare afflosciato, immobile e privo di coscienza, pur essendo in realtà pienamente vigile, cosciente e capace di memorizzare gli eventi.

Durante gli episodi completi, l'EN dimostra atonia muscolare diffusa, areflessia profonda e superficiale con risposta plantare indifferente, respiro superficiale e, all'apertura manuale delle palpebre, persistenza di movimenti oculari. Le crisi più lunghe terminano solitamente in un episodio di sonno.

Le crisi cataplettiche possono essere erroneamente interpretate come sincopi, crisi epilettiche mioclonico-atoniche, *drop attack* da insufficienza vertebro-basilare, attacchi ischemici transitori (TIA) o crisi funzionali.

Lo stesso vale per le allucinazioni oniriche eventualmente occorse durante l'episodio cataplettico, di cui il soggetto riesce a fornire descrizione critica lucida e neutrale, a differenza di quelle di natura psicotica.

La cataplessia può manifestarsi prima dell'esordio della sonnolenza, oppure comparire dopo decenni; nel 30% dei casi non si sviluppa mai.

Paralisi al risveglio. Si manifestano nel 60% circa dei casi al risveglio da un episodio di sonno REM come una paralisi totale del corpo con parziale risparmio dei movimenti respiratori e degli occhi, perdurante da pochi secondi a minuti e generalmente vissuta dal soggetto in maniera angosciata, trovandosi sveglio ma impossibilitato a compiere qualunque tipo di movimento volontario. Il fenomeno si manifesta occasionalmente anche in soggetti non narcolettici, ove rimane privo di significato clinico.

Allucinazioni ipnagogiche ed ipnopompiche. Compaiono solitamente nella fase di addormentamento (allucinazioni ipnagogiche) o più raramente al risveglio (allucinazioni ipnopompiche, 12-50% dei casi).

Sono simili a sogni estremamente vividi, spesso spettacolari, costituiti da scenari visivi, uditivi o somestesici irreali o surreali spesso fonte di sensazioni estatiche o, al contrario, terrorizzanti, che si manifestano durante la transizione tra veglia e sonno ed occasionalmente si associano a paralisi totale del corpo ed a sensazioni di oppressione e minaccia.

I contenuti di queste particolari allucinazioni, solitamente visive ed uditive, differiscono da quelli dei sogni convenzionali per il carattere iperrealistico dei vissuti percettivi, di cui il soggetto al risveglio riesce a ricordare solo la spettacolarità ed unicità: ad esempio la ricchezza cromatica di una scena impossibile da riprodurre su un quadro, o una melodia celestiale non trascrivibile su pentagramma.

Comportamento automatico. Si manifesta molto frequentemente e riflette l'insorgenza simultanea o rapidamente oscillante di veglia e microsonno NREM.

Durante l'episodio, il soggetto appare sveglio e continua a comportarsi automaticamente in maniera compatibile con l'attività del momento, senza averne piena coscienza e conservarne ricordo.

Tipico è il dimenticare o perdere oggetti lasciati in posti inusuali, o durante la guida ritrovarsi ad avere oltrepassato il punto di rifornimento o uscita autostradale prefissato senza potersene dare ragione.

Gli episodi di comportamento automatico possono essere erroneamente attribuiti a crisi focali non motorie con alterazioni della coscienza o a stati psicogeni qualora non si abbiano sufficienti evidenze EEG e polisonnografiche sulla loro reale natura narcolettica.

In conclusione, la narcolessia può essere considerata come il risultato di un alterato controllo delle transizioni fra gli stadi di veglia, sonno NREM e sonno REM.

Soggetti narcolettici cui sia permesso di dormire *ad libitum* per un 32 ore non presentano quantità di sonno superiori ai soggetti di controllo.

Risulta alterata la distribuzione circadiana del sonno che si presenta in episodi più brevi e più frequenti con un ritmo intorno alle 4 ore (Nobili et al., 1995).

Ciò sembra riferibile ad una relativa iperfunzione dei meccanismi REM-on che sipegherebbe, almeno in parte, sia la frammentazione del sonno notturno, sia il suo esordio in stadio REM, sia l'intrusione di sonno REM, NREM o di loro componenti nella veglia diurna.

Normalmente, tutti gli elementi del sonno REM (sogni, paralisi, movimenti oculari rapidi) compaiono assieme e solo durante il sonno REM. Tuttavia, nei soggetti con narcolessia, i sogni e la paralisi del sonno possono manifestarsi indipendentemente durante la veglia.

La cataplessia e le paralisi del sonno rappresentano l'inappropriata intrusione o persistenza di atonia correlata al sonno REM nello stato di veglia; analogamente, le allucinazioni ipnagogiche o ipnopompiche rappresentano sogni correlati al sonno REM che si manifestano nello stato di veglia quieta che precede l'addormentamento.

Diagnosi – Può essere sospettata dall'anamnesi, ma la certezza è raggiunta soltanto in base ad una polisonnografia della durata di una notte eseguita la sera prima, e di un test multiplo di latenza del sonno (MSLT), che misurata la velocità con la quale il soggetto s'addormenta in sonnellini sequenziali diurni.

Si eseguono in una giornata quattro o cinque registrazioni polisonnografiche (la quinta eventualmente necessaria nel caso di un solo addormentamento in sonno REM nelle prime quattro prove), a intervalli regolari (due ore) e con inizio alle 9-10 del mattino, o comunque entro 1,5-3 ore dal risveglio dal sonno notturno documentato in polisonnografia.

In ciascuna registrazione si valuta la latenza dall'intervallo che intercorre tra la chiusura degli occhi per disporsi al sonno e l'inizio del primo stadio di sonno.

Tabella 6. Criteri diagnostici ICSD-3 per la narcolessia tipo 1 e 2.

Narcolessia tipo 1 (narcolessia-cataplessia) Devono essere soddisfatti i criteri A–E: A. Il soggetto ha quotidianamente periodi di incoercibile necessità di dormire o episodi diurni di addormentamento che si verificano per almeno 3 mesi B. Presenza di uno o entrambi: 1. Cataplessia* e latenza media del sonno ≤ 8 min e 2 o più periodi REM all'inizio del di sonno (SOREMP), valutati mediante polisonnografia (MSLT, *Multiple Sleep Latency Test* in accordo alle tecniche standard. Un SOREMP (entro 15 min dall'inizio del sonno) nel precedente polisonnogramma notturno può sostituire uno dei SOREMP al MSLT 2. Concentrazione liquorale di ipocretina-1, misurata come immunoreattività RIA, ≤110 pg mL^{-1} o <1/3 dei valori medi ottenuti in soggetti normali con lo stesso test standardizzato*
Narcolessia tipo 2 Devono essere soddisfatti i criteri A–E: A. Il soggetto ha quotidianamente periodi di incoercibile necessità di dormire o episodi diurni di addormentamento che si verificano per almeno 3 mesi B. Una latenza media del sonno ≤8 min e due o più SOREMP sono riscontrati nel MSLT effettuato in accordo alle tecniche standard. Un SOREMP (entro 15 min dall'inizio del sonno) nel precedente polisonnogramma notturno può sostituire uno dei SOREMP al MSLT C. Cataplessia assente D. Concentrazione liquorale di ipocretina-1 non misurata o concentrazione di ipocretina-1 liquorale misurata come immunoreattività RIA >110 pg mL^{-1} o >1/3 dei valori medi ottenuti in soggetti normali con lo stesso test standardizzato* E. L'ipersonnolenza e/o l'MSLT non sono spiegati più chiaramente da altre cause, come sonno insufficiente, apnea ostruttiva del sonno, sindrome della fase del sonno ritardata o l'effetto di farmaci o sostanze, o la loro sospensione
MSLT= *Multiple Sleep Latency Test*; REM= *Rapid Eye Movement*; SOREMP= *Sleep-Onset REM Periods* *Cataplessia: perdita del tono muscolare generalizzata (con caduta), o parziale (caduta del capo, piegamento delle ginocchia) con respiro e movimenti oculari conservati e scatenamento dalle emozioni (specie riso ed eccitamento).
* ipocretina-1 liquorale= 497 pg/ mL^{-1} (350-603)
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Una latenza media <8 minuti dopo un sonno normale nella notte precedente indica una aumentata tendenza all'addormentamento. La comparsa di sonno REM entro i primi 15 minuti dall'addormentamento in due o più registrazioni suggerisce la presenza di narcolessia.

Negli ultimi criteri diagnostici è possibile includere nel numero di addormentamenti in sonno REM anche quelli con un'eventuale emergenza precoce del sonno REM durante la registrazione polisonnografica della notte precedente il MSLT.

I soggetti con narcolessia tipicamente si addormentano entro 5 minuti e di solito presentano un sonno REM in almeno due dei brevi sonni del test.

In caso di test positivo, il dosaggio RIA delle concentrazioni liquorali di ipocretina/orexina-1 permette di distinguere due tipi di narcolessia: tipo 1, con grave riduzione o assenza di ipocretina-1, e tipo 2, con normalità o modesta riduzione del peptide (Tab. 6).

Va comunque sottolineato che solo pochi Centri sono attrezzati per effettuare tale dosaggio, che richieda procedure standardizzate e riproducibili per ridurre il rischio di falsi positivi o negativi.

Terapia – Comprende il trattamento farmacologico sintomatico degli attacchi di sonno narcolettici, della carenza di sonno notturno, delle crisi cataplettiche e misure non farmacologiche.

Attacchi di sonno. La terapia della sonnolenza diurna e delle crisi narcolettiche si è a lungo basata sull'impiego di potenti inibitori della ricaptazione presinaptica di dopamina attraverso il trasportatore DAT (amfetaminici, metilfenidato, pemolina, mazindol).

Tali farmaci da tempo revocati o soggetti a restrizioni (metilfenidato) sono attualmente sostituiti dal modafinil, principale esponente del gruppo degli "-afinil", comprendenti l'adrafinil (precursore) e l'armodafinil (R-enantiomero più efficace e con emivita più lunga), questi ultimi non registrati in Italia.

L'azione principale di queste nuove sostanze[1] è quella di promuovere e sostenere la veglia ed aumentare le capacità attentive e la *performance* mentale diurne, ma come ciò in realtà avvenga non è del tutto chiaro, specie nei soggetti con narcolessia e depauperamento selettivo dei neuroni dell'ipotalamo dorso-laterale ipocretina-secernenti.

Infatti, il modafinil attiva sia questi ultimi, sia quelli tuberomamillari istaminergici, entrambi dotati di proiezioni rostrali diffuse ad azione risvegliante e di proiezioni discendenti mesencefaliche a nuclei risveglianti quali il *locus coeruleus* e e la VYA, area tegmentale ventrale dopaminergica dopaminergica a proiezione mesolimbica striatale, determinando solo una modesta ma selettiva inibizione del DAT (Scammell et al., 2000; Brown, 2016).

L'azione risvegliante del modafinil è dose-dipendente, non è seguita da importanti fenomeni di rimbalzo o dipendenza come le amfetamine, è potenziata dalla caffeina e dalla regolarizzazione farmacologica del sonno notturno. Le dosi diurne richiedono un aggiustamento personalizzato in ogni singolo caso (mediamente 100-200 mg 1-2 volte/die).

Altro promettente farmaco non ancora registrato è il pitolisant, agonista inverso sugli autorecettori istaminergici H3 centrali (autoinibitori), la cui azione proistaminergica risvegliante nella narcolessia è risultata non inferiore a quella del modafinil, ma meno gravata di effetti avversi (Dauvilliers et al., 2013).

Disturbo del sonno notturno. La regolarizzazione delle fasi di sonno notturno può essere ottenuta conservativamente con BDZ a breve durata d'azione (triazolam), o con mezzi più efficaci e studiati come il sodio oxibato (GHB), sale dell'ac. gamma-idrossibutirrico, fisiologicamente presente nel SNC quale metabolita del GABA ed agonista $GABA_B$-ergico, dotato di potente azione sedativa dose-dipendente.

La sostanza va usata secondo piani e protocolli terapeutici standard da adattarsi ad ogni soggetto come nella disassuefazione da alcol, dato il rischio di effetti avversi importanti (depressione respiratoria), di dipendenza o di abuso.

Attacchi cataplettici. Gli psicostimolanti, modafinil incluso, sono scarsamente efficaci nel controllare le altre componenti della sindrome narcolettica, cioè la cataplessia, le allucinazioni ipnagogiche o le paralisi del risveglio.

Questi sintomi rispondono favorevolmente agli antidepressivi triciclici usati *off-label*, specie clomipramina e desipramina, verosimilmente per la loro intrinseca azione anticolinergica sui centri colinergici REM-*on*.

Altri farmaci rivelatisi utili sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT (SSRI) e la venlafaxina, che inibisce, oltre ai trasportatori di 5-HT e NA, anche il DAT. Azione analoga è svolta dal sodio oxibato.

Terapia immunologica. I tentativi di trattamento con cicli di IgG i.v (IVIG) o plasmaferesi hanno finora prodotto risultati incerti e contrastanti.

Gestione non farmacologica della narcolessia. Comprende il suggerimento di sonnellini disposti strategicamente nell'arco della giornata (spesso difficili da conciliare con l'attività lavorativa), un'alimentazione con basso contenuto di carboidrati rispetto a lipidi e proteine, l'uso di caffè (3-4 volte al giorno) ed il rispetto di regolari orari di addormentamento e di risveglio.

Non meno importante è la stretta cooperazione degli insegnanti e dei datori di lavoro, per evitare turna-

[1] non ufficalmente definite "nootrope", "eugeroiche" o "*smart drugs*" dai *biohackers* della Silicon Valley californiana e di crescente consumo giovanile *off-label* per aumentare il proprio livello di efficienza mentale.

zioni con orari notturni alternati ai diurni, mal tollerate dai soggetti con narcolessia.

Ipersonnia idiopatica

Comprende numerose condizioni che si manifestano tutte come sonnolenza eccessiva diurna inspiegata, senza elementi deponenti per una cataplessia né presenza di antigene HLA DR2/DQBI*0602. In questi casi può esservi una storia di ipersonnia familiare, ed il disturbo riferito dal soggetto merita di essere formalmente esplorato per confermarne l'esistenza e documentare l'assenza di anomalie non sospettate del sonno.

Come per la narcolessia, le implicazioni terapeutiche, cioè l'uso per lunghi, periodi di farmaci stimolanti, richiedono una diagnosi obiettiva. I criteri diagnostici relativi all'ipersonnia idiopatica sono riportati nella Tab. 7.

La polisonnografia documenta un'ipersonnia obiettiva, senza esordi in sonno REM al test multiplo di latenza del sonno in assenza di anomalie identificabili (come apnee morfeiche o deprivazione di sonno) nelle registrazioni effettuate durante la notte precedente.

La diagnosi differenziale comprende la narcolessia "monosintomatica" (ipersonnía senza sintomi accessori), ovvero una forma di narcolessia in cui la cataplessia non è ancora apparsa, e la deprivazione cronica di sonno, probabilmente la causa più comune di ipersonnia diurna, che dev'essere esclusa prima di formulare la diagnosi di ipersonnia idiopatica. Il trattamento si basa sull'uso di modafinil come nella narcolessia.

Sindrome di Kleine-Levin

È una rara malattia neurologica di origine non nota, caratterizzata da episodi ricorrenti di ipersonnia associata a disturbi cognitivo-comportamentali e degli istinti oro-alimentari e sessuali, prevalente nettamente nei maschi (68-78% dei casi) ed adolescenti (81%), con età di esordio assai variabile, in media 15 annni.

Il primo episodio fa spesso seguito ad un'infezione (72%), e tende a ripetersi 7-19 volte ogni 3-5 mesi, perdurando ogni volta circa 10-13 giorni.

La ricerca di cause ha permesso di riscontrare una variabile associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-DQ2, la presenza di un 5% di casi familiari attribuibili a probabile trasmissione autosomica recessiva, e in un 10% di casi, specie adulti, l'associazione con patologie genetiche, infiammatorie, vascolari, paraneoplastiche e traumatiche.

La polisonnografia dimostra un'attività ipnica persistente, priva di alterazioni parossistiche, con struttura conservata o da ipoveglia con efficienza bassa del sonno.

Le neuroimmagini funzionali (SPECT, fMRI) hanno dimostrato nei casi con compromissione della memoria di lavoro una iperperfusione ed un'iperattivazione talamica.

La sintomatologia è caratterizzata da ipersonnia marcata perdurante per 15-21 ore, interrotta da brevi periodi di veglia durante i quali il soggetto appare stordito, confuso rallentato, apatico e con deficit della memoria a breve termine. Spesso coesistono iperfagia (66%), ipersessualità (53%), e manifestazioni compulsive o ansioso-depressive, specie nelle femmine (53%).

Tabella 7. Criteri diagnostici ICSD-3 per l'ipersonnia idiopatica.

Devono essere soddisfatti i criteri A–F: A. Il soggetto ha quotidianamente periodi di incoercibile necessità di dormire o episodi diurni di addormentamento che si verificano per almeno 3 mesi B. Cataplessia assente C. SOREMP <2 in un MSLT effettuato in accordo alle tecniche standard, o nessun SOREMP se la latenza REM sul precedente polisonnogramma risultava ≤15 min D. Presenza di almeno uno dei seguenti: 1. Latenza media del sonno ≤8 min nel MSLT 2. Tempo totale di sonno nelle 24 ore ≥ 660 min (tipicamente 12–14 h) nella PSG su 24 h (effettuata dopo correzione di deprivazione cronica di sonno), o dall'attigrafia del polso nel soggetto che ha quotidianamente periodi di sonno incoercibile o episodi di addormentamento che si manifestano in almeno tre associazioni con una registrazione di sonno (su una media di almeno 7 giorni di sonno illimitato) E. Esclusione di una sindrome da sonno insufficiente (se ritenuto necessario, attraverso la mancanza di miglioramento della sonnolenza dopo avere adeguatamente provato un aumento del tempo notturno a letto, preferenzialmente confermato da almeno una settimana di attigrafia del polso) F. L'ipersonnolenza e/o i dati MSLT non sono spiegabili più chiaramente da altri disturbi del sonno, disturbi psichiatrici o uso di farmaci o droghe
MSLT= *Multiple Sleep Latency Test*; REM= *Rapid Eye Movement*; SOREMP= *Sleep-Onset REM Periods*
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Il decorso medio della malattia (8-14 anni) è maggiore nei maschi, specie dopo i 20 anni ed in presenza di ipersessualità.

La terapia farmacologica con psicostimolanti (modafinil) è scarsamente efficace, mentre alcuni stabilizzanti dell'umore (litio carbonato, valproato di sodio) possono ridurrre la frequenza e la durata degli episodi.

Stupor ricorrente idiopatico

È una ipersonnia estremamente rara descritta in 20 soggetti provenienti da ogni parte d'Italia, di età compresa fra i 18 e 67 anni (M:F=4:1), affetti da ricorrenti episodi di stupor inizialmente caratterizzati da sonnolenza, barcollamento e modificazioni comportamentali, quindi da sonno profondo caratterizzato da attività rapida diffusa e non reattiva a 13-18 Hz, perdurante per ore o giorni fino al ripristino spontaneo di un normale stato di veglia, con amnesia lacunare relativa all'episodio quale unico esito (Lugaresi et al., 1998).

Il transitorio effetto risvegliante ottenuto con flumazenil, potente antagonista BDZ anti-$GABA_A$, deponeva per la presenza in circolo di una sostanza endogena simil-BDZ, ipotesi confermata dall'identificazione nel siero e nel liquor di endozepina-4 (Rothstein et al., 1992, Izquierdo e Medina, 1993), piccola molecola non peptidica corrispondente al diazepam/nordiazepam, facente parte assieme all'oleamide ed al DBI (*Diazepam Binding Inhibitor*) del gruppo delle endozepine (Farzampour et al., 2015).

Innumerevoli controversie sono nate su tale condizione eccezionale, non pienamente spiegabile da una sintesi endogena di diazepam nel SNC (peraltro documentata in soggetti defunti prima della sua commercializzazione come farmaco) o di assunzione di diazepam di sintesi vegetale da certi alimenti (piante, cereali, patate, funghi). Dopo l'identificazione di casi di somministrazione occulta di BDZ, l'identità nosologica di questa ipersonnia è diventata oggetto di discussione (Cortelli et al., 2005).

Disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia

Molte funzioni del nostro organismo obbediscono ad una regolazione risultante di stimoli esterni agenti su un ritmo interno dettato da un "orologio biologico" il cui periodo spontaneo è di 24,2 ore, solo poco più lungo di quello della rotazione della terra sul suo asse (ciclo circadiano).

L'esposizione a luce intensa è in grado di modificare il sonno, ritardandolo se somministrata nella prima metà del periodo di buio per il soggetto, anticipandolo la sera dopo, se somministrata nella seconda metà di tale periodo. In tal modo è possibile sincronizzare l'orologio biologico (24.2 ore) con quello solare di 24 ore. Un'eccessiva richiesta di regolazione dell'orologio biologico rispetto alla sua capacità di sincronizzarsi è il meccanismo patogenetico fondamentale dei disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia, i cui criteri generali per la loro diagnosi sono esposti nella Tab. 8.

Disturbo della fase di sonno ritardata

È il disturbo circadiano del sonno più comune, con prevalenza di 0,2-10% nella popolazione generale. Recentemente ne è stata dimostrata l'origine autosomica dominante, connessa a mutazioni con guadagno di funzione del gene *CRY1*, con maggior penetrazione della relativa proteina del nucleo, maggiore affnità per i fattori di trascrizione *CLK* e *BMAL1* ed aumentata inibizione dei rispettivi geni bersaglio (*PER*, *CRY*) (Patke et a al., 2017).

Consiste in uno spostamento del periodo di sonno verso le ore del mattino, in genere di due o più ore rispetto agli orari convenzionali, con tendenza a collocare l' addormentamento tra le 3:00 e le 6:00 e il risveglio tra le 12:00 e le 15:00.

La necessità di risveglio agli orari convenzionali per ottemperare agli obblighi, scolastici, lavorativi o sociali determina una conseguente deprivazione ipnica, con diminuzione delle ore di sonno quotidiano e il debito che ne consegue, determinano sonnolenza diurna, stanchezza e riduzione dell'efficienza mentale. Il sog-

Tabella 8. Criteri generali per i disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia.

Devono essere soddisfatti i criteri A–C:
A. Un pattern cronico o ricorrente di disgregazione del ritmo sonno-veglia primariamente causato da un'alterazione del sistema di temporizzazione circadiano endogeno o disallineamento fra il ritmo circadiano endogeno e il programma di sonno-veglia desiderato o richiesto dall'ambiente fisico dell'individuo o dai programmi sociali/lavorativi
B. La disgregazione del ritmo circadiano comporta sintomi di insonnia, sonnolenza eccessiva o entrambi
C.I disturbi del sonno e della veglia causano malessere clinicamente significativo o ridotta efficienza mentale, fisica, sociale, professionale, scolastica, comportamentale o in altre importanti aree funzionali
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

getto tende a recuperare nei giorni festivi con un periodo ipnico posticipato in cui la qualità, durata e stabilità del sonno risultano sostanzialmente normali.

Il disturbo si manifesta più frequentemente nell'adolescenza e si associa di solito a problematiche psicologiche, dipendenza da videogame, abuso di alcol o sedativi (BDZ), usati spesso nel tentativo di modificare il ritardo nell'inizio del sonno, il cui diario dimostra un quadro caratterizzato costantemente da un orario di inizio sonno spostato in genere fra le 2.00-3.00 del mattino, molto ritardato rispetto a quello richiesto delle regole sociali. Coricarsi in anticipo è inutile; il sonno, una volta iniziato, appare comunque di buona qualità.

Terapia. La cura specifica è la cronoterapia, che consiste nel ritardare progressivamente di 3 ore il momento di coricarsi e ugualmente l'orario del risveglio al mattino, seguito da immediato abbandono del letto.

Così procedendo, si raggiunge l'orario desiderato in rapporto agli impegni sociali dell'individuo. Tale orario è raggiunto di solito in 57 giorni, ma ovviamente la fase iniziale del trattamento deve essere rinforzata da un periodo più lungo durante il quale il controllo dell'orario deve essere rigorosamente mantenuto.

Non è consentito di derogare nemmeno un giorno, a rischio di ricadere nella sindrome. Questo trattamento richiede che il soggetto sia edotto sui concetti che stanno alla base della terapia e sia consenziente e sufficientemente motivato ad eseguirla. La collaborazione dei genitori o parenti è fondamentale al buon esito.

L'esposizione alla luce mattutina (2.500 lux dello spettro totale dalle 7 alle 9) contribuisce in modo sensibile al buon risultato. Non vi è alcuna indicazione farmacologica per i casi puri, ad eccezione della melatonina.

Disturbo della fase sonno-veglia anticipata

Più raro del precedente e tendenzialmente cronico, può presentarsi sotto forma familiare autosomica dominante causata da mutazioni di *CRY2.* (Hirano et al., 2016).

Il disturbo consiste in un anticipo del periodo di sonno nelle ore serali (18.00- 21.00) con risveglio precoce nelle ore del primo mattino (1.00-3.00) e tende a manifestarsi maggiormente nelle persone anziane.

Il meccanismo causale è speculare rispetto a quello della fase di sonno ritardata; in ogni caso, qualità, durata e stabilità del sonno sono sostanzialmente normali.

Disturbo del ritmo sonno-veglia non di 24 h

Nota anche come "sindrome ipernictemerale", è un raro disturbo cronico del ritmo circadiano del sonno caratterizzato da un progressivo e persistente sfasamento del ciclo sonno-veglia rispetto al ciclo solare con ritardo quotidiano di 1-2 ore rispetto al giorno precedente.

Il periodo di sonno, pertanto, segue cicli di 25 o più ore, entrando o uscendo di fase con l'orario normale ogni 3-4 settimane, associandosi con cicli irregolari di secrezione di cortisolo e melatonina.

Ne consegue che durante i cicli sfasati il sonno è disturbato e seguito da sonnolenza diurna, mentre quando il ciclo si trova a coincidere con quello solare, il sonno diventa sostanzialmente sovrapponibile a quello dei soggetti normali.

Il disturbo dipende da un alterato *entrainment* o aggancio del *master clock* ipofisario al ciclo nictemerale, causato da perdita delle connessioni retino-ipotalamiche, o da alterazioni intrinseche del *pace-maker* ipotalamico. Il disturbo si riscontra in individui ciechi dalla nascita, con mancanza congenita dei neuroni ganglionari ipRGC e in soggetti con lesioni del tratto retino-ipotalamico, che alternano periodi asintomatici a periodi con insonnia notturna e sonnolenza diurna e presentano forti difficoltà a programmare la loro attività in base al calendario.

Lesioni o disfunzioni del tratto retino-ipotalamico o del nucleo soprachiasmatico potrebbero spiegare i casi nei quali la sindrome è presente in assenza di cecità, ma si associa invece a difetto mentale.

L'elemento fondamentale che permette di distinguere i soggetti con sindrome ipernictemerale da quelli con disturbo della fase di sonno ritardata è rappresentato dal fatto che questi ultimi mantengono o riacquistano il loro ritardo fisso d'inizio del sonno nei periodi di vacanza, mentre i primi proseguono nel loro progressivo ritardo. La registrazione actigrafica e dal diario del sonno per almeno sette giorni permettono di documentare un anticipo o ritardo stabile del periodo di sonno.

Terapia. Nei pochi casi studiati sembra che i migliori successi si ottengano con un programma di orario imposto e mantenuto per un tempo sufficientemente lungo. L'esposizione mattutina del soggetto alla luce del sole è un buon coadiuvante dell'orario imposto.

La melatonina serale è efficace nel riassetto del ritmo sonno-veglia, mentre l'efficacia della Vit. B12, riportata solo in pochi casi, richiede ulteriori conferme.

Disturbo da cambiamento dell'orario di lavoro

Lo scambio o l'alternanza di ore di lavoro diurne con ore notturne per periodi almeno in parte corrispondenti a quello del sonno normale possono comportare insonnia, sonnolenza eccessiva, riduzione del tempo totale di sonno (da 1 a 4 ore) e sensazioni di sonno non riposante ed insoddisfacente.

A ciò si associa una ridotta attenzione ed efficienza lavorativa ed un aumentato rischio di incidenti sia sul lavoro, sia negli spostamenti casa-lavoro-casa.

Il disturbo generalmente dura per l'intero periodo dei cambiamenti d'orario lavorativo, ma in alcuni soggetti può persistere dopo la fine della turnazione, specie in presenza di fattori predisponenti o aggravanti (cronotipo, disturbo da apnee del sonno, pressione sociale, etc.).

***Disturbo da cambiamento di fuso orario** (jet lag)*

Deriva da voli attraverso più paralleli e fusi orari che determinano una discrepanza temporanea fra il *clock* circadiano endogeno sincronizzato su un certo fuso orario di partenza e quello di arrivo, mentre non si manifesta nei voli all'interno dello stesso fuso (da Nord a Sud e viceversa).

La sintomatologia è caratterizzata da sonno disturbato, sonnolenza, fatica, ridotta efficienza mentale e nelle attività quotidiane, di entità proporzionale alla differenza fra i due fusi, solitamente quando superano le 3-4 ore.

I sintomi sono massimi quando la differenza fra fusi è di 8 ore, e variano anche in base alla possibilità di dormire durante il volo, all'esposizione alla luce, alla capacità individuale di sopportare il disallineamento temporale ed alla direzione del volo: viaggiare verso Est significa infatti anticipare il ritmo circadiano, cioè l'ora abituale dell'addormentamento, e questo causa difficoltà di aggiustamento maggiori rispetto a quelle di un viaggio verso Ovest, che ne determina un ritardo.

Il disturbo da *jet lag* si può in parte prevenire aggiustando nei giorni precedenti l'orario di coricarsi su quello di arrivo, o usando una sufficiente fotostimolazione durante il volo, evitando caffè e tè e preferendo carboidrati alimentari. All'arrivo, per favorire l'addormentamento può essere utile l'assunzione di melatonina 5 mg p.o. un'ora prima di coricarsi, o alternativamente (e non in associazione), un ipnoinducente ad emivita breve (zolpidem, 5 mg. p.o.; triazolam, 0,125 mg. p.o.).

Parasonnie

Le parasonnie sono eventi fisici o esperienze indesiderabili che si verificano durante l'ingresso nel sonno, all'interno del sonno o durante i risvegli dal e spesso comportano comportamenti complessi, apparentemente intenzionali e diretti ad uno scopo, sui quali non esiste un controllo deliberato cosciente.

Comprendono una serie di disturbi eterogenei caratterizzati da esperienze soggettive percettive, emotive, oniriche, autonomiche o manifestazioni motorie o comportamentali complesse involontarie connesse a una scompaginazione del sonno, che possono essere potenzialmente lesive per il soggetto (o il *partner* che gli dorme accanto) o tali da comprometterne la salute e il benessere psicosociale.

Le parasonnie sono accomunate da un'eziologia non chiarita, familiarità, correlazione con l'età, mancanza di problemi medici, risoluzione spontanea, e da abnormi intrusioni di certi aspetti funzionali della veglia nel sonno NREM o REM, specie nelle fasi di transizione fra uno stadio e l'altro, che si traducono alterazioni dello stato di coscienza instabili e di varia durata.

In queste circostanze si verifica una dissociazione cognitivo-comportamentale con incapacità a memorizzare gli eventi che si può manifestare in vari modi ed esprimersi con atteggiamenti intensamente emotivi o aberranti spinte istintuali alimentari, sessuali ed aggressive, come avviene nell'intrusione di veglia nello stadio NREM o REM nei rispettivi momenti di transizione (Tab. 9).

Parasonnie correlate al sonno NREM

Si tratta di disturbi dei meccanismi di risveglio, che si verificano più spesso nel primo terzo del sonno, generalmente al termine delle fasi NREM del primo ciclo nel momento di transizione verso il sonno REM.

Si verifica un risveglio incompleto, che può determinare comportamenti diversi; i soggetti (che presentano un sonno profondo molto ben rappresentato e hanno difficoltà ad essere risvegliati) non hanno memoria dell'accaduto.

Le parasonnie insorgono tipicamente in età infantile e frequentemente risultano di natura familiare.

Disturbi del risveglio – Si manifestano nel sonno NREM come risvegli confusionali, sonnambulismo, terrori notturni e disturbo della condotta alimentare correlato al sonno.

Risvegli confusionali. Sono brevi episodi di 30 secondi - 5 minuti di parziale risveglio durante i quali il soggetto appare confuso, disorientato e scarsamente reattivo agli stimoli esterni, ma non appare terrorizzato né manifesta altri disturbi comportamentali.

Il disturbo generalmente si manifesta prima dei 5 anni, ma può verificarsi anche in età adulta, specie dopo deprivazione di sonno o assunzione di bevande alcoliche, e saltuariamente sfociare in un comportamento sessuale simil-sonnambulico, noto anche come "*sexsomnia*" o "*sexsleep*", auto o eterodiretto verso il *partner*, seguito da completa amnesia al risveglio.

Questa particolare e rara variante, che può porre problemi di diagnosi differenziale in caso di implicazioni forensi, rimane di classificazione incerta, potendosi manifestare anche nell'ambito di altre parasonnie (sin-

Tabella 9. Criteri generali per i disturbi del risveglio.

Devono essere soddisfatti i criteri A–E:
A. Episodi ricorrenti di risveglio incompleto dal sonno
B. Responsività inappropriata e incompleta ai tentativi altrui d'intervento o guida del soggetto durante l'episodio
C. Cognizione limitata (ad es., visione di una singola scena) o assente, o immaginazione onirica
D. Amnesia parziale o totale dell'episodio
E. Il disturbo non è più chiaramente spiegato da un altro disturbo del sonno, da turbe psichiche, condizioni mediche, farmaci o abuso di sostanze
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

drome comportamentale del sonno REM), nella narcolessia e nella sindrome di Kleine-Levin.

Sonnambulismo. Definisce episodi di deambulazione automatica solitamente perduranti da pochi secondi a oltre 30 minuti, che si manifestano più spesso fra i 4 e gli 8 anni (picco a 12), principalmente durante il primo terzo della notte, e con frequenti tratti di familiarità.

Il soggetto si alza da letto mentre dorme, tocca e riassetta le coperte o il cuscino in maniera goffa o inizia a camminare per casa esibendo comportamenti automatici anche complessi (cucinare, mangiare, suonare uno strumento musicale, pulire la casa, addirittura guidare un'automobile), inclusi il sonniloquio o vocalizzazioni ben diverse dalle urla che cntraddistinguono gli episodi di terrore notturno.

Durante l'episodio di sonnambulismo la reattività a stimoli esterni è ridotta, e al risveglio non ne viene conservato ricordo.

L'approccio terapeutico dipende dalla frequenza degli episodi e dal rischio di incidenti. In linea generale, è opportuno adottare in casa accorgimenti di sicurezza per evitare possibili incidenti e traumi, favorire un ritmo sonno-veglia regolare, evitare la deprivazione di sonno, e cercare di non risvegliare bruscamente il soggetto durante l'episodio. È possibile adottare tecniche di rilassamento, o comportamentali (risvegli programmati circa 15 minuti prima dell'orario previsto), o eventualmente psicoterapia, laddove sia richiesta.

La farmacoterapia è consigliata solo in casi con sintomatologia rilevante e nei casi più resistenti. Il ricorso a benzodiazepine (BDZ) e antidepressivi triciclici è motivato dalla loro azione di stabilizzazione del sonno (riduzione dei risvegli), aumento del sonno NREM e riduzione del sonno REM, anche se è frequente, soprattutto in età pediatrica, la comparsa di effetti collaterali da BDZ (alterazioni del comportamento, memoria e attenzione; astenia; fenomeni allucinatori).

Nell'età evolutiva può essere usato il L-5-idrossitriptofano (50-100 mg p.o. all'addormentamento), in quanto precursore della serotonina (e melatonina), il cui deficit è ipotizzato nella genesi del sonnambulismo.

Terrori notturni. Sono episodi impressionanti, noti anche come *pavor nocturnus*, durante i quali il soggetto si siede di colpo sul letto con gli occhi sbarrati ed emette urla spaventose associate ad espressioni di terrore sul volto, come fosse in imminente pericolo di vita, e a concomitanti fenomeni di iperfunzione simpatica (aumento della frequenza cardiaca, tachipnea, midriasi e marcata sudorazione).

Le crisi possono insorgere in qualunque momento del sonno o anche durante i sonnellini pomeridiani, ma preferenzialmente nel primo terzo della notte, perdurano da 30 secondi a 5-10 minuti durante i quali risulta impossibile calmare il soggetto, e si limitano tipicamente al periodo infantile, (5-7 anni), pur potendo continuare nell'adolescenza/età giovanile.

Disturbo del comportamento alimentare correlato al sonno. Tale parasonnia (SRED, *Sleep Related Eating Disorder*) è caratterizzata da brevi abbuffate di cibo, perduranti di 3-5 minuti e ricorrenti dalle 2 alle 8 volte per notte, non associata a sensazioni di fame, che insorgono durante il sonno NREM specie nello stadio più profondo N3, e talvolta anche nello stadio REM.

Il soggetto s'alza da letto apposta per consumare in breve tempo normali alimenti ad alto contenuto calorico, nel 65% dei casi anche inusuali e dal gusto sgradevole (surgelati), con una compulsività tale da comportare in un terzo dei casi lesioni varie (bruciature, abrasioni, lacerazioni).

Una volta sazio, se torna a letto e si riaddormenta, e al risveglio mattutino solitamente non conserva ricordo dell'accaduto.

Durante tali episodi, nel 90% dei casi lo stato di coscienza può essere solo parzialmente alterato o apparire quello di un semiaddormentamento o sonno completo come nel sonnambulismo.

Mancano stime precise sulla prevalenza di SRED nella popolazione generale, quelle riportate variano ampiamente fra 0,5–4,7%, indicando una preferenza per l'età giovanile (22-27 anni) e il sesso femminile, o l'esistenza di correlazioni familiari. I criteri per la diagnosi di SRED sono riportati nella Tab. 10.

Il disturbo può esordire in maniera graduale, senza apparenti cause, o all'improvviso, ed in questi casi è riferita a stress, disturbi medici, neurologici, turbe del sonno e psichiche, farmaci (zolpidem, triazolam, amitriptilina,

olanzapina, risperidone), cessazione del fumo, abuso alcolico e consumo di cannabinoidi (marijuana).

Spesso esiste comorbidità con altri disturbi motori correlati al sonno (PLMS, RLS, SW), e in minor misura a OSA, bruxismo e turbe del ritmo sonno-veglia circadiano.

In ogni caso, mancano del tutto i "comportamenti compensatori" tipici dei disturbi tipici dell'anoressia (vomito indotto, lassativi, diuretici, digiuno punitivo, etc.) o della bulimia, che si manifestano in stato di veglia e piena coscienza, o anche nella sindrome alimentare notturna (NES, *Night Eating Syndrome*), caratterizzata da decorso cronico, familiarità e comorbidità psichiatrica.

La conseguenza più comune è il sovrappeso o l'obesità, che aggravano preesistenti patologie metaboliche (diabete, dislipidemie), cardiovascolari (ipertensione), o una sindrome OSA.

L'eziopatogenesi è sconosciuta, anche se appare per molti versi riferibile ad una disfunzione dei meccanismi dopaminergici mesolimbici di gratificazione (nucleo *accumbens*), anche per la risposta positiva ai farmaci DA-agonisti.

Parasonnie correlate al sonno REM

Si manifestano durante la fase onirica e possono costituire un indice precoce e isolato di patologia neurodegenerativa.

Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) – È la parasonnia più frequente in età adulta-avanzata, e definisce un particolare disturbo del comportamento motorio in sonno REM caratterizzato dall'assenza dell'atonia muscolare tipica di questa fase, mentre sono mantenute le caratteristiche dell'EEG e dei movimenti oculari.

La prevalenza di RDB nella popolazione generale adulta è pari a 0,5-0,5%, ma è molto maggiore nelle malattie neurodegenerative, specie le α-sinucleinopatie.

L'età media d'esordio è compresa fra 54,7-62,2 anni, con netta prevalenza maschile (82-87,1%).

La diagnosi avviene solitamente in ritardo di circa 4 anni, nonostante la frequenza del disturbo durante il sonno sia elevata (87.5-98%) (Trotti, 2010).

In base ad evidenze sperimentali, la patogenesi del RBD è stata ricondotta a disfunzioni o lesioni delle aree pontine corrispondenti al *locus coeruleus*/sublaterodorsale o alle proiezioni al nucleo reticolare gigantocellulare bulbare, responsabile dell'inibizione tonica α-motoneuronale e della corrispondente atonia muscolare del sonno REM.

Sintomatologia e diagnosi. Il disturbo si presenta improvvisamente nello stadio REM con un comportamento motorio agitato di variabile durata, costituito da movimenti complessi apparentemente finalizzati ma solitamente aggressivi e molto violenti, che possono causare lesioni traumatiche rilevanti per un eventuale *partner* di letto (contusioni, lacerazioni, fratture).

Se il soggetto è risvegliato, spesso ricorda ciò che stava sognando, coerente con la sua rappresentazione comportamentale motoria, e durante la giornata presenta un comportamento privo di segni di aggressività. I criteri per la diagnosi di RBD sono riportati nella Tab. 11.

Sebbene la video-polisonnografia non dimostri, oltre al RBD (qualora presente), alterazioni maggiori riguardanti la latenza, durata e struttura del sonno, l'analisi del CAP (*Cyclic Alternating Pattern*) rivela un aumento dei microrisvegli, suggerendo l'esistenza di anomalie sia del sonno REM che NREM (Kutlu et al., 2012).

Il RBD può rimanere un disturbo anche a lungo isolato, pur risultando fortemente associato nel 47% dei casi a varie comorbidità. Le più importanti sono costituite dalle α-sinucleinopatie (47% malattia di Parkinson, 26% atrofia multisistemica, 13% demenza con corpi di Lewy), ove il RBD costituisce un importante fattore di rischio e di aggravamento prognostico che può anticipare anche di anni la comparsa dei disturbi motori, cognitivi, olfattivi ed autonomici tipici di queste malattie (Postuma et al., 2015).

L'occorrenza di RBD è descritta anche in: 1) altre patologie neurodegenerative (2% paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, malattia di Huntington, atassie spinocerebellari, etc.); 2) certe forme di narcolessia (8%); 3) nell'OSA, ove il disturbo si manifesta in stretta concomitanza di risvegli confusionali; 4) patologie strutturali pontine di varia natura

Tabella 10. Criteri diagnostici ICSD-3 per i disturbi del comportamento alimentare correlati al sonno.

Devono essere soddisfatti i criteri A–E:
A. Episodi ricorrenti di risveglio incompleto dal sonno
B. Responsività inappropriata ed incompleta agli sforzi altrui di intervento e correzioni comportamentali durante l'episodio
C. Cognizione assente o limitata (ad es., visione di una singola scena), o costituita da rappresentazioni oniriche
D. Amnesia parziale o totale dell'episodio
E. Il disturbo non è più chiaramente spiegato da un altro disturbo del sonno, turbe psichiche, condizioni mediche, farmaci o abuso di sostanze
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders,ICSD-3*)

Tabella 11. Criteri diagnostici ICSD-3 del disturbo comportamentale del sonno REM (RDB)

Devono essere soddisfatti i criteri A–C:
A. Episodi ripetuti di vocalizzazione e/o comportamenti motori complessi sonno-correlati
B. Tali comportamenti sono documentati durante il sonno REM in polisonnografia o in base alla storia clinica si presume essere stati sogni agiti durante il sonno REM
C. La polisonnografia dimostra sonno REM senza atonia muscolare (RWA)
D. Il disturbo non è spiegato più chiaramente da un altro disturbo del sonno, da un disturbo mentale o medico, o da farmaci o uso di sostanze
RWA= *REM-sleep Without Atonia*
Occasionalmente vi sono soggetti con una tipica storia di RBD con comportamenti onirici agiti, ed in video-polisonnografia (PSG) esibiscono anche un tipico RBD, ma non dimostrano sufficiente sonno REM senza atonia che in base alle correnti evidenze possa soddisfare i criteri polisonnografici (PSG) per la diagnosi di RBD. In questi soggetti, la RBD può essere provvisoriamente diagnosticata in base al giudizio clinico. Le stesse regole si applicano quando la video-PSG non è al momento disponibile
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

(2% vascolare, infiammatoria, neoplastica) e 5) in corso di malattie autoimmuni (Olson et al., 2000; Trotti, 2010; Jennum et al., 2013). Non chiari sono i rapporti fra RBD, depressione e farmaci antidepressivi.

Terapia. Si basa sull'uso di clonazepam (dotato di efficacia completa nel 55% dei casi e parziale nel 32%), melatonina, pramipexolo, sodio oxibato, associati all'igiene, alla cura ambientale ed alla sicurezza del sonno, sia per il soggetto, sia per il suo eventuale *partner*.

Paralisi del sonno isolata ricorrente – Si manifesta tipicamente alla fine del sonno notturno come impossibilità a compiere qualunque movimento volontario per una decina di secondi, a causa di una persistenza dell'atonia del sonno REM in veglia, analogamente a quanto avviene nella cataplessia narcolettica, con la differenza che costituisce una manifestazione isolata che occasionalmente può manifestarsi anche una sola volta nella vita, specie in presenza di deprivazione di sonno, o condizioni di stress con irregolarità del ritmo sonno-veglia.

Disturbi da incubo – Gli incubi sono sogni a contenuto terrifico che si verificano nella seconda metà della notte e di regola non comportano manifestazioni autonomiche o motorie, ma determinano un brusco risveglio del soggetto, che riesce a ricordare il contenuto ed i vissuti del sogno.

Il disturbo prevale nell'età evolutiva, è favorito da stress o fattori scatenanti (febbre elevata e alcuni farmaci antipiretici) e può costituire un problema solo se gli incubi notturni sono ripetitivi, frequenti e riducono la durata e la qualità del sonno.

In questo caso, può essere utile un sostegno psicoterapeutico, ed eventualmente un cauto uso di BDZ o imipramina o per ridurre la durata del sonno REM.

Altre parasonnie

Sindrome da esplosione del capo – È una rara parasonnia che si manifesta con un brusco risveglio dal sonno notturno o anche diurno, determinato dalla percezione di un intenso rumore, come quello di una detonazione, di un forte ronzio, di uno schianto di un'onda o di forte vocio.

Tali sensazioni perdurano solo pochi secondi e possono talora essere accompagnate da flash luminosi e scosse miocloniche.

La prevalenza del disturbo, più frequente attorno ai 58 anni e nel sesso femminile, è sconosciuta così come la sua patogenesi, anche se appare una variante sensoriale del movimenti mioclonici di scatto del sonno.

I criteri per la diagnosi sono riportati nella Tab. 12.

Allucinazioni correlate al sonno – Sono esperienze allucinatorie, soprattutto visive e colorate, vissute all'inizio del sonno (allucinazioni ipnagogiche) o al risveglio (allucinazioni ipnopompiche), a contenuto fantastico piacevole o anche sgradevole. Oltre a far parte della fenomenologia della narcolessia, possono presentarsi occasionalmente come fenomeno parafisiologico in stati di coscienza misti fra veglia e sonno, cui il

Tabella 12. Criteri diagnostici ICSD-3 della sindrome da esplosione nel capo.

Devono essere soddisfatti i criteri A–C:
A. Sensazione di forte rumore improvviso o di esplosione nel capo, sia nella transizione veglia-sonno o nei risvegli durante il sonno
B. L'esperienza non si associa a significative sensazioni di dolore dopo l'episodio
C. Il soggetto si sveglia immediatamente, usualmente impaurito
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

soggetto è in grado di ricordare da sveglio l'occorrenza ma non i rispettivi contenuti.

Enuresi notturna – È un disturbo a eziologia sconosciuta, caratterizzato dalla ricorrenza di episodi di minzione involontaria durante il sonno, solitamente nella prima metà della notte. La prevalenza nei primi 5 anni è del 15-25%, per decrescere del 15% per anno fino a ridursi all'1% a 15 anni.

L'enuresi notturna può manifestarsi in qualunque fase del sonno, ripetendosi da una volta alla settimana ad una volta per notte.

Riconosce più fattori causali diuresi-dipendenti (poliuria per riduzione del picco notturno di ADH, polidipsia) o detrusore-dipendenti (immaturità dei sistemi di continenza vescicale ed iperattività del detrusore, ridotta o mancata risposta agli stimoli risveglianti), isolati o in associazione.

La familiarità può avere un ruolo importante, ed alcuni *pedigree* suggeriscono una trasmissione autosomica dominante. Si distinguono due forme, primaria e secondaria.

Forma primaria. È frequentemente accompagnata ad urgenza minzionale, incontinenza diurna e costipazione, ed è riferibile ad una mancata acquisizione del controllo urinario nella prima infanzia (70-80%).

Può essere monosintomatica (in assenza di altri disturbi) o polisintomatica (urgenza nella minzione, costipazione cronica, encopresi), ed in questo caso associarsi a polimorfismi del recettore 5-HT2A.

Forma secondaria. Insorge dopo almeno 6 mesi dall'acquisizione del controllo vescicale e può dipendere da innumerevoli cause fisiche: diabete insipido o mellito, epilessia, vescica neurogena, infezioni urinarie, malformazioni uretrali, OSA infantile (8% to 47%).

Un ruolo non meno importante rivestono eventuali problematiche psicologiche infantili secondarie a rapporti intrafamiliari sfavorevoli, spesso aggravati dall'esistenza dello stesso disturbo.

La diagnosi mira a distinguere soprattutto le forme primarie da quelle secondarie per orientare trattamento delle eventuali patologie sottostanti: nelle prime basato sull'uso sintomatico serale di desmopressina (20-40 mcg) per supplire al deficit di ADH o di imipramina (10-25 mg) per attenuare l'attvità del detrusore vescicale; nelle seconde sulla terapia del disturbo causale e/o delle situazioni psicosociali sfavorevoli, attraverso un *counselling* famigliare o una psicoterapia cognitivo-comportamentale.

Sonniloquio – Consiste in verbalizzazioni più o meno comprensibili e strutturate non correlate a un particolare stadio del sonno (anche se sono più frequenti negli stadi 1 e 2 di sonno NREM), frequentemente associate ad altre parasonnie. Non richiedono trattamento.

Disturbi del movimento correlati al sonno

Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS, *Restless Legs Syndrome* o sindrome di Willis-Ekbom), inizialmente descritta da Willis nel 1672 (1685) come "*anxietas tibiarum*" e successivamente da Wittmaak (1845) e infine da Ekbom (1945) con l'attuale denominazione, è caratterizzata da disestesie mal definite di tipo crampiforme, a puntura di spillo, o abnormi sensazioni termiche profonde sgradevoli ed insopportabili che insorgono all'estremità distale delle gambe e diffondono prossimalmente durante il riposo.

Il disturbo si manifesta solitamente verso sera, e soprattutto a letto nella fase di rilassamento che usualmente precede il sonno, e il grave disagio che comporta determina l'irresistibile bisogno di trovare sollievo muovendo incessantemente le dita dei piedi, i piedi e le gambe o camminando scalzi sul pavimento.

Ne consegue un'insonnia da ritardato addormentamento con riduzione consistente della durata e qualità del sonno.

La prevalenza del disturbo è pari al 5% circa, con preferenza per il sesso femminile (30-65 anni), e aumenta in gravidanza e menopausa (11-27%), nell'anemia sideropenica (24-42%) e nello stadio finale dell'insufficienza renale (18,4-45.8%).

Eziopatogenesi – Eziologicamente, nel 60% circa dei casi la RLS è costituita da forme eredofamiliari, eterogeniche e correlate a differenti loci di suscettibilità, con trasmissione autosomica recessiva (*RLS1*: 12q) o dominante a penetranza variabile (*RLS2*: 14q13-q31; *RLS3*: 9p24-p22; *RLS4*: 2q33; *RLS5*: 20p13 , *RLS6*: 6p21.1; *RLS7*: 2p14, *RLS8*: 5q31). In studi GWAS (*Genetic-Wide Association Study*) vari geni sono stato associati alla RLS (*MEIS1*, 2p14-p13; *BTBD9*, 6p21; *MAP2K5*, 12q12-q21; *PTPRD*, 9p24-p22), assieme ai polimorfismi SNP di un gene (*BTBD9*, 6p21.2), condivisi anche con il disturbo da movimenti periodici degli arti (PLMS), che nella maggioranza dei casi si associa a RLS (Winkelmann et al., 2017).

La patogenesi non è completamente conosciuta, ma appare riferibile a disordini della trasmissione dopaminergica e ad una riduzione del contenuto di ferro nella sostanza nera ed in altre aree cerebrali.

Sintomatologia e forme cliniche – In base a quanto sopra, la RSL riconosce forme primarie familiari o sporadiche e forme secondarie, nonostante la classificazione dei disturbi del sonno ICSD-3 non preveda tale distinzione.

RLS primaria. Può esordire in un ampio intervallo di età e si accentua gradualmente attraversando periodi di remissione anche di mesi o anni; il suo corretto riconoscimento è spesso tardivo, soprattutto in epoca infantile.

I sintomi sono solitamente bilaterali e limitati alle gambe e piedi, ma possono prevalere da un lato ed occasionalmente estendersi anche agli arti superiori ed al tronco, determinando uno stato di penosa sofferenza che ha pesanti ripercussioni sull'inizio, il mantenimento, la durata e la qualità del sonno.

La gravità dei sintomi varia ampiamente nel corso della vita ed è correlata all'entità delle conseguenze diurne dell'insonnia, fra cui sonnolenza, spossatezza, perdita dell'efficienza mentale, difficoltà nelle attività quotidiane e comparsa di quadri depressivo-ansiosi.

RLS secondaria. Esordisce generalmente dopo i 40 anni, si manifesta anche durante la giornata, e si associa ad innumerevoli condizioni cliniche eterogenee o all'uso di farmaci.

Le condizioni cliniche più frequenti sono l'anemia sideropenica (ferritinemia < 50 µg/L, 20% circa dei casi), la malattia varicosa, la carenza di folati o di magnesio, le apnee del sonno e varie patologie sistemiche (insufficienza renale con uremia, insufficienza epatica e respiratoria, diabete, ipoglicemia, distiroidismi, malattia celiaca), autoimmuni (sindrome di Sjögren, celiachia, artrite reumatoide) e neurologiche (neuropatie periferiche, radicolopatie, malattia di Parkinson, tremore essenziale, sclerosi multipla).

Le sostanze che possono favorire o determinare l'insorgenza del disturbo sono numerosi e comprendono: derivati contenuti nel caffè tostato di uso comune (4-caffeoil-1,5-quinide, antagonista dei recettori µ-oppiodi di affinità simile a quella del naloxone), β-bloccanti, procinetici ad azione antidopaminergica periferica (metoclopramide, domperidone), antidepressivi (triciclici o SSRI), antispastici e alcuni antiepilettici. La RLS può anche dipendere dalla brusca sospensione di farmaci pro-GABAergici (come le benzodiazepine) o dall'astinenza da oppioidi.

Diagnosi – I criteri per la diagnosi di RLS sono illustrati nella Tab. 13.

La polisonnografia mostra un sonno gravemente disturbato caratterizzato da: 1) numerosi addormentamenti interrotti da risvegli; 2) aumento della percentuale delle fasi di sonno N1 e N2; 3) diminuzione della fase N3 con frequenti cambiamenti di fase, e 4) tempo ed efficienza del sonno ridotti.

La macrostruttura del sonno presenta un'irregolare distribuzione del sonno, con perdita della regolare dinamica ciclica delle attività EEG lente; la microstruttura è caratterizzata da un aumento dei periodi d'instabilità.

Nella RLS primaria gli esami bioumorali, l'EMG e l'ENG risultano solitamente nella norma o negativi, mentre nelle forme secondarie dimostrano alterazioni correlate alla patologia causale.

La coesistenza di edema freddo all'estremità distale degli arti inferiori associato ad aumento del reticolo venoso e varici richiede una valutazione angiologica per valutare l'entità e le cause di un'insufficienza venosa periferica.

La diagnosi differenziale va posta nei confronti di disturbi molto simili alla RLS ma non migliorati dal movimento o indipendenti dal ritmo circadiano, quali l'acatisia del parkinsonismo indotto da neurolettici, i crampi notturni agli arti, caratterizzati da contrazioni muscolari palpabili e dolorose, gli spasmi della sclerosi multipla e le disestesie o il dolore neuropatico delle neuropatie "*small fibers*".

Terapia – Esistono recenti linee guida americane a proposito (Winkelmann et al., 2016). La terapia si basa sul trattamento della patologia di base, la sospensione del farmaco scatenante, la correzione dell'iposideremia o ipomagnesiemia e degli altri parametri bioumorali eventualmente alterati, la sospensione di sostanze ad azione stimolante (specie i derivati contenuti nelle bevande a base di caffè tostato, come il caffè espresso, dissetanti ed energizzanti vari) e sull'uso di sintomatici dopaminergici e benzodiazepine.

Tabella 13. Criteri ICSD-3 per la diagnosi di sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

Devono essere soddisfatti i criteri A–C:
A. Urgenza di muovere le gambe, usualmente accompagnata o motivata da sensazioni penose e sgradevoli alle gambe.
Questi sintomi devono;
1. iniziare o peggiorare durante i periodi di riposo o inattività, come lo stare seduti o coricati;
2. essere parzialmente o completamente eliminati del movimento, come ad es. il camminare o nello stirarsi, almeno finché dura l'attività e:
3. manifestarsi esclusivamente o in maniera predominante alla sera o di notte, anziché durante le ore diurne.
B. Le precedenti caratteristiche non sono considerate soltanto come sintomi di un'altra condizione medica o comportamentale (crampi, disagio posizionale, mialgie, stasi venosa, edema, artrite, abitudine a battere il piede)
C. I sintomi della RLS causano preoccupazione, sofferenza, turbe del sonno o compromissione mentale, fisica, sociale, occupazionale, educazionale, comportamentale o di altre aree funzionali
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

L-DOPA e DA-agonisti. Studi controllati hanno dimostrato che la L-DOPA+IDC e altri DA-agonisti (in particolare il ropinirolo, approvato dalla FDA per la RLS), riducono stabilmente i sintomi della RLS. Tuttavia, si può assistere ad un incremento della sintomatologia diurna e ad una accentuazione di movimenti periodici nell'ultima parte della notte, qualora i DA-agonisti siano somministrati in una singola dose serale. L'uso di preparati a rilascio controllato può risolvere tali problemi.

Benzodiazepine (BDZ). Alprazolam, nitrazepam, temazepam, triazolam e clonazepam sono state impiegati con apparente successo. In realtà i risultati appaiono alquanto contraddittori, poiché il risultato positivo consisterebbe in una più rapida induzione del sonno e in una diminuzione dei risvegli legati ai movimenti periodici delle gambe che frequentemente coesistono, piuttosto che un effettivo miglioramento della sintomatologia. Inoltre, la permanenza dei benefici appare limitata nel tempo. Le BDZ a emivita lunga possono causare eccessiva sonnolenza diurna ed anche indurre o aggravare una sindrome da apnee morfeiche, specie nei soggetti più anziani.

In caso di resistenza, sono stati usati *off-label* anche antiepilettici (gabapentin, carbamazepina), clonidina e oppiodi a dosi modeste, risultati utili nelle forme altrimenti resistenti (Winkelmann et al., 2016)

Disturbo da movimenti periodici degli arti (PLMS)

La sindrome da movimenti periodici degli arti durante il sonno (PLMS, *Periodic Legs Movements Syndrome*), o "mioclono notturno", è caratterizzata da contrazioni muscolari abbastanza stereotipate, periodiche, in uno o in entrambi gli arti inferiori, che si ripetono nel sonno, specialmente nelle prime fasi N1-N2.

La prevalenza della PLMS nella popolazione generale è pari all'11%, al 3,5-50% nell'infanzia e al 25-58% negli anziani. Pur rappresentando un'entità nosologica distinta dalla sindrome delle gambe senza riposo (Lugaresi et al., 1986), si associa ad essa nella maggior parte dei casi (fino all'80-85%) e si presta a costituirne un endofenotipo, anche se non è presente in tutti i soggetti con RLS, e la maggioranza dei soggetti con PLMS è priva di sintomi di RLS durante la veglia.

Eziopatogenesi – Alcune osservazioni suggeriscono che la PLMS e la RLS siano manifestazioni cliniche di una stessa disfunzione del SNC, poiché: 1) il polimorfismo SNP riscontrato nel gene *BTBD9*, 6p21.2 accomuna i due disturbi; 2) nei soggetti con RLS, durante l'esecuzione del test d'immobilizzazione forzata delle gambe, i movimenti assumono una componente periodica simile ai PLMS; 3) i movimenti tipici della RLS nel passaggio tra la veglia ed il sonno assumono gradualmente le caratteristiche della PLMS, e 4) quasi tutti i farmaci efficaci nel trattamento del RLS sopprimono anche la PLMS nei soggetti affetti contemporaneamente dalle due sindromi.

Di particolare interesse appaiono i legami tra la periodicità dei PLMS (2040 secondi) e l'occorrenza predominante durante i microrisvegli del pattern alternante ciclico (CAP) del sonno, associandosi a tachicardia, aumento della PA e variazioni del respiro.

L'insieme di queste osservazioni suggerisce l'ipotesi di un *pacemaker* sottocorticale comune a PLMS e RLS, localizzato, in base a studi fMRI, nel nucleo rosso o nel talamo, con possibile regolazione da parte di centri reticolari spinali (Vetrugno e Montagna, 2009).

Sintomatologia – La PLMS si manifesta con bruschi movimenti simil-mioclonici (0,5-5 secondi) di estensione dell'alluce e dorsiflessione del piede, seguiti talora dalla flessione del ginocchio e dell'anca, che si ripetono periodicamente ogni 20-40 secondi. Gli episodi iniziano negli stadi di sonno N1-N2 e possono persistere in quelli successivi, ripetendosi anche per alcune ore.

Nello stadio N2 sono frequentemente accompagnati da microrisvegli, mentre nel sonno REM sono di solito meno intensi, più brevi e meno ritmici, verosimilmente per lo stato di inibizione tonica α-motoneuronale ed atonia muscolare esistente in questo stadio.

Diagnosi – Si basa sui criteri polisonnografici illustrati nella Tab. 14.

La sindrome si presenta nell'11% circa di soggetti del tutto sani, nel 30% circa di quelli con OSA ed in associazione alla stessa gamma di patologie e farmaci correlati alla RLS, senza prevalenza di sesso.

L'effettiva incidenza della PLMS come causa d'insonnia è ancora controversa; sembra però di poter concludere che i movimenti periodici delle gambe durante il sonno, pur potendone causare una frammentazione, da soli non rappresentano mai un fattore decisivo nella patogenesi dell'insonnia stessa.

Terapia – Valgono gli stessi concetti espressi a riguardo della RLS. Non esistono trattamenti sintomatici per la sindrome da PLMS che non alterino la struttura e la continuità del sonno.

Le benzodiazepine, specialmente il clonazepam, rappresentano il trattamento d'elezione nei casi meno gravi, mentre i DA-agonisti appaiono nettamente più efficaci ed indicati negli altri.

Bruxismo

Definisce contrazioni stereotipate e involontarie dei muscoli masseteri, temporali e pterigoidei che determinano chiusura del morso eccessivi e ripetuti movimenti di digrignamento dei denti accompagnati da caratteristici rumori di sfregamento, non motivati dalla masticazione di cibi o dal parlare, che causano usura dei denti nei loro punti di attrito.

Tabella 14. Criteri per la diagnosi ICSD-3 di disturbo da movimenti periodici degli arti (PLMS).

Devono essere soddisfatti i criteri A–D: A. Dimostrazione della PLMS in polisonnografia secondo i criteri AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) B. La frequenza è > 5 per ora nel bambino e 15 per ora nell'adulto C. La PLMS causa significativi disturbi del sonno o compromissione mentale, fisica, sociale, occupazionale, educazionale comportamentale o di altre aree funzionali D. La PLMS ed sintomi non sono meglio spiegati dalla presenza di altri disturbi del sonno, medici, neurologici o mentali (ad es., una PLMS associata ad apnee o ipopnee non dovrebbe essere considerata)
I dati suggeriscono una parziale sovrapposizione dei valori dell'indice PLMS fra soggetti sintomatici e asintomatici, enfatizzando l'importanza del contesto clinico rispetto a quella di un valore sogliare assoluto
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Gli episodi possono manifestarsi sia nella veglia, sia in ogni fase del sonno, con prevalenza nella fase N2, durano 5-15 secondi, e si ripetono più volte nel corso del sonno.

Al mattino può residuare dolenzia dei muscoli masticatori e della regione temporo-mandibolare.

Si tratta di un disturbo parafunzionale piuttosto frequente (prevalenza media 8–31,4%), senza prevalenza di sesso, che si può manifestare già in età infantile ma più frequentemente nell'adolescenza, la cui diagnosi si basa sui criteri esposti nella Tab. 15.

Il bruxismo è stato attribuito a innumerevoli cause, in massima parte odontostomatologiche (malocclusioni dentarie e disfunzioni dell'articolazione temporo-mandibolare), ma anche familiari, psicologiche (stato ansioso), farmacologiche e da sostanze d'abuso (soprattutto amfetaminici come MDA e MDMA) o alla loro astinenza (cannabis). In ambito neurologico è frequente in soggetti con ritardo mentale e paralisi cerebrale infantile, ed è stato associato a vari disturbi del movimento extrapiramidali (malattia di Parkinson, discinesie orofacciali).

La diagnosi, suggerita dall'erosione delle superfici dentarie di contatto, può essere ulteriormente confermata dalla registrazione video-polisonnografica con registrazione EMG dai muscoli masticatori.

Il trattamento è in prima istanza di competenza odontostomatologica, e si basa sul ripristino di una corretta occlusione e sull'uso di *splint* dentari posteriori o anteriori da applicare prima di coricarsi. Sintomaticamente è stato proposto l'uso serale di pro-GABAergici (benzodiazepine, tiagabina) e anche il trattamento con botulinotossina-A dei muscoli masticatori.

Disturbo da movimenti ritmici correlato al sonno

Tipico dell'età compresa fra 0-2 anni, è caratterizzato da movimenti ritmici, ripetitivi e stereotipati che interessano tutto il corpo (*body rocking*) o solo la testa e il collo (*iactatio capitis, head banging/rolling*), e possono essere talmente violenti da provocare ematomi subdurali, emorragie retiniche, calli ossei frontali.

Generalmente sono riscontrabili nei primi stadi del sonno NREM, sia in soggetti normali sia in soggetti affetti da forme di ritardo mentale o da autismo. La terapia è comportamentale, ma può giovarsi dell'uso di benzodiazepine.

Mioclono benigno nel sonno dell'infanzia

Si presenta con mioclonie brevi, isolate o in sequenza, localizzate soprattutto agli arti inferiori, che possono estendersi a tutto il corpo e comparire nella transizione fra veglia e stadio N1 del sonno NREM.

A volte lil disturbo è scatenato da stress fisici o emotivi, o s'accompagna a un ritmo circadiano irregolare.

Solitamente non è richiesta terapia, salvo quando la frequenza e intensità delle mioclonie determina un disturbo cronico dell'addormentamento che richiede provvedimenti terapeutici.

Tabella 15. Criteri per la diagnosi ICSD-3 di bruxismo correlato al sonno.

Devono essere soddisfatti i criteri A e B: A. Presenza di frequenti e regolari stridori da digrignamento dei denti durante il sonno B. Presenza di uno o più dei seguenti segni clinici: 1. Abnorme usura dei denti concordante con il riscontro di digrignamento nel sonno 2. Transitorio dolore o fatica mattutina dei muscoli masticatori; e/o cefalea temporale; e/o blocco mandibolare al risveglio concordante con il riscontro di digrignamento nel sonno
(adattata da *American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*)

Disturbi del sonno in corso di malattie neurologiche

Poiché le manifestazioni del sonno, della veglia e della vigilanza sono funzioni primarie dell'encefalo, ne consegue che praticamente qualunque patologia encefalica può interferire con il sonno o la veglia, a seconda della sede del danno parenchimale. Il tronco, il talamo e l'ipotalamo sembrano essere fondamentali a questo proposito.

Le lesioni occupanti spazio possono provocare alterazioni del ritmo sonno-veglia sia direttamente, a causa della loro localizzazione, sia indirettamente, a causa dello sviluppo di un'ipertensione intracranica o di un idrocefalo.

Le lesioni focali del tronco, come la siringobulbia, la malformazione di Chiari, i tumori o le lesioni vascolari, possono causare disturbi del respiro correlati al sonno. Vanno ricordati inoltre, quali responsabili di gravi disturbi del sonno, i craniofaringiomi, gli infarti talamici paramediani e i tumori dell'ipotalamo.

Esistono numerose prove che i disturbi respiratori durante il sonno sono comuni dopo un ictus e che di per sé costituiscono un fattore di rischio per ictus.

La causa più importante d'istituzionalizzazione di malati con demenza è rappresentata dal grado di anomalia del ritmo sonno-veglia piuttosto che dal grado di decadimento mentale puro e semplice.

Le cause di queste anomalie del ciclo sonno-veglia sono molteplici e includono, oltre alla disfunzione neurologica vera e propria, anche la mancanza di sufficiente esposizione alla luce per sincronizzare l'orologio biologico, i farmaci utilizzati e le condizioni psicologiche coesistenti, soprattutto la depressione.

La sindrome di movimenti periodici degli arti (PLMS), il disturbo del comportamento motorio in sonno REM (RBD) e le apnee morfeiche possono essere responsabili di una ridotta efficienza del sonno. La sclerosi multipla molto raramente può causare una narcolessia sintomatica.

Insonnia familiare fatale

L'insonnia fatale familiare (IFF) è una malattia prionica (v. 2° Vol., Cap. 33 Malattie Infettive del SNC), ed è clinicamente caratterizzata da esordio nell'età adulta, decorso protratto, insonnia progressiva.

Coesistono importanti turbe autonomiche (iperidrosi, ipertermia, tachicardia, ipertensione) riferbili a un'iperattivazione simpatica con preservazione del tono parasimpatico, alterazioni neuroendocrine e disturbi motori (atassía, mioclono, compromissione delle vie corticospinali).

Il quadro polisonnografico è caratterizzato dalla precoce scomparsa dei fusi del sonno e dalla rapida transizione dall'EEG di veglia a quello di sonno ad onde lente. Nelle fasi terminali della malattia anche i rari frammenti di sonno tendono a scomparire (Sforza et al 1995).

L'aspetto anatomopatologico, prevalente consiste in un'atrofia del talamo, soprattutto dei nuclei ventrale anteriore e mediodorsale. Negli stadi terminali della malattia vi è completa scomparsa di tutti i ritmi circadiani e della ritmicità neuroendocrina.

La presenza di mioclonie e comportamenti simili a sogni allucinatori diurni richiama certi aspetti del comportamento motorio in sonno o dello stato dissociato. Non sono conosciute terapie efficaci.

A scopo sintomatico possono essere usati il flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine, che può transitoriamente indurre risveglio, e il γ-idrossibutirrato che può aumentare il sonno a onde lente.

Malattie extrapiramidali – È caratterizzata da una prolungata latenza del sonno, da una veglia irregolare, da una ridotta efficienza del sonno e da una riduzione dei complessi K e dello stadio N3 (Puca et al., 1973).

Il sonno REM può essere assente nei casi più gravi. Solitamente i movimenti coreici scompaiono all'addormentamento e si presentano durante il sonno solo nei malati più compromessi e comunque in coincidenza con microrisvegli e alleggerimenti del sonno.

Le anomalie del sonno nella malattia di Huntington sembrano più correlati con l'atrofia del nucleo caudato che con il grado di atrofia cerebrale globale, suggerendo che il nucleo caudato possa partecipare alla regolazione del sonno.

Nella sindrome di Gilles de la Tourette si osservano un aumento del sonno a onde lente, un maggior numero di risvegli e una riduzione della percentuale di sonno REM. I tic, anche quelli coprolalici, persistono durante tutti gli stadi del sonno, e nello stadio REM tendono ad aumentare.

Parkinsonismi – Sebbene nella malattia di Parkinson sia principalmente lesa la *pars compacta* della sostanza nera, il danno neurodegenerativo è molto più ampio e spesso comprende il *locus coeruleus*, il nucleo dorsale del vago e il nucleo basale di Meynert, in associazione ad una diffusa atrofia corticale.

La sintomatologia acinetico-ipertonica diffusa e il coinvolgimento di più neurotrasmettitori e neuropeptidi verosimilmente spiegano l'elevata prevalenza di disturbi del ciclo sonno-veglia nel malato parkinsoniano.

Frequenti sono anche i disturbi respiratori, probabilmente causati da ipertonia della muscolatura delle vie aeree superiori.

Nel sonno NREM il tremore è nettamente attenuato e non presenta aspetto alternante.

Nel sonno REM il tremore è abolito. La polisonnografia dimostra una drastica riduzione dei fusi del sonno, un aumento dei complessi K nello stadio N2 e una riduzione marcata delle fasi N2-N3 e REM. Il tono mu-

scolare è più elevato del normale e spesso è presente anche nelle fasi di sonno REM (REM dissociato).

Molti malati parkinsoniani riferiscono rilevanti problemi legati al sonno (insonnia, eccessiva sonnolenza diurna, sogni alterati, mioclono, vocalizzazioni notturne e movimenti in rapporto con i sogni) non correlati all'età e alla durata della malattia, ma che aumentano nelle terapie a lungo termine con L-DOPA. La bradicinesia notturna, che comporta una ridotta capacità di girarsi nel letto, è una fonte significativa di disagio e frustrazione.

L'aumento di attività motoria notturna potrebbe essere correlato alla dose giornaliera di L-DOPA o dopaminoagonisti piuttosto che alla gravità della malattia in sé.

La depressione è la più frequente alterazione psichica occorrente nella m. di Parkinson (50% dei casi). La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che la degenerazione del sistema mesolimbico dopaminergico nei parkinsonismi può condurre a disfunzioni metaboliche della corteccia frontale inferiore e della testa del caudato correlate e ad un deficit della neurotrasmissione dopaminergica corticale.

Il comportamento motorio in sonno REM può essere un sintomo precoce o la sola manifestazione di esordio della malattia. Può essere precipitato (o esacerbato) dalla somministrazione di selegilina o di antidepressivi prescritti per una concomitante depressione.

La poligrafia dimostra sonno REM senza atonia: questa dissociazione, caratteristica del disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), sostiene l'ipotesi che le allucinazioni riportate nella malattia di Parkinson siano un'altra anomalia REM associata, cioè la comparsa di sogni nella veglia. Il clonazepam è il trattamento abituale di solito molto efficace.

Atrofia multisistemica (MSA) – Sia la forma parkinsoniana (MSA-P) che e cerebellare (MSA-C) della MSA sono contraddistinte da apnee ostruttive, ipoventilazione e *stridor* laringeo, segni precoci e temibili poiché possono causare morte improvvisa durante il sonno riferibile alle difficoltà respiratorie. È stata pertanto raccomandata una tracheostomia precoce in presenza di apnee ostruttive anche lievi ma concomitanti con *stridor* laringeo (Plazzi et al., 1998).

Nella MSA è stato anche descritto il disturbo del comportamento motorio in corso di sonno REM, che può rappresentarne il sintomo di esordio.

Malattie neuromuscolari – Le malattie neuromuscolari comprendono un vasto gruppo di affezioni riguardanti primariamente i muscoli oppure la giunzione neuromuscolare. Nelle forme con coinvolgimento della muscolatura respiratoria ed assiale, l''ipostenia viene aggravata dall'ipo-atonia presente nel sonno, e può sfociare in un'ipoventilazione che causa frequenti risvegli notturni e conseguentemente un'eccessiva sonnolenza diurna.

Il quadro paradigmatico è rappresentato dalla paralisi diaframmatica: si tratta di una condizione patologica che può essere causata da varie miopatie (ad esempio la distrofia miotonica e la distrofia muscolare di Duchenne), ma anche da patologie motoneuronali primitive (sclerosi laterale amiotrofica) e mielopatie.

Il riconoscimento precoce dei disturbi respiratori nel sonno e il loro trattamento con CPAP o BPAP migliora la qualità della vita di questi malati, ne riduce le comorbidità e ne aumenta considerevolmente la sopravvivenza.

Sonno ed epilessia

Il sonno e l'epilessia sono spesso collegati. I disturbi del sonno, specie le parasonnie, possono simulare i fenomeni epilettici e viceversa. In alcuni individui, il sonno o la deprivazione di sonno aumentano la probabilità d'insorgenza di crisi epilettiche, mentre, al contrario, il disturbo epilettico può influenzare il ciclo sonno-veglia.

Nella maggior parte dei casi, l'epilessia è altamente transizione-dipendente: l'ingresso nel sonno NREM favorisce l'insorgenza delle crisi, mentre in sonno REM solitamente le inibisce.

Alcuni meccanismi neurali sincronizzanti l'EEG attivi nel sonno NREM facilitano le scariche epilettiche. Una relazione facilitante tra fusi del sonno e le alterazioni puntaonda nelle epilessie infantili sia generalizzate che focali è stata ripetutamente dimostrata.

Nelle epilessie focali dell'adulto il ruolo di facilitazione appare sostenuto dalle attività sincronizzate della banda delta (Ferrillo et al., 2000).

I disturbi del sonno possono esacerbare o complicare la sintomatologia accessuale; le apnee, ad esempio, possono rendere più difficili da controllare le crisi a causa della frammentazione e della deprivazione di sonno correlate all'apnea e all'ipossiemia che può agire come elemento scatenante le crisi stesse.

In particolare, le crisi epilettiche frontali notturne creano solitamente problemi di diagnosi differenziale verso molte parasonnie (RBD, enuresi, mioclonie notturne, sonnambulismo, gli incubi ricorrenti, etc.), anche perché i comportamenti motori associati a queste crisi spesso mancano di descrizione.

La RM, l'EEG intercritico e la video-polisonnografia, di regola negativi nelle parasonnie, riescono ad essere eloquenti solo nel 10% di casi (Provini et al., 1999).

Per agevolare la diagnosi può essere usata la scala di valutazione FLEP (*Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias scale*) basata su elementi anamnestici chiave e dotata di un valore predittivo positivo per epilessia di 0,91 e negativo di 1,0 (Derry et al., 2006; Derry, 2012).

Epilessia notturna del lobo frontale (NFLE) – La NFLE (*Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy*), nel 25% dei

casi autosomica dominante (ADNFLE), si manifesta nel sonno con crisi focali di breve durata (3-5 minuti), spesso ripetuti più volte per notte.

Le crisi sono caratterizzate da vocalizzazioni, movimenti stereotipati di scalciamento, percussione, pedalamento, nuoto, o flesso-estensioni pelviche a carattere sessuale, che si prestano a essere confusi con un disturbo del risveglio, del comportamento motorio in sonno REM (RBD), con i movimenti periodici degli arti (PLMS) o i movimenti ritmici correlati al sonno, o attribuiti a pseudo-crisi psicogene.

L'EEG intercritico e la video-polisonnografia, di regola negativi nelle parasonnie, riescono ad essere eloquenti solo in una bassa percentuale di casi (10%), che aumenta fino al 25% solo attraverso un accurato esame delle registrazioni video-poligrafiche.

Vagabondaggio episodico notturno – È indistinguibile da una storia di sonnambulismo e *pavor nocturnus*, ma risponde ai farmaci antiepilettici (Provini et al., 1999). I soggetti descritti deambulavano, emettevano vocalizzi e presentavano un comportamento violento durante il sonno. Non tutti manifestavano anomalie dell'EEG nella veglia.

Molti di questi episodi rappresentano fenomeni epilettici e sono in realtà automatismi ambulatori.

Stato epilettico elettrico nel sonno (ESES, *Electrical Status Epilepticus in Sleep*) – È definito da un pattern EEG che si riscontra durante il sonno in due quadri infantili distinti, la sindrome da punte-onda continue nel sonno a onde lente (CSWS) e la sindrome di Landau-Kleffner (LKS).

Sebbene vi sia una sovrapposizione fra le due sindromi, la prima (CSWS) è caratterizzata da focolai fronto-temporali o fronto-centrali, regressione rilevante e difficoltà maggiori di trattamento, mentre la LKS dipende da focolai postero-temporali e comporta agnosia uditiva acquisita e crisi febbrili.

La distinzione tra eventi epilettici notturni e altri disturbi del sonno è difficile, se non impossibile, poiché i fenomeni primari o secondari del sonno possono simulare perfettamente i fenomeni epilettici, e viceversa.

Pertanto, tutti i disturbi accessuali ricorrenti del sonno meritano una diagnosi differenziale nei confronti delle crisi epilettiche.

A questo scopo, è opportuno che la polisonnografia notturna sia effettuata con un montaggio EEG completo per l'epilessia (almeno 10-12 canali oltre a quelli dei normali montaggi per lo studio del sonno), con appropriata velocità di scorrimento della carta (almeno 15 mm/sec) e videoregistrazione continua.

L'esame va eventualmente ripetuto più volte, per evitare che crisi ricorrenti stereotipate e bizzarre esclusivamente notturne e di natura epilettica sfuggano alla diagnosi.

La natura psicogena delle crisi notturne è suggerita dal loro aspetto comportamentale e dalla durata spesso prolungata, esplorabili al meglio in video-polisonnografia e attraverso videoregistrazioni domiciliari durante il sonno.

OSA, eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e rischio di incidenti stradali

L'OSA è probabilmente la patologia più studiata in relazione agli incidenti stradali e infortuni (Philip et al., 2010; Garbarino et al., 2016a). L'ipossiemia intermittente, la frammentazione del sonno e i frequenti risvegli notturni anche non percepiti dal soggetto determinano nell'OSA eccessiva sonnolenza diurna (EDS, Demirdöğen et al., 2015) e peggioramento cognitivo (Engleman et al., 1999).

Per queste ragioni l'OSA è la principale causa medica associata a maggior rischio di incidenti stradali (IS) e infortuni (Findley et al., 1988; Carter et al., 2003; Rodenstein, 2009; Philip et al., 2010; Swanson et al., 2012; Garbarino et al., 2016b).

Nei guidatori con apnee del sonno la probabilità media di incorrere in incidenti (*Odd Ratio*) cresce a 6,3 (2,4-16,2) rispetto ai controlli normali (Teràn-Santos et al., 1999).

Il trattamento dell'OSA con CPAP riduce significativamente il numero di IS rispetto al numero osservato nella popolazione generale (George, 2001) con riduzione della mortalità per IS e dei costi medici diretti e indiretti (Sassani et al., 2004; Karimi et al., 2015).

In considerazione del crescente impatto dell'OSA sugli incidenti stradali, sulla salute e sulla società (Sanna, 2013), in Australia sono stati specificati gli standard medici per i conducenti affetti da OSA volti a ridurre il rischio di IS (Autostrads-NTC, 2017). Allo stesso modo, negli Stati Uniti, è stato convalidato un protocollo per lo *screening* e il monitoraggio dei conducenti di veicoli commerciali con sospetto clinico o diagnosi di OSA (Talmage et al., 2008).

In Europa, la Direttiva 2014/85/UE (2014), riguardante la patente di guida, ha modificato la precedente direttiva 2006/126/CE, inserendo l'OSA nell'elenco delle patologie dell'allegato III del Dlgs 59/2011 tra le malattie che possono pregiudicare l'idoneità alla guida.

Questo conferma che per l'Unione Europea la gestione dell'OSA è un problema di salute pubblica e determina la necessità di un nuovo approccio sanitario.

In Italia, esiste al riguardo il decreto 22 dicembre 2015, G.U. n° 9 13/01/2016 "Recepimento della Direttiva Europea 2014/85/UE recante modifica della Direttiva 2006/126/CE concernente la patente guida a firma del Ministro delle Infrastrutture e dei Trasporti (entrata

in vigore del provvedimento: 28/01/2016) (11-DM Infrastutture e Trasporti, 2015).

Oggi, in Italia, la valutazione dell'idoneità alla guida nei soggetti con OSA di grado moderato o grave, o sospettati di essere affetti OSA, è volta all'accertamento della presenza o meno di eccessiva sonnolenza diurna (EDS).

***OSA e EDS** (Excessive Daytime Sleepiness)*

L'EDS è causa e concausa di oltre il 20% degli IS, con tassi di letalità superiori a quelli riportati per IS associati ad altri fattori di rischio (11,4% vs 5,6%) (Garbarino et al., 2001). L'OSA è la principale causa medica di EDS ed è anche associata ad un aumentato rischio di IS (Karim et al., 2015).

Nel 2016, la prima revisione sistematica della letteratura con meta-analisi (Garbarino et al., 2016a) sul rischio di incidenti/infortuni nei lavoratori con OSA conferma l'OSA responsabile di un rischio due volte maggiore (OR = 2.18) di incidenti/infortuni rispetto ai lavoratori senza OSA.

In confronto agli altri disturbi del sonno, l'OSA è quello più fortemente associato con gli incidenti/infortuni (OR = 2.88) (Uehli et al., 2014).

L'applicazione dell'analisi statistica PAF (*Population Attributable Fraction*) alla valutazione degli incidenti stradali, ha permesso per la prima volta di quantificare nel 6,6-7,3% gli incidenti provocati da guidatori nella popolazione generale affetti da OSA di qualunque gravità (Garbarino et al., 2015).

La percentuale di incidenti dovuti a colpi di sonno, ripartiti in modo standardizzato in base all'ora del giorno, è massima di notte (Costa et al., 2013).

Esaminando la frequenza, in base all'ora del giorno, degli incidenti stradali dovuti a EDS che hanno coinvolto un singolo veicolo, si è riscontrato che i conducenti giovani (18-24 anni) e quelli di mezza età (25-44 anni) hanno il numero massimo di incidenti da EDS durante la notte (02.30-03.30), mentre i conducenti più anziani (≥64 anni) hanno il picco massimo durante il giorno (attorno alle 14), sottolineando la differenza fra diversi *pattern* temporali in base a diversi stili di vita e modelli di guida dei giovani rispetto ai più anziani (Garbarino et al., 2001).

La distribuzione degli incidenti stradali da EDS è bimodale nell'arco delle 24 ore (Garbarino et al., 2001; Williamson et al., 2011). Infatti, si registra un picco secondario pomeridiano ("post-prandiale") sia nei giovani (<44 anni) sia soprattutto nei più anziani (>45 anni), come previsto dai modelli biomatematici di propensione al sonno (Dawson et al., 2011).

L'OSA è stata spesso considerata una condizione omogenea, anche se con un grado variabile di sonnolenza diurna, anche se sono già state segnalate più di vent'anni fa differenze di genere nei sintomi, o differenze in presenza di comorbidità, suggerendo la presenza di diversi fenotipi clinici.

In una precedente analisi *cluster* la presentazione dell'OSA variava notevolmente e sembrava differire in quanto a profilo dei sintomi, comprendendo quadri simili all'insonnia, quadri con sintomi lievi ma un'alta prevalenza di malattie cardiovascolari e il quadro di OSA "classico" con sonnolenza diurna (Ye et al., 2014).

In questa ampia coorte paneuropea, i sintomi di insonnia, quali difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno, dominano la presentazione clinica dei soggetti con OSA, mentre la sonnolenza diurna è un sintomo meno frequente. Inoltre, ai diversi fenotipi clinici definiti in base ai sintomi "sonnolenza" e "insonnia" sono associate notevoli differenze circa l'occorrenza di comorbidità cardiovascolari, polmonari e psichiatriche, che risultano nettamente prevalere nel fenotipo "insonnia con e senza EDS".

Il sospetto di OSA deve essere posto anche di fronte a sottogruppi di soggetti normopeso, non sonnolenti o dormitori brevi e di sesso femminile (Saaresranta et al., 2016).

IDONEITÀ ALLA GUIDA E DISTURBI DEL SONNO

La Direttiva Europea 2014/85/UE recepita nel Decreto G.U. del 22 dicembre 2015 riguarda la valutazione dell'idoneità alla guida nelle patologie che determinano Direttiva Europea 2014/85/UE una grave ed incoercibile sonnolenza diurna con accentuata riduzione delle capacità dell'attenzione e ridotta responsività agli stimoli esterni, fattori che aumentano il rischio di incidenti stradali e sono causa principale dei "colpi di sonno" al volante.

Tali patologie includono principalmente la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, la narcolessia e le altre forme di ipersonnia di tipo centrale. In questi casi l'idoneità alla guida (abilitazione o revisioni periodiche della patente B) è subordinata ad una diagnosi specialistica ed al parere della commissione medica sulla base dell'attestazione di un miglioramento della sintomatologia diurna documentato da adeguati controlli in ambiente specialistico.

Con l'entrata in vigore del decreto di recepimento della direttiva, si realizzano infatti due importanti modifiche delle disposizioni riguardanti l'accertamento dell'idoneità alla guida da parte dei medici abilitati al rilascio del certificato per il rinnovo o il rilascio della patente e delle Commissioni Mediche Locali, che rendono opportune (per evitare possibili interpretazioni distorte) l'individuazione di criteri di valutazione uniformi su tutto l'ambito nazionale.

La prima modifica introdotta prevede che per le malattie neurologiche non vige più l'elenco, rigido e

tassativo, di malattie neurologiche invalidanti, contenuto nell'appendice II dell'art. 320 c.d.s. ma, a partire dalla data di entrata in vigore del decreto, tutte le gravi affezioni neurologiche dovranno essere valutate dalle Commissioni Mediche per stabilire se possa o meno essere consentita la guida in rapporto all'evoluzione della malattia presentate.

La non idoneità alla patente scatterà solo nei casi in cui verrà accertato che le condizioni fisiche presentate risultano di grado tale da non essere compatibili con la sicurezza della guida.

Infatti, l'ART. 2 (Modifiche all'allegato III del decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59) al punto H.1. MALATTIE NEUROLOGICHE recita:

"…la patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata a candidati o conducenti colpiti da gravi affezioni neurologiche di grado tale da risultare incompatibili con la sicurezza della guida.

La commissione medica locale, anche avvalendosi dell'esito di visita specialistica presso strutture pubbliche, può autorizzare la guida in relazione allo stato evolutivo ed alle capacità funzionali possedute, previa valutazione della compatibilità della sintomatologia sensitiva, sensoriale, motoria e del trofismo muscolare, causata da malattie neurologiche o postumi invalidanti di interventi chirurgici o traumatici del sistema nervoso centrale o periferico, con la sussistenza di condizioni che possano far escludere pregiudizi per la sicurezza della circolazione.

In tali casi, gli interessati devono dimostrare di essere in grado di azionare, in condizioni di sicurezza, i comandi del veicolo della categoria per la quale si richiede il rilascio o il rinnovo di validità della patente. La validità della patente, in questi casi, non può essere superiore a due anni".

Ne consegue che i disturbi del sonno comportanti EDS come la narcolessia e ipersonnie dovranno essere valutati ai fini dell'idoneità psicofisica alla guida anche dallo specialista neurologo o neurofisiopatologo.

La seconda modifica introdotta riguarda il punto H2. Disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne, in cui l'OSA è inserita tra le principali malattie che possono pregiudicare l'idoneità alla guida.

Con l'entrata in vigore del decreto legge diventa obbligatorio porre particolare attenzione alla presenza o assenza di EDS nel corso della visita.

Riferimenti bibliografici

Abbruzzese, G., Favale, E., Gandolfo, C., & Seitun, A. (1975). Research on the spontaneous unitary activity of the corticofugal neurons in the sensomotory area of the cat during the sleep-wakefulness cycle. I. Cortico-pyramidal neurons. Riv Neurol, 45(1), 20-27.

Abbruzzese, G., Favale, E., Gandolfo, C., & Seitun, A. (1975). Research on the spontaneous unitary activity of corticofugal neurons in the sensomotory area of the cat during sleep-wakefulness cycle. 2. Cortico-red neurons. Riv Neurol, 45(1), 27-34.

Ahmed, S. S., Volkmuth, W., Duca, J., et al. (2015). Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. Sci Transl Med, 7(294), 294ra105.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science, 118(3062), 273-274.

Baguet, J. P., Narkiewicz, K., & Mallion, J. M. (2006). Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. J Hypertens, 24(1), 205-208.

Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F., & Zanchetti, A. (1958). Presistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science, 128(3314), 30-32.

Benedict, C., Byberg, L., Cedernaes, J., et al. (2014). Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. Alzheimers Dement, 11(9), 1090-1097.

Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin), 87, 527-570.

Berry, R. B., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., et al. (2015). AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. J Clin Sleep Med, 11(11), 1253-1254.

Bizzi, E., & Brooks, D. C. (1963). Pontine reticular formation: relation to lateral geniculate nucleus during deep sleep. Science, 141(3577), 270-272.

Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. Ann N Y Acad Sci, 1184, 15-54.

Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol, 1(3), 195-204.

Borbely, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. J Biol Rhythms, 14(6), 557-568.

Borbély, A. A., Dijk, D.-J., Achermann, P., & Tobler, I. (2001). Chpt. 17. Processes Underlying the Regulation of the Sleep-Wake Cycle. In J. S. Takahashi, F. W. Turek & R. Y. Moore (Eds.), Circadian Clocks (Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 12, pp. 457-479). New York: Springer Science+Business Media, LLC.

Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res, 25(2), 131-143.

Brasure, M., Fuchs, E., MacDonald, R., et al. (2016). Psychological and Behavioral Interventions for Managing Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. Ann Intern Med, 165(2), 113-124.

Bremer, F. (1929). Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. C R Soc Biol (Paris), 102, 1235.

Bremer, F. (1937). L'activité cerebrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution a l'étude du mécanisme du sommeil. Bulletin de l'Academie Royale de Médecine de Belgique, 4, 68-86.

Brown, R. E. (2016). Dopaminergic Transmission and Wake-Promoting Effects of Central Nervous System Stimulants. In J. M. Monti, S. R. Pandi-Perumal & S. Chokroverty (Eds.), Dopamine and sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects (pp. 19-37). New York: Springer.

Canto, C. B., Onuki, Y., Bruinsma, B., van der Werf, Y. D., & De Zeeuw, C. I. (2017). The Sleeping Cerebellum. Trends Neurosci, 40(5), 309-323.

Carley, D. W., Prasad, B., Reid, K. J., et al. (2018). Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. Sleep, 41(1).

Carter, N., Ulfberg, J., Nystrom, B., & Edling, C. (2003). Sleep debt, sleepiness and accidents among males in the general population and male professional drivers. Accid Anal Prev, 35(4), 613-617.

Chihorek, A. M., Abou-Khalil, B., & Malow, B. A. (2007). Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology, 69(19), 1823-1827.

Cho, J. R., Treweek, J. B., Robinson, J. E., et al. (2017). Dorsal Raphe Dopamine Neurons Modulate Arousal and Promote Wakefulness by Salient Stimuli. Neuron, 94(6), 1205-1219 e1208.

Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., et al. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Jama, 289(19), 2560-2572.

Chokroverty, S., & Bhat, S. (2014). Polysomnographic Recording Technique (Chpt. 1). In S. Chokroverty & R. J. Thomas (Eds.), Atlas of sleep medicine (2 ed., pp. 1-25). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Chokroverty, S., & Bhat, S. (2017). An overview of sleep medicine History, definition, sleep patterns, and architecture (Chpt. 2). In S. Chokroverty & L. Ferini-Strambi (Eds.), Oxford Textbook of Sleep Disorders (Oxford Textbooks in Clinical Neurology, pp. 8-14). Oxford: Oxford University Press.

Cortelli, P., Avallone, R., Baraldi, M., et al. (2005). Endozepines in recurrent stupor. Sleep Med Rev, 9(6), 477-487.

Costa, G., Accattoli, M. P., Garbarino, S., Magnavita, N., & Roscelli, F. (2013). Sleep disorders and work: guidelines for health surveillance, risk management and prevention. Med Lav, 104(4), 251-266.

Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S., et al. (2010). Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. J Clin Invest, 120(3), 713-719.

Dagnino, N., Favale, E., Loeb, C., & Manfredi, M. (1965a). Sensory Transmission in the Geniculostriate System of the Cat During Natural Sleep and Arousal. J Neurophysiol, 28, 443-456.

Dagnino, N., Favale, E., Loeb, C., & Manfredi, M. (1965b). Responses evoked by stimulation of the acoustic pathway during the sleep-wakefulness cycle. Experientia, 21(8), 459-460.

Dagnino, N., Favale, E., & Manfredi, M. (1965c). Cortical activation of pyramidal tract during the sleepwakefulness cycle. Arch Int Physiol Biochim, 73(5), 854-857.

Dagnino, N., Favale, E., Loeb, C., Manfredi, M., & Seitun, A. (1966). Pontine triggering of phasic changes in sensory transmission during deep sleep. Arch Int Physiol Biochim, 74(5), 889-894.

Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., et al. (2013). Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol, 12(11), 1068-1075.

Dawson, D., Noy, Y., Härmä, M., & et al. (2011). Fatigue modeling: Practices and principles in real world settings. Acc Anal Prev, 43(549-564).

De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. Sleep Med Rev, 7(5), 423-440.

Deisenhammer, F., Egg, R., Giovannoni, G., et al. (2009). EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. Eur J Neurol, 16(6), 760-770.

Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 9(4), 673-690.

Demirdögen, Ç., Görek Dilektasli, A., Demir, N. A., et al. (2015). The relationship between driving simulation performance and obstructive sleep apnoea risk, daytime sleepiness, obesity and road traffic accident history of commercial drivers in Turkey. Sleep Breath, 19(3), 865-872.

Derry, C. P., Davey, M., Johns, M., et al. (2006). Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. Arch Neurol, 63(5), 705-709.

Derry, C. (2012). Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy vs Parasomnias. Curr Treat Options Neurol, 14(5), 451-463.

Direttiva 2014/85/UE della Commissione del 1 luglio 2014 recante modifica della Direttiva 2006/126/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la patente di guida. (7 luglio 2014). Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea(L 194/11).

DM Infrastrutture e Trasporti, & 22 Dicembre 2015. (2016). Recepimento della direttiva della Commissione 2014/85/UE recante modifica della direttiva 2006/126/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la patente di guida (16A00299). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 9, 13 gennaio.

Eastwood, P. R., Morrell, M. J., & Malhotra, A. (2017). Update in respiratory sleep disorders: Prologue to a modern review series. Respirology, 22(1), 17-18.

Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., et al. (2016). The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. Front Aging Neurosci, 8, 78.

Engleman, H., & Joffe, D. (1999). Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev, 3(1), 59-78.

Evarts, E. V. (1960). Effects of sleep and waking on spontaneous and evoked discharge of single units in visual cortex. Fed Proc, 19, 828-837.

Evarts, E. V., Bental, E., Bihari, B., & Huttenlocher, P. R. (1962). Spontaneous discharge of single neurons during sleep and waking. Science, 135(3505), 726-728.

Evarts, E. V. (1964). Temporal Patterns of Discharge of Pyramidal Tract Neurons During Sleep and Waking in the Monkey. J Neurophysiol, 27, 152-171.

Favale, E., Loeb, C., & Manfredi, M. (1964). Cortical responses evoked by stimulation of the optic pathways during natural sleep and during arousal. Arch Int Physiol Biochim, 72(2), 221-228.

Fernández-Mendoza, J., Lozano, B., Seijo, F., et al. (2009). Evidence of subthalamic PGO-like waves during REM sleep in humans: a deep brain polysomnographic study. Sleep, 32(9), 1117-1126.

Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2011). Going local: insights from EEG and stereo-EEG studies of the human sleep-wake cycle. Curr Top Med Chem, 11(19), 2423-2437.

Ferrillo, F., Beelke, M., & Nobili, L. (2000). Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. Clin Neurophysiol, 111 Suppl 2, S65-73.

Findley, L. J., Unverzagt, M. E., & Suratt, P. M. (1988). Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis, 138(2), 337-340.

Gao, H., Han, Z., Huang, S., et al. (2017). Intermittent hypoxia caused cognitive dysfunction relate to miRNAs dysregulation in hippocampus. Behav Brain Res, 335, 80-87.

Garbarino, S., Nobili, L., Beelke, M., De Carli, F., & Ferrillo, F. (2001). The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents. Sleep, 24(2), 203-206.

Garbarino, S., Pitidis, A., Giustini, M., Taggi, F., & Sanna, A. (2015). Motor vehicle accidents and obstructive sleep apnea syndrome: A methodology to calculate the related burden of injuries. Chron Respir Dis, 12(4), 320-328.

Garbarino, S., Guglielmi, O., Sanna, A., Mancardi, G. L., & Magnavita, N. (2016a). Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. Sleep, 39(6), 1211-1218.

Garbarino, S., Guglielmi, O., Campus, C., et al. (2016b). Screening, diagnosis, and management of obstructive sleep apnea in dangerous-goods truck drivers: to be aware or not? Sleep Med, 25, 98-104.

Gélineau, J. B. E. (1880). De la narcolepsie. Gazette des Hôpitaux (Paris), 53, 626–628.

George, C. F. (2001). Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. Thorax, 56(7), 508-512.

Gott, J. A., Liley, D. T., & Hobson, J. A. (2017). Towards a Functional Understanding of PGO Waves. Front Hum Neurosci, 11, 89.

He, C., & Hu, Z. (2017). Homeostasis of Synapses: Expansion During Wakefulness, Contraction During Sleep. Neurosci Bull, 33(3), 359-360.

Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., et al. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med, 3(4), 310-318.

Hess, W. R. (1931). Le sommeil. C.R. Soc Biol (Paris), 107, 1333-1364.

Hess, W. R. (1949). Le sommeil comme fonction physiologique. J Physiol (Paris), 41, 61A-67A.

Huang, Z. L., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2007). Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. Curr Opin Pharmacol, 7(1), 33-38.

Hungs, M., & Mignot, E. (2001). Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. Bioessays, 23(5), 397-408.

Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., et al. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. Sci Transl Med, 4(147), 147ra111.

Jafari, B. (2017). Sleep Architecture and Blood Pressure. Sleep Med Clin, 12(2), 161-166.

Jennum, P., Mayer, G., Ju, Y. E., & Postuma, R. (2013). Morbidities in rapid eye movement sleep behavior disorder. Sleep Med, 14(8), 782-787.

Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). L'activité eléctrique du rhinencéphale au cours du sommeil chez le chat. C R Seances Soc Biol Fil, 153(1), 101-105.

Jouvet, M. (1967). Neurophysiology of the states of sleep. Physiol Rev, 47(2), 117-177.

Karimi, M., Hedner, J., Habel, H., Nerman, O., & Grote, L. (2015). Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. Sleep, 38(3), 341-349.

Kincheski, G. C., Valentim, I. S., Clarke, J. R., et al. (2017). Chronic sleep restriction promotes brain inflammation and synapse loss, and potentiates memory impairment induced by amyloid-beta oligomers in mice. Brain Behav Immun, 64, 140-151.

Kleitman, N., & Engelmann, T. G. (1953). Sleep characteristics of infants. J Appl Physiol, 6(5), 269-282.

Kleitman, N. (1967). The basic rest--activity cycle and physiological correlates of dreaming. Exp Neurol, Suppl 4:2-4.

Konadhode, R. R., Pelluru, D., Blanco-Centurion, C., et al. (2013). Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. J Neurosci, 33(25), 10257-10263.

Kong, D. L., Qin, Z., Wang, W., Pan, Y., Kang, J., & Pang, J. (2016). Association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a meta-analysis. Clin Invest Med, 39(5), E161-E172.

Krueger, J. M., & Obal, F. (1993). A neuronal group theory of sleep function. J Sleep Res, 2(2), 63-69.

Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P., & Roy, S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. Sleep Med Rev, 28, 46-54.

Kutlu, A., Iseri, P., Selekler, M., Benbir, G., & Karadeniz, D. (2012). Cyclic alternating pattern analysis in REM sleep behavior disorder. Sleep Breath, 17(1), 209-215.

Kwon, I., Choe, H. K., Son, G. H., & Kim, K. (2011). Mammalian molecular clocks. Exp Neurobiol, 20(1), 18-28.

Lazarus, M., Chen, J. F., Huang, Z. L., Urade, Y., & Fredholm, B. B. (2017). Adenosine and Sleep. Handb Exp Pharmacol (Epub ahead of print DOI: 10.1007/164_2017_36).

Levy, P., Tamisier, R., Minville, C., Launois, S., & Pepin, J. L. (2011). Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. Eur Respir Rev, 20(121), 134-146.

Lim, A. S., Lozano, A. M., Moro, E., et al. (2007). Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons. Sleep, 30(7), 823-827.

Lu, J., Jhou, T. C., & Saper, C. B. (2006b). Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. J Neurosci, 26(1), 193-202.

Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006a). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature, 441(7093), 589-594.

Lucey, B. P., Mawuenyega, K. G., Patterson, B. W., et al. (2017). Associations Between beta-Amyloid Kinetics and the beta-Amyloid Diurnal Pattern in the Central Nervous System. JAMA Neurol, 74(2), 207-215.

Lugaresi, E., Cirignotta, F., Coccagna, G., & Montagna, P. (1986). Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. Adv Neurol, 43, 295-307.

Lugaresi, E., Montagna, P., Tinuper, P., et al. (1998). Endozepine stupor. Recurring stupor linked to endozepine-4 accumulation. Brain, 121 (Pt 1), 127-133.

Maffei, L., Moruzzi, G., & Rizzolatti, G. (1965). Geniculate Unit Responses to Sine-Wave Photic Stimulation During Wakefulness and Sleep. Science, 149(3683), 563-564.

Maffei, L., Moruzzi, G., & Rizzolatti, G. (1965). Geniculate Unit Responses to Sine-Wave Photic Stimulation During Wakefulness and Sleep. Science, 149(3683), 563-564.

Mander, B. A., Winer, J. R., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2016). Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? Trends Neurosci, 39(8), 552-566.

McCarley, R. W., & Hobson, J. A. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. Science, 189(4196), 58-60.

Miyagawa, T., Kawashima, M., Nishida, N., et al. (2008). Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. Nat Genet, 40(11), 1324-1328.

Mohsenin, V. (2015). Obstructive sleep apnea: a new preventive and therapeutic target for stroke: a new kid on the block. Am J Med, 128(8), 811-816.

Monti, J. M. (2013). The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series. Sleep Med Rev, 17(4), 313-315.

Moruzzi, G. (1972). The Sleep-Waking Cycle. In M. Jouvet & G. Moruzzi (Eds.), Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness (Ergebnisse der Physiologie, Reviews of Physiology, Vol. 64, pp. 2-101). Berlin.

Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1, 455.

Mukhametov, L. M., Rizzolatti, G., & Seitun, A. (1970a). An analysis of the spontaneous activity of lateral geniculate neurons and of optic tract fibers in free moving cats. Arch Ital Biol, 108(2), 325-347.

Mukhametov, L. M., Rizzolatti, G., & Tradardi, V. (1970b). Spontaneous activity of neurones of nucleus reticularis thalami in freely moving cats. J Physiol, 210(3), 651-667.

Musiek, E. S., & Holtzman, D. M. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. Science, 354(6315), 1004-1008.

Nauta, W. J. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. J Neurophysiol, 9, 285-316.

Nobili, L., Besset, A., Ferrillo, F., Rosadini, G., Schiavi, G., & Billiard, M. (1995). Dynamics of slow wave activity in narcoleptic patients under bed rest conditions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 95(6), 414-425.

Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet, 369(9566), 1047-1053.

Obal, F., Jr., & Krueger, J. M. (2003). Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. Front Biosci, 8, d520-550.

Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain, 123 (Pt 2), 331-339.

Ooms, S., Overeem, S., Besse, K., Rikkert, M. O., Verbeek, M., & Claassen, J. A. (2014). Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 71(8), 971-977.

Pandi-Perumal, S. R., Cardinali, D. P., & Chrousos, G. P. (2007). Neuroimmunology of sleep. New York, NY: Springer, xxi, 361 p.

Parks, G. S., Olivas, N. D., Ikrar, T., et al. (2014). Histamine inhibits the melanin-concentrating hormone system: implications for sleep and arousal. J Physiol, 592(10), 2183-2196.

Patke, A., Murphy, P. J., Onat, O. E., et al. (2017). Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. Cell, 169(2), 203-215 e213.

Pelluru, D., Konadhode, R., & Shiromani, P. J. (2013). MCH neurons are the primary sleep-promoting group. Sleep, 36(12), 1779-1781.

Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol, 177(9), 1006-1014.

Philip, P., Sagaspe, P., Lagarde, E., et al. (2010). Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. Sleep Med, 11(10), 973-979.

Plazzi, G., Cortelli, P., Montagna, P., et al. (1998). REM sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64(5), 683-685.

Poli, M., Philip, P., Taillard, J., et al. (2017). Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. Sleep Med, 30, 251-254.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2000). Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. Neuroscience, 99(3), 507-517.

Postuma, R. B., Iranzo, A., Hogl, B., et al. (2015). Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. Ann Neurol, 77(5), 830-839.

Provini, F., Plazzi, G., Tinuper, P., Vandi, S., Lugaresi, E., & Montagna, P. (1999). Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. Brain, 122 (Pt 6), 1017-1031.

Puca, F. M., Bricolo, A., & Turella, G. (1973). Effect of L-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 35(3), 327-330.

Purcell, S. M., Manoach, D. S., Demanuele, C., et al. (2017). Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. Nat Commun, 8, 15930.

Qaseem, A., Kansagara, D., Forciea, M. A., Cooke, M., & Denberg, T. D. (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med, 165(2), 125-133.

Rechtschaffen, A. (1998). Current perspectives on the function of sleep. Perspect Biol Med, 41(3), 359-390.

Rector, D. M., Topchiy, I. A., Carter, K. M., & Rojas, M. J. (2005). Local functional state differences between rat cortical columns. Brain Res, 1047(1), 45-55.

Rodenstein, D. (2009). Sleep apnea: traffic and occupational accidents--individual risks, socioeconomic and legal implications. Respiration, 78(3), 241-248.

Rothstein, J. D., Garland, W., Puia, G., Guidotti, A., Weber, R. J., & Costa, E. (1992). Purification and characterization of naturally occurring benzodiazepine receptor ligands in rat and human brain. J Neurochem, 58(6), 2102-2115.

Ruben, M. D., & Hogenesch, J. B. (2017). Circadian Rhythms: Move Over Neurons - Astrocytes Mediate SCN Clock Function. Curr Biol, 27(9), R350-R352.

Rusterholz, T., & Achermann, P. (2011). Topographical aspects in the dynamics of sleep homeostasis in young men: individual patterns. BMC Neurosci, 12, 84.

Saaresranta, T., Hedner, J., Bonsignore, M. R., et al. (2016). Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. PLoS One, 11(10), e0163439.

Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature, 437(7063), 1257-1263.

Sassani, A., Findley, L. J., Kryger, M., Goldlust, E., George, C., & Davidson, T. M. (2004). Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. Sleep, 27(3), 453-458.

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest, 146(5), 1387-1394.

Scammell, T. E., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., et al. (2000). Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. J Neurosci, 20(22), 8620-8628.

Schmidt, C., Cajochen, C., & Chellappa, S. L. (2014). Circadian and Homeostatic Regulation of Sleepiness, Cognition, and Their Neuronal Underpinnings. In S. Garbarino, L. Nobili & G. Costa (Eds.), Sleepiness and human impact assessment (pp. Chpt. 4, 43-59). Mlano, Heidelberg: Springer.

Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C., & Sateia, M. (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med, 4(5), 487-504.

Seitun, A., Gandolfo, C., Favale, E., Forcheri, P., & Molfino, M. T. (1983b). Osservazioni sulle possibilità di scarica rigenerativa dei neuroni corticopiramidali del gatto durante il ciclo sonno-veglia. II. Rilievi quantitativi. Electroenceph Clin Neurophysiol, 55, 1P-12-P.

Seitun, A., Gandolfo, C., Favale, E., Lemut, E., & Pedemonte, O. (1983a). Osservazioni sulle possibilità di scarica rigenerativa dei neuroni corticopiramidali del gatto durante il ciclo sonno-veglia. I. Rilievi qualitativi. Electroenceph Clin Neurophysiol, 55, 1P-12-P.

Shestopalov, V. I., Panchin, Y., Tarasova, O. S., Gaynullina, D., & Kovalzon, V. M. (2017). Pannexins Are Potential New Players in the Regulation of Cerebral Homeostasis during Sleep-Wake Cycle. Front Cell Neurosci, 11, 210.

Shiromani, P. J., & Peever, J. H. (2017). New Neuroscience Tools That Are Identifying the Sleep-Wake Circuit. Sleep, 40(4), April 2017, zsx2032, doi.org/2010.1093/sleep/zsx2032.

Somers, V. K., Dyken, M. E., Mark, A. L., & Abboud, F. M. (1993). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med, 328(5), 303-307.

Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., et al. (2008). Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation, 118(10), 1080-1111.

Song, T. J., Park, J. H., Choi, K. H., et al. (2017). Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease. Sleep Med, 30, 36-42.

Steriade, M. (2003). Neuronal substrates of sleep and epilepsy. Cambridge; New York: Cambridge University Press, xii, 522 p., [510] p. of plates.

Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. Neuroscience, 137(4), 1087-1106.

Steriade, M., Timofeev, I., & Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. J Neurophysiol, 85(5), 1969-1985.

Swanson, L. M., Arnedt, J. T., Rosekind, M. R., Belenky, G., Balkin, T. J., & Drake, C. (2011). Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. J Sleep Res, 20(3), 487-494.

Taheri, S. (2016). The Genetics of Narcolepsy. In M. Goswami, M. J. Thorpy & S. R. Pandi-Perumal (Eds.), Narcolepsy: A Clinical Guide (2 ed., pp. 3-10). Heidelberg, New York: Springer.

Takahashi, J. S. (2016). Molecular Architecture of the Circadian Clock in Mammals. In P. Sassone-Corsi & Y. Christen (Eds.), A Time for Metabolism and Hormones (pp. 13-24). Cham Heidelberg: Springer.

Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet, 18(3), 164-179.

Talmage, J. B., Hudson, T. B., Hegmann, K. T., & Thiese, M. S. (2008). Consensus criteria for screening commercial drivers for obstructive sleep apnea: evidence of efficacy. J Occup Environ Med, 50(3), 324-329.

Teràn-Santos, J., Jiménez-Gomez, A., & Cordero-Guevara, J. (1999). The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. N Engl J Med, 340(11), 847-851.

Terzano, M. G., Parrino, L., Smerieri, A., et al. (2002). Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Sleep Med, 3(2), 187-199.

Terzano, M. G., Parrino, L., & Spaggiari, M. C. (1988). The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organization of sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 69(5), 437-447.

Timofeev, I., Contreras, D., & Steriade, M. (1996). Synaptic responsiveness of cortical and thalamic neurones during various phases of slow sleep oscillation in cat. J Physiol, 494 (Pt 1), 265-278.

Trotti, L. M. (2010). REM sleep behaviour disorder in older individuals: epidemiology, pathophysiology and management. Drugs Aging, 27(6), 457-470.

Tso, C. F., Simon, T., Greenlaw, A. C., Puri, T., Mieda, M., & Herzog, E. D. (2017). Astrocytes Regulate Daily Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus and Behavior. Curr Biol, 27(7), 1055-1061.

Tsujino, N., & Sakurai, T. (2009). Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. Pharmacol Rev, 61(2), 162-176.

Tucci, V. (2016). Genomic Imprinting: A New Epigenetic Perspective of Sleep Regulation. PLoS Genet, 12(5), e1006004.

Tyree, S. M., & de Lecea, L. (2017). Optogenetic Investigation of Arousal Circuits. Int J Mol Sci, 18(8).

Vetrugno, R., & Montagna, P. (2009). Periodic limb movements: diagnosis and clinical associations. Pract Neurol, March/April, http://practicalneurology.com/2009/2004/PN0309_2001.php/, pp. 2022-2027.

von Economo, C. (1923). Encephalitis lethargica. Wien Med Wochenschr, 73, 777–782.

von Economo, C. (1926). Die Pathologie des Schlafes. In A. von Bethe, G. V. Bergmann, G. Embden & A. Ellinger (Eds.), Handbuch des Normalen und Pathologischen Physiologie (Vol. 17, pp. 591–610). Berlin: Springer.

Werth, E., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. Neuroreport, 8(1), 123-127.

Wilt, T. J., MacDonald, R., Brasure, M., et al. (2016). Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. Ann Intern Med, 165(2), 103-112.

Winkelman, J. W., Armstrong, M. J., Allen, R. P., et al. (2016). Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 87(24), 2585-2593.

Winkelmann, J., Schormair, B., Xiong, L., Dion, P. A., Rye, D. B., & Rouleau, G. A. (2017). Genetics of restless legs syndrome. Sleep Med, 31, 18-22.

Wittmaak, T. (1861). Pathologie und Therapie des Sensibilitäts-Neurosen. In T. Wittmaak (Ed.), Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Teil 1: Pathologie und Therapie der sensiblen Neurosen. Leipzig: Schäfer, E.

Xie, H., Hou, S., Jiang, J., Sekutowicz, M., Kelly, J., & Bacskai, B. J. (2013). Rapid cell death is preceded by amyloid plaque-mediated oxidative stress. Proc Natl Acad Sci U S A, 110(19), 7904-7909.

Ye, L., Pien, G. W., Ratcliffe, S. J., et al. (2014). The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. Eur Respir J, 44(6), 1600-1607.

Zavada, A., Strijkstra, A. M., Boerema, A. S., Daan, S., & Beersma, D. G. (2009). Evidence for differential human slow-wave activity regulation across the brain. J Sleep Res, 18(1), 3-10.

Testi di riferimento

Aguilar-Roblero, R. A. (2015). Mechanisms of circadian systems in animals and their clinical relevance (1st edition. ed.). Heidelberg, New York: Springer, xiv, 396.

American Academy of Sleep Medicine. (2014). International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3 (3 ed.). 3rd Ed., Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Attarian, H. P. (Ed.). (2017). Clinical Handbook of Insomnia. D. Tarsy (Ed.), Current Clinical Neurology: Springer International Publishing Switzerland, xiii, 289 pp.

Avidan, A. Y., & Zee, P. C. (2011). Handbook of sleep medicine (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, xxii, 490 p.

Bassetti, C., Dogas, Z., & Peigneux, P. (2014). Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS), 95-109.

Brady, S. T., Siegel, G. J., Albers, R. W., Price, D. L., & Benjamins, J. (2012). Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology (8th ed.). Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press, xxiv, 1096 p.

Chaudhuri, K. R., Odin, P., & Olanow, C. W. (Eds.). (2004). Restless Legs Syndrome. Abingdon, Oxon (UK): Taylor & Francis, xii, 147.

Chokroverty, S., & Thomas, R. J. (Eds.). (2014). Atlas of sleep medicine (2 ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders, xviii, 397 pp.

Chokroverty, S., & Ferini-Strambi, L. (Eds.). (2017). Oxford Textbook of Sleep Disorders. In C. Kennard (Ed.), Oxford Textbooks in Clinical Neurology. Oxford: Oxford University Press, xxii, 536.

Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., & Pomeroy, S. L. (Eds.). (2015). Bradley's Neurology in Clinical Practice (7th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2348.

DSM-5 APA Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association, xliv, 947 p.

Garbarino, S., Nobili, L., & Costa, G. (Eds.). (2014). Sleepiness and human impact assessment. Milano, Heidelberg: Sprnger, xiv, 329 pages.

Gilhus, N. E., Barnes, M. P., & Brainin, M. (2011). European Handbook of Neurological Management (2nd ed. Vol. 1). Oxford: Wiley-Blackwell, iv, 580 p.

Goswami, M., Thorpy, M. J., & Pandi-Perumal, S. R. (Eds.). (2016). Narcolepsy: A Clinical Guide (2 ed.). Heidelberg, New York: Springer, xxi, 451 p.

Izquierdo, I., & Medina, J. (1993). Naturally Occurring Benzodiazepines: Structure, Distribution and Function. In Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology - Incorporating Pharmacological Sciences (pp. 156). Boca Raton, FL: CRC Press.

Jouvet, M., & Moruzzi, G. (1972). Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness (Vol. 64). Berlin: Springer-Verlag, v, 342.

Kandel, E. R., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. J. (2013). Principles of neural science (5th ed.). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, I, 1709 p.

Kushida, C. A. (Ed.). (2013). Encyclopedia of Sleep (1st ed. Vol. 1-4). Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press, 2736.

Manconi, M., & García-Borreguero, D. (Eds.). (2017). Restless legs syndrome/Willis Ekbom disease. Long-Term Consequences and Management. New York: Springer, xiv, 287.

Monti, J. M., Pandi-Perumal, S. R., & Sinton, C. M. (Eds.). (2008). Neurochemistry of Sleep and Wakefulness. Cambridge, New York: Cambridge University Press, xxix, 507 pp.

Monti, J. M., Pandi-Perumal, S. R., & Chokroverty, S. (Eds.). (2016). Dopamine and sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects. In. New York: Springer, xv, 286.

Olds, W. (2015). Sleep, circadian rhythms, and metabolism: the rhythm of life. Toronto, CDN: Apple Academic Press, xxvi, 349 pages.

Rectschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, tecniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda: US Departement of Health, Education,and Welfare.

Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. (2014). Adams and Victor's Principles of Neurology (10th ed.). New York: McGraw-Hill, ix, p. 1654.

Sassone-Corsi, P., & Christen, Y. (Eds.). (2016). A Time for Metabolism and Hormones. Cham Heidelberg: Springer, xiii, 132.

Sherrington, C. S. (1946). Man on his nature. In The Gifford lectures, Edinburgh, 1937-8, reprint 2009 (Reprint ed., pp. x, 413). New York: Cambridge University Press.

Steriade, M. (2003). Neuronal substrates of sleep and epilepsy. Cambridge; New York: Cambridge University Press, xii, 522 p.

Steriade, M., & McCarley, R. W. (2005). Brainstem control of wakefulness and sleep (2nd ed.). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, xviii, 728 p.

Taheri, S. (2016). The Genetics of Narcolepsy. In M. Goswami, M. J. Thorpy & S. R. Pandi-Perumal (Eds.), Narcolepsy: A Clinical Guide (2 ed., pp. 3-10). Heidelberg, New York: Springer.

Takahashi, J. S., Turek, F. W., & Moore, R. Y. (Eds.). (2001). Circadian Clocks (Vol. 12). In N. T. Adler (Ed.), Handbook of Behavioral Neurobiology. New York: Springer Science+Business Media, LLC, xxiii, 771.

Willis, T. (1685). The London Practice of Physick. London: Basset & Crooke.

Capitolo 52

Neuroriabilitazione

S. Carlomagno

Le terapie neuroriabilitative consistono in interventi, generalmente non cruenti, atti a ridurre le limitazioni funzionali e la disabilità conseguenti a malattie organiche del sistema nervoso (SN) e/o del muscolo, a prevenirne le possibili complicanze a carico di altri organi ed apparati, ed a ridurre le situazioni emarginanti che ne derivano.

Tale definizione, alquanto generica, è dovuta al fatto che il termine "riabilitativo" si riferisce ad una molteplicità di tecniche, ivi inclusi interventi di matrice socioculturale ed ambientale, utilizzati per ridurre l'impatto sulla vita del paziente di deficit funzionali cronicizzati.

In quest'ottica, il termine "terapie riabilitative" serve a definire interventi di cui, conformemente ai criteri della medicina sperimentale, sia stata dimostrata l'efficacia nel modificare le limitazioni imposte dalla malattia all'interazione del soggetto con l'ambiente ed alla sua partecipazione al contesto sociale, ovvero una siffatta efficacia, ancorché non dimostrata, sia ipotizzabile sulla base delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia del deficit funzionale nelle affezioni del sistema nervoso e/o dei muscoli.

La definizione generica adottata è legata alla storia della riabilitazione neurologica nella cultura medica. La neuroriabilitazione, infatti, nasce come uno strumento inizialmente più assistenziale che terapeutico per venire incontro ai deficit funzionali cronicizzati conseguenti a malattie neurologiche e/o muscolari, ad esempio i deficit connessi ai traumi cranici verificatisi in guerra o sul lavoro, quelli legati alla sopravvivenza alle meningoencefaliti, quelli dei traumi da parto ed, infine a quelli da ictus.

Ciò rispondeva ad un concetto diffuso di malattia neurologica esitante in un deficit anatomico stabile nel tempo e, conseguentemente, in esiti disfunzionali permanenti.

Si noti, ad esempio, che importanti neurologi come Bastian si erano cimentati nella riabilitazione di soggetti con afasia ma solo per dimostrare che tali interventi non potevano funzionare dal momento che il substrato anatomico della funzione linguaggio era andato perduto. Tuttavia, negli ultimi anni, osservazioni cliniche longitudinali e dati sperimentali di laboratorio (in particolare alcune recenti acquisizioni della neurobiologia) hanno messo in crisi l'immagine di un sistema nervoso incapace di riorganizzarsi e di recuperare almeno parzialmente la sua funzione dopo danno tissutale.

Questa messe di studi sui fenomeni di riorganizzazione anatomica e funzionale dopo lesione neurologica ha avuto purtroppo limitate ricadute sui piano farmacologico, poiché non si dispone ancora di un repertorio farmacologico in grado di interferire positivamente con i processi di riparazione tissutale e di riorganizzazione funzionale del SN.

Tuttavia, l'arricchimento delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia del recupero funzionale (sul piano biologico e clinico) ha permesso di studiare con maggiore attenzione e dimostrare con rigore metodologico l'efficacia di alcuni interventi riabilitativi prima dettati esclusivamente dal buon senso clinico.

Molti di questi interventi si sono infatti mostrati efficaci nel modificare positivamente il processo di recupero funzionale prevenendo complicanze dell'affezione su altri organi e tessuti, aumentando la velocità e l'entità del recupero ed infine, garantendo una maggiore autonomia del paziente.

Ciò ha indotto l'*International Classification of Impairment Disability and Handicap* (*World Health Organization*, Genève, 1980) ad elaborare una definizione esplicita della riabilitazione neurologica come "processo educativo e di *problem solving* teso a ridurre il livello di disabilità e di handicap nei limiti imposti dalle risorse disponibili e dalla sottostante malattia".

Limite importante di questa definizione è tuttavia costituito dal fatto che essa ancora accetta una dicotomia tra intervento terapeutico visto esclusivamente in termini comportamentali (apprendimento) e riorganizzazione anatomo-funzionale del sistema lesionato

(evento biologico) negando la possibilità che tra i due livelli possa verificarsi una interazione di cui sfruttare le potenzialità terapeutiche. Ciò naturalmente dipende dalla difficoltà a studiare sperimentalmente il rapporto tra i due livelli.

Questa difficoltà comincia ad essere almeno parzialmente risolta dall'estensivo uso delle neuroimmagini funzionali (PET, fMRI), che permettono di evidenziare nel cerebroleso il comportamento di popolazioni neuronali superstiti in funzione di specifici compiti neuromotori o neurocognitivi, e dall'applicazione di tecniche neurofisiologiche come la *stimolazione magnetica transcranica* (TMS) o *anodica con correnti continue* (tDCS), che permettono di studiare in vivo (o anche modificare) l'organizzazione neurofisiologica di *network* neuronali coinvolti nel recupero funzionale.

I dati degli studi fin qui sviluppati nell'ambito di questa cornice teorica (vedi oltre) lasciano intravedere che gli interventi neuroriabilitativi trovino oggi un loro razionale terapeutico non solo come possibilità di apprendimento di nuovi comportamenti nella fase di stabilizzazione del deficit, ma anche come potenziamento dei meccanismi di riorganizzazione neurofisiologica nelle fasi immediatamente post-lesionali.

Da quanto su esposto appare chiaro che la genericità della definizione sopra utilizzata corrisponde in effetti ad una molteplicità di intenti (riduzione del deficit, prevenzione e trattamento di complicanze, migliore utilizzazione delle funzioni residue) nelle diverse fasi di malattia (esordio, risoluzione, cronicizzazione) e, naturalmente, alla molteplicità di funzioni di cui malattie del sistema nervoso possono produrre deficit (linguaggio, memoria, movimento, controllo sfinterico, etc.).

Si tenga inoltre presente che tali interventi possono assumere caratteristiche qualitativamente diverse in relazione al fatto che la lesione tissutale coinvolga le strutture deputate alla programmazione centrale della funzione ovvero i suoi aspetti esecutivi periferici (nervo, muscolo, recettori sensoriali). La multiformità degli interventi sul deficit funzionale fa sì che la molteplicità delle tecniche utilizzabili ricada sotto il termine alquanto generico di "terapie riabilitativa".

In un successivo paragrafo, dedicato alle tecniche e ad una loro possibile classificazione, si cercherà di illustrare le premesse fisiopatologiche che ne sottendono l'utilizzazione pratica e ove possibile, l'ipotesi terapeutica che ne sta alla base, mentre in altri successivi si discuterà dell'utilizzazione di tali tecniche in funzione delle specifiche patologie.

Si ritiene comunque necessario, prima di tale trattazione, di far precedere alcuni richiami sui meccanismi biologici del recupero funzionale allo scopo di fornire al lettore una cornice coerente che permetta di inquadrare le possibili strategie di intervento della riabilitazione neurologica.

MECCANISMI DEL RECUPERO FUNZIONALE POST-LESIONALE

Neuroplasticità

Che il SN possieda una discreta capacità di riorganizzazione morfo-funzionale dopo perdita di alcuni suoi costituenti tissutali, o neuroplasticità, è una importante acquisizione della neurobiologia degli ultimi decenni. Abitualmente, a questa riorganizzazione strutturale (anatomica, biochimica e neurofisiologica), fa riscontro temporalmente un miglioramento di parametri funzionali, anche se la precisa relazione tra i due eventi è, almeno per ciò che concerne il SNC, ancora ampiamente in corso di definizione.

La carenza nelle nostre conoscenze fa sì che nella trattazione della neuroplasticità, in particolare quella che si esprime nel SNC a seguito di danno ischemico focale, ci si debba limitare alla descrizione di fenomeni di cui spesso non è possibile definire il potenziale funzionale e le implicazioni terapeutiche. Tuttavia, come è stato accennato, il diffondersi ed affinarsi dell'uso delle neuroimmagini funzionali e delle tecniche neurofisiologiche per lo studio in vivo dei fenomeni del recupero permette oggi una conoscenza più approfondita dei meccanismi che sottendono la riorganizzazione, anatomica e neurofisiologica post-lesionale e del loro ruolo sul piano funzionale.

Tale conoscenza è destinata verosimilmente a crescere vertiginosamente nei prossimi anni e, da un lato, determinare non pochi cambiamenti delle strategie e della routine di diagnosi e trattamento del malato con deficit funzionali conseguenti a lesione neurologica, dall'altro, definire una cornice teorica coerente dell'intervento neuroriabilitativo.

In passato, sotto il termine di neuroplasticità non venivano inclusi abitualmente quegli eventi della fase acuta e subacuta dell'affezione accompagnati da necrosi del tessuto nervoso e da ipoperfusione ed edema perilesionale con sofferenza di aree anatomicamente contigue o lontane, ma funzionalmente connesse con l'area lesa, per riferirsi sostanzialmente ai fenomeni di reinnervazione e sostituzione funzionale che si realizzano ad insulto tissutale relativamente stabilizzato.

Tale concetto, tuttavia, negli ultimi anni si è venuto progressivamente modificando includendo nella neuroplasticità tutta una serie di fenomeni della fase acuta e subacuta che, come vedremo, costituiscono importante presupposto della definitiva riorganizzazione anatomo-funzionale del tessuto danneggiato.

La neuroplasticità non prevede la moltiplicazione neuronale ma la *rigenerazione* di alcune strutture cellulari (assoni, mielina), le modificazioni morfo-funzionali sinaptiche connesse alla *memorizzazione* duratura

(LTP, *Long Term Potentiation*) o alla sua *cancellazione* (LDP, *Long Term Depression*) nonché la *neosinaptogenesi*, ovvero la sostituzione funzionale e lo stabilirsi di nuove connessioni.

Un ulteriore meccanismo della neuroplasticità che nella specie umana costituisce oggi un motivo di grande interesse è rappresentato dalla possibilità che una riserva di progenitori neuronali *(stem cells)* presenti nel parenchima immediatamente periventricolare, possano migrare all'occorrenza elementi capaci di differenziarsi in senso neuronale ed in grado di ripristinare le connessioni perdute di neuroni corticali o sottocorticali deafferentati, analogamente a quanto fisiologicamente accade nelle vie olfattive e gustative.

Sprouting e reinnervazione – Di questi fenomeni quelli più conosciuti nell'uomo (e meglio definiti sul piano funzionale) sono certamente la rigenerazione post-lesionale dell'assone e della relativa guaina mielinica dopo lesione del nervo periferico nonché il fenomeno dello *sprouting*, cioè la gemmazione di collaterali assoniche dagli assoni superstiti circostanti destinate ad reinnervare le aree postsinaptiche denervate.

Di tale meccanismo, infatti, si conoscono abbastanza bene sia i meccanismi di base (es., attivazione di segnali retrogradi di danno assonale, gemmazione, allungamento o retrazione degli assoni neoformati, raggiungimento delle aree postsinaptiche denervate e ricostituzione di una sinapsi funzionante), sia i diversi fattori che possono condizionarne velocità e risultato funzionale (ad es., nel SNP l'integrità dell'endo e del perinevrio).

Tuttavia i fenomeni di riparazione assonale nonché lo *sprouting* collaterale rivestono nel SNC un ruolo certamente marginale rispetto a quello svolto nel SNP. Nel SNC, infatti, mancano strutture di supporto dell'assone, che ne costituiscono il fondamentale presupposto anatomico del nervo periferico, ed esistono inoltre insormontabili ostacoli per il raggiungimento dei *target* denervati, non solo a causa del blocco di per sé costituito dalla diffusa matrice extracellulare proteoglicanica fortemente anionica, ma anche dall'intensa astrogliosi reattiva che insorge nel tessuto leso sovvertendone la sua normale struttura.

Rimaneggiamento recettoriale sinaptico – Un importante meccanismo di riparazione di un danno del SNC è costituito anche dalle modificazioni recettoriali sinaptiche, in particolare l'aumentata espressione dei recettori al glutammato di tipo NMDA nei neuroni superstiti sottoposti a stress metabolico.

Ciò spiega le modificazioni della trasmissione sinaptica già osservabili a distanza di poche ore dalla lesione acuta, che possono contribuire significativamente al determinismo del quadro clinico ed alla sua evoluzione nel tempo. È da tener presente, infatti, che tali fenomeni sembrano costituire un momento di reclutamento di reti neurali fino allora connesse in maniera latente al sistema in sofferenza. L'emergere di tali connessioni ed il loro eventuale consolidarsi attraverso meccanismi di neosinaptogenesi stimolata da un ottimale esercizio terapeutico (fenomeno dimostrato nell'animale da esperimento), potrebbe costituire un fenomeno importante ai fini del recupero funzionale.

Tuttavia, questa prospettiva va considerata con cautela. Interventi come la mobilizzazione precoce post-ictale potrebbero accrescere la condizione di stress metabolico neuronale nonché produrre un incremento del danno neuroeccitotossico causato da eccessivo rilascio di glutammato extracellulare. Pertanto, come dimostrato nell'animale da esperimento, questi ultimi fenomeni potrebbero determinare ulteriore perdita neuronale nella cosiddetta zona di *penumbra ischemica* con catastrofico peggioramento del quadro clinico.

Neosinaptogenesi – Un meccanismo della riorganizzazione anatomo-funzionale post-lesionale è costituito dall'incremento di terminazioni sinaptiche su neuroni risparmiati dalla lesione, ma privati di parte delle loro abituali afferenze *(neosinaptogenesi)*.

Questa possibilità è stata sperimentalmente dimostrata nel n. rosso quasi 40 anni fa. I neuroni rubrospinali della *pars magnocellularis* del n. rosso, deafferentate dalle proiezioni cerebello(dentato)-rubre decorrenti nel peduncolo cerebellare superiore, a distanza di tempo presentavano un notevole incremento della loro innervazione da parte delle proiezioni cortico-rubre rimaste indenni (Tsukahara, 1981).

L'occorrenza di tale fenomeno, illustrato nella Fig. 1, è stata sperimentalmente documentata anche in molte altre aree del SNC e nell'uomo viene invocata per spiegare il coinvolgimento di aree perilesionali omologhe ipsi- ma anche controlaterali nel recupero funzionale di una paresi di natura centrale.

Ad esempio, in soggetti che hanno recuperato i movimenti di flesso-estensione delle dita della mano (perduti per lesione sottocorticale della via corticospinale) è stato messo in evidenza mediante PET un'attivazione bilaterale delle areae premotoria e supplementare motoria nell'esecuzione di tali movimenti. Allorché lo stesso soggetto fa gli stessi movimenti con l'arto sano, l'attivazione rimane limitata all'area motoria primaria.

L'attivazione delle aree premotoria e supplementare motoria per i movimenti dell'arto che ha recuperato sarebbe attribuibile a fenomeni di neosinaptogenesi ed LTP occorrenti in popolazioni neuronali abitualmente non coinvolte in tali movimenti, così come l'estesa attivazione perilesionale e controlesionale osservata costituirebbe la controparte anatomo-fisiologica del miglioramento funzionale osservato.

I meccanismi di neosinaptogenesi, inoltre, sarebbero già attivi in fase relativamente precoce, verosimil-

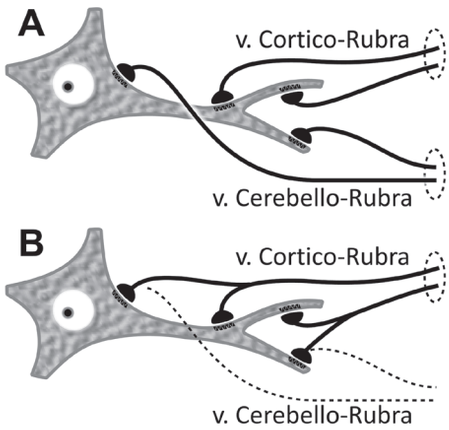


Fig. 1. Reinnervazione dei neuroni rubrospinali. In A è illustrato un neurone rubrospinale normalmente innervato dalle proiezioni cortico-rubre e cerebello (dentato)-rubre. In B, la perdita di queste ultime stimola la reinnervazione delle aree postsinaptiche cerebello(dentato)-rubre denervate da parte di collaterali assoniche cortico-rubre.

mente innescati dai fenomeni che si verificano nella penumbra ischemica (abnorme attività elettrica, rimaneggiamento recettoriale, aumento di glutammato, etc.).

Tale area, che include oltre le aree strettamente perilesionali anche altre anatomicamente lontane ma funzionalmente collegate (ad esempio neuroni controlesionali ma a proiezione ipsilaterale), andrebbe incontro ad una serie di fenomeni neurofisiologici che, se stimolati adeguatamente sul piano comportamentale, potrebbero consolidarsi mediante neosinaptogenesi e contribuire al recupero funzionale.

Ad esempio, un allargamento dell'area di rappresentazione corticale dei movimenti della mano è stato osservato anche in soggetti che recuperano da paresi dell'arto superiore a seguito particolari interventi fisiochinesiterapici (vedi oltre per gli effetti della *Constraint Induced Therapy*).

Va comunque sottolineato che i neuroni delle aree in penumbra ischemica, se sottoposti ad ulteriori sollecitazioni eccitatorie, ad esempio a seguito di inopportuna intensiva mobilizzazione precoce, potrebbero andare incontro ad un deficit energetico da iperconsumo di ATP detrimentale per la loro sopravvivenza, con conseguente peggioramento del quadro clinico (evenienza da non sottovalutare dal momento che un peggioramento del quadro clinico in fase acuta o subacuta si verifica secondo alcuni autori in circa il 40% dei casi di ictus ischemico).

Pertanto, se è vero che la facilitazione di fenomeni di riorganizzazione funzionale post-lesionale mediante stimolazione comportamentale sembra costituire una possibilità di intervento riabilitativo, tale prospettiva deve tuttavia tener conto con altri fenomeni connessi all'evento lesionale e non può essere applicata indiscriminatamente in maniera puramente meccanica.

Infine, per spiegare alcuni aspetti del recupero funzionale, in particolare nel caso di lesioni di aree altamente specializzate come quelle dedicate al linguaggio o altre funzioni corticali superiori, sono stati postulati altri fenomeni.

Sostituzione funzionale – Si riferisce alla compensazione delle aree lesionate da parte di altre in precedenza non crucialmente coinvolte in quella particolare funzione.

Il recupero da gravi sintomi afasici avverrebbe, ad esempio, grazie ad attività vicariante da parte dell'emisfero non dominante, suggerita da una perdita delle recuperate capacità di linguaggio in seguito a test di Wada (iniezione intracarotidea di amobarbital) effettuato a destra.

Nello stesso senso vanno interpretati i dati della perdita, dopo lesione emisferica destra, dei vantaggi ottenuti nel recupero post-afasia ed i dati di attivazione di aree temporali destre in soggetti che hanno recuperato da afasia di Wernicke.

Questi dati, però, vanno interpretati con cautela ai fini della scelta del trattamento riabilitativo da intraprendere. Infatti le neuroimagini hanno dimostrato che il recupero funzionale da una afasia di Broca è strettamente legato all'integrità dell'insula e della parte opercolare dell'emisfero dominante ed in generale molti studi fMRI effettuati in soggetti che recuperano dall'afasia hanno messo in evidenza che nei compiti linguistici quelli con recupero migliore attivano prevalentemente le aree perilesionali.

Ciò s'accorda con l'osservazione che l'esercizio terapeutico che determina attivazione alla PET di aree perilesionali permette un miglior recupero funzionale di quello ottenuto con esercizi che si accompagnano ad attivazione di aree omologhe dell'emisfero indenne.

La scarsità di dati in questo senso, tuttavia, al momento non autorizza ad utilizzare metodi di inibizione funzionale di queste ultime anche se queste sono tecnicamente possibili (vedi oltre per la TMS).

Infine, strettamente connesso con il concetto di sostituzione funzionale è il concetto di "ridondanza" che vale la spesa brevemente ricordare anche se non aggiunge molto alla breve descrizione degli eventi neuroanatomici e neurofisiologici sopra discussi.

Il termine indica che alcune funzioni possono avere multiple rappresentazioni neuronali nel SNC. Di tali substrati neuronali verosimilmente solo uno è attivo normalmente, mentre gli altri lo possono diventare dopo lesione del primo e contribuire significativamente al recupero funzionale.

A conclusione di questo breve richiamo bisogna sottolineare un'importante implicazione dell'attuale ricer-

ca in tema di correlati neuroanatomici e neurofisiologici del recupero funzionale post-lesionale.

Per molti anni la neuroriabilitazione si è definita in opposizione al "normale" recupero funzionale, quello cioè legato alla spontanea messa in opera di meccanismi di neuroplasticità: la neuroriabilitazione era in altre parole definita come quell'intervento che permetteva di ottenere un risultato "diverso" da quanto si otteneva con il recupero spontaneo. Ciò ovviamente era legato al fatto che tra meccanismi neuroanatomici e neurofisiologici del recupero ed aspetti comportamentali dello stesso (su cui opera l'intervento riabilitativo) esisteva un legame vago e poco verificabile sperimentalmente.

Dagli studi più recenti, in particolare quelli che esaminano in vivo i correlati neuroanatomici e neurofisiologici del recupero comportamentale, emerge la possibilità di definire l'esercizio terapeutico non solo a posteriori, come "quell'intervento che può far ottenere sul piano comportamentale più di quanto si verifica spontaneamente mediante i meccanismi di riorganizzazione", ma come l'intervento sul piano comportamentale che interagisce con i meccanismi naturali del recupero ottimizzandone il risultato.

Inoltre, diventa sperimentalmente testabile l'ipotesi che l'intervento riabilitativo non debba ritenersi limitato alle dimensioni, squisitamente comportamentali, di disabilità e di handicap come proposto dall'ICIDH (vedi oltre) ma possa estendersi in molti casi anche all'*impairment* funzionale ed al danno d'organo.

METODI DI VALUTAZIONE IN NEURORIABILITAZIONE

In questo paragrafo verranno brevemente discussi i costrutti teorici per la quantificazione dei fenomeni conseguenti allo stato di malattia del sistema nervoso. Il motivo di questa breve ma specifica trattazione è legato prima di tutto alla necessità di familiarizzare il lettore ad un importante momento della pratica riabilitativa vale a dire la valutazione del paziente candidato al trattamento e la valutazione dell'*outcome*.

È da tener presente, infatti, che nella pratica riabilitativa, la definizione del profilo funzionale del candidato alla terapia assume una rilevanza non indifferente considerati i costi sociali dell'intervento in termini di quantitativi (personale coinvolto, monte ore di terapia etc.) e qualitativi (livelli di partecipazione richiesti al paziente ed ai suoi familiari).

Inoltre, in molti interventi riabilitativi i possibili livelli d'intervento non si esauriscono nel trattamento dei sintomi e nell'interazione malato terapista, ma possono riguardare le modalità scelte dal soggetto per far fronte alle richieste dell'ambiente o aspetti del suo *habitat* sociale. Ciò ovviamente può richiedere di quantificare gli effetti dell'intervento mediante metodologie specifiche mutuate da contesti culturali talvolta non medici.

Quantificare i fenomeni conseguenti allo stato di malattia è una procedura comunemente usata nella pratica neurologica per giustificare la diagnosi di natura del processo patologico, indicarne la gravità relativa, stabilire la prognosi e il razionale di trattamento, e infine valutare l'*outcome* del trattamento effettuato.

I piani di valutazione possono essere molteplici ed il modello dell'*International Classification of Impairment Disability and Handicap* (ICIDH, WHO Ginevra, 1980), successivamente rivisto dall'*International Classification of Functioning* (ICF; WHO, 2001)[1], ha rappresentato un importante contributo per la definizione dei seguenti quattro costrutti teorici per l'allestimento di scale di valutazione del paziente con patologia neurologica.

"Pathology" – Va intesa come il danno anatomico o la presenza di processi anomali in un organo (o un sistema di organi) in conseguenza della malattia; questo aspetto viene comunemente identificato con metodi clinici e successivamente analizzato e quantizzato mediante metodi di neuroimaging, neurofisiologici o strumentali in genere.

"Impairment" – Indica la compromissione funzionale determinata dalla specifica patologia. Le alterazioni neurofisiologiche si evidenziano come segni e sintomi disfunzionali misurabili con apposite scale. Ad esempio, le scale di *impairment* motorio prevedono una quantizzazione del movimento di un certo numero di singole articolazioni o di movimenti grossolani o globali, come ad es. quelli del tronco o della marcia.

Ovviamente, se l'analiticità della scala permette un'accurata valutazione del soggetto ed un'adeguata programmazione dell'intervento, la maggior parte di queste scale non fornisce un punteggio globale realmente informativo della residua motricità ed autonomia. Lo stesso vale per le" batterie afasiologiche" o altri sistemi di valutazione neuropsicologica composti da più subtest: l'analisi è dettagliata ma spesso manca un punteggio globale indicativo di ciò che il soggetto riesce ancora a fare.

"Disability" – È l'incapacità o difficoltà del soggetto ad attendere autonomamente necessità quotidiane considerate comuni ai soggetti normali (ADL, *Activities in Daily Life*). Viene in genere misurata mediante interviste ai familiari o al personale che assiste il malato in cui si valuta l'aiuto di cui egli ha bisogno per attendere a queste necessità. Questo costrutto fa sì che le scale di disability offrano punteggi globali della funzionalità residue, con le quali decidere sulla necessità di praticare o proseguire un intervento ovvero di interromperlo o modificarlo, ma non spiegano perché il malato riesca o non riesca nei compiti esaminati.

[1] http://www.who.int/classifications/en/

Va ricordato che, data la notevole differenza di costrutto ed a parte alcune eccezioni, generalmente i punteggi di *pathology, impairment* e di *disability* non presentano correlazioni molto significative, anzi possono presentare dissociazioni abbastanza importanti.

È infatti abbastanza difficile dire se un soggetto con afasia risponda al telefono sulla base della sua prestazione ad una batteria afasiologica, così come è altrettanto difficile stabilire se un soggetto con sclerosi multipla di cui si sta valutando la *pathology* (as es., con RM) riesca ancora a camminare.

"Handicap" – È lo svantaggio vissuto da una persona disabile rispetto alle sue aspettative di qualità della vita e di ruolo sociale. Le scale di *handicap* sono poco utilizzate nella routine clinica, dato il loro carattere eminentemente soggettivo; un secondo limite è costituito dal fatto che le dimensioni dell'osservazione variano molto per numero e punteggi relativi (uso della casa, socializzazione, autonomia finanziaria, mobilità, etc.).

La revisione dell'ICF ha cercato di ovviare a questo problema introducendo il concetto di *"participation"* (posizione del soggetto nel suo contesto sociale) e di qualità della vita (QOL) ma sul piano operativo le difficoltà connesse con il carattere soggettivo dei costrutti sono ancora lontane dall'essere risolte. Ad esempio molte delle scale di QOL non discriminano tra soggetti con o senza afasia, il che può rendere problematica l'interpretazione dei dati ottenuti.

Nonostante ciò, la definizione di questi costrutti (e la loro rielaborazione da parte dell'ICF) si è mostrata estremamente utile nell'organizzare sistemi di analisi e quantizzazione del deficit neurologico entrati ormai nella routine riabilitativa. Si ricorda ancora una volta che la relazione tra i quattro livelli può essere aleatoria, sicché in generale la valutazione dell'efficacia di un trattamento riabilitativo deve tener conto delle caratteristiche delle misure utilizzate per metterla in evidenza.

Esula dagli scopi del presente capitolo descrivere per esteso le misure utilizzate in riabilitazione neurologica. Nei paragrafi relativi alle singole patologie di interesse riabilitativo si farà cenno a quelle più correntemente in uso. Un aspetto sembra comunque ancora una volta interessante da sottolineare.

Si è ricordato che modello ICIDH definisce la "riabilitazione" come un processo educativo e di *problem solving* teso a ridurre la disabilità e l'*handicap* del singolo nell'ambito dei limiti imposti dalle risorse ancora disponibili e della sottostante *pathology*.

Tuttavia, per quanto detto a proposito della riorganizzazione anatomo-funzionale post-lesionale e delle sue possibili relazioni con l'esercizio terapeutico, è verosimile che tale concetto sia destinato ad essere modificato nella misura in cui certi livelli dell'*impairment* (ad es., lo stato neurofisiologico dei network neuronali superstiti) sono ormai esplorabili strumentalmente e l'ipotesi di una loro modificazione in seguito ad esercizio terapeutico può essere testata sperimentalmente.

I dati in questo senso sono ancora limitati a pochi esempi (vedi sopra). Tuttavia, allorché disponibili, essi suggeriscono che le tecniche riabilitative possano essere efficaci anche a livello dell'*impairment* (vedi oltre per la *Constraint Induced Movement Therapy* ed i cambiamenti neurofisiologici che si osservano in specifiche aree corticali dopo tale intervento).

Gli stessi metodi, inoltre, promettono un'ulteriore rivoluzione nella valutazione del candidato alla terapia, dal momento che possono permettere di evidenziare lo stato funzionale delle aree motorie superstiti mediante stimolazione magnetica transcranica (TMS).

La registrazione dei MEP (Potenziali Evocati Motori) permette di misurarne soglia, ampiezza e latenza, e fornisce un quadro complessivo sullo stato di eccitabilità del network neuronale e sulla presenza o meno di eventuali effetti facilitatori/inibitori dell'emisfero controlesionale.

Tali dati, nonché quelli ottenuti da altre tecniche (fMRI, MEG), potrebbero essere utilizzati, unitamente ai dati clinici delle scale di *impairment* e *disability*, per la scelta della strategia terapeutica più compatibile con le reti neuronali superstiti in ciascun soggetto.

Ancorché i dati disponibili in questo senso siano ancora molto limitati, certamente la ricerca in neuroriabilitazione dei prossimi anni vedrà questi aspetti come temi centrali.

TECNICHE TERAPEUTICHE

Tecniche di derivazione ortopedica

Sono utilizzate per ridurre i disturbi quantitativi e qualitativi del movimento e trovano la loro maggiore indicazione nella prevenzione e nel trattamento di deformità osteo-articolari e nel mantenimento dell'escursione articolare. Le deformità osteo-articolari si verificano in seguito agli squilibri, determinati dalla paresi, tra forze muscolari tra loro antagoniste agenti sulle singole articolazioni.

Una prima conseguenza di questa condizione è, infatti, che i capi ossei delle articolazioni sede di tale squilibrio, allorché sottoposti a sforzo o a posture anomale, subiscono un carico le cui linee di forza sono diverse da quelle previste. Ciò produce un rimaneggiamento della struttura trabecolare delle apofisi articolari e conseguentemente deformità dei capi ossei articolari.

Un secondo fenomeno riguarda i tendini dei muscoli e le capsule articolari. È stato infatti dimostrato che i tendini muscolari non sono costituiti da tessuto

metabolicamente inerte, ma le fibre collagene sono sottoposte ad un continuo rimaneggiamento nel corso del quale le fibrille tendono a scivolare l'una rispetto all'altra determinando un accorciamento del tendine stesso. In condizioni fisiologiche tale accorciamento è contrastato dall'attività del muscolo antagonista.

Nella condizione di squilibrio delle forze muscolari che agiscono su una articolazione l'azione antagonista può non essere adeguatamente efficace. Il risultato è che l'atteggiamento viziato dell'articolazione tenderà a tradursi in una vera e propria anchilosi articolare.

Il fenomeno può verificarsi in molte patologie neurologiche e muscolari. Un esempio di patologia muscolare che lo comporta è costituito dalle distrofie muscolari in cui il deficit dei muscoli estensori delle anche è più precoce e marcato rispetto a quello dei flessori con conseguente fissazione dell'articolazione in flessione. Ciò limita ulteriormente l'efficacia delle residue capacità contrattili degli estensori.

Altri esempi, per ciò che concerne la patologia neurologica, sono costituiti dalle lesioni in corso di malattie dei motoneuroni, dalle lesioni selettive di nervi dell'arto superiore o inferiore o di radici il cui contingente di fibre si distribuisce prevalentemente ad un gruppo muscolare o un singolo muscolo.

Si tenga presente che il fenomeno può verificarsi anche in corso di patologia neurologica centrale allorché *pattern* motori particolari non siano adeguatamente controllati. Ad esempio allorché i *pattern* antigravitari dell'arto superiore a mediazione vestibolo-spinale vengono sottratti al controllo piramido-extrapiramidale si determina anteropulsione ed intrarotazione dell'omero e flessione di gomito, polso e dita.

Tale condizione, se non ostacolata adeguatamente, può comportare deformità articolari importanti che, oltre a determinare dolore nelle manovre di mobilizzazione, costituiscono un momento di ulteriore riduzione delle capacità motorie residue.

Ortesi – Per ovviare a questa non infrequente complicanza sono disponibili, oltre le tecniche di mobilizzazione passiva (vedi oltre), alcune tecniche di derivazione ortopedica il cui uso andrà valutato in relazione alla prognosi del deficit funzionale ed ai tempi di esordio della sintomatologia.

Una di questa consiste nell'applicazione di tutori meccanici (ortesi) volti a proteggere l'allineamento fisiologico dell'articolazione. I tutori agiscono con il principio della leva (un fulcro di lavoro e due punti d'appoggio) e sono pertanto dimensionati ai possibili carichi che le articolazioni devono sopportare.

Ciò pone una prima seria limitazione al loro uso in quanto per articolazioni che sopportano grandi carichi (ginocchio, anche) la lunghezza della leva può risultare fastidiosa e le forze agenti sui punti appoggio possono produrre lesioni distrofiche cutanee.

Un'ulteriore limitazione è costituita dal fatto che spesso i tutori non consentono l'uso della motilità residua dell'articolazione. A quest'ultima limitazione si è tuttavia ovviato con l'uso di tutori elastici. Ad esempio per il deficit del tibiale anteriore una ortesi molto utilizzata è costituita dalle cosiddette "*molle di Codivilla",* una ortesi ad L con fulcro elastico. Questa ortesi garantisce un corretto allineamento a 90° dell'articolazione tibio-tarsica, mediante una spinta applicata sotto la pianta del piede, adeguatamente calibrata per poter essere vinta da una contrazione submassimale volontaria del tricipite surale.

Ortesi altrettanto diffuse sono quelle utilizzate nelle lesioni selettive (traumatiche) dei nervi dell'arto superiore volte ad impedire le posture patologiche che ne derivano: ad esempio l'ortesi per ottenere il riallineamento del polso nel caso della "mano cadente" in seguito a paralisi del radiale; quella per ottenere l'opposizione parziale del pollice nel caso della "mano da scimmia" da paralisi del mediano; e quella per ottenere la semiflessione dell'articolazione metatarso-falangea nel caso della "mano ad artiglio" da paralisi dell'ulnare. Anche in questi casi sono state create delle versioni semimobili per garantire una motilità residua.

L'uso dei tutori, originariamente nato per deficit ormai in fase di cronicizzazione, trova una sua indicazione anche in quei casi in cui si preveda una evoluzione benigna dell'affezione ma i tempi di recupero siano tali da permettere l'instaurarsi delle deformità summenzionate. In tal caso l'articolazione ed i suoi relativi gruppi muscolari vanno protetti fino alla risoluzione del deficit di forza (vedi oltre per la protezione della contrattilità delle fibre muscolari) alternandoli al trattamento fisioterapico. Ad esempio le molle di Codivilla possono essere applicate anche nel corso di una neuropatia benigna in attesa che il tibiale anteriore abbia raggiunto una potenza sufficiente a contrastare la maggior potenza del tricipite surale.

Interventi tendinei – Interventi più radicali sono suggeriti allorché le retrazioni tendinee sono diventate, o stiano diventando, più stabili come nel caso delle neuropatie e miopatie croniche progressive o negli esiti stabilizzati delle polineuropatie e miopatie acute benigne. In questo caso il riallineamento è ottenuto mediante interventi chirurgici di allungamento o resezione di tendini stabilmente accorciati.

Questi interventi sono diventati di attuazione sufficientemente facile (*tenotomie percutanee*) da poter essere eseguiti anche in soggetti defedati da patologie croniche progressive. Tuttavia l'indicazione deve essere valutata accuratamente caso per caso dopo un accurato bilancio costi/benefici.

Analogo ragionamento vale per altri tipi di interventi cruenti volti a riequilibrare il gioco delle forze muscolari a carico di una articolazione, come quelli di *trasposizione di tendini* o di *tenodesi*.

In questo caso lo scopo è duplice: ottenere il riallineamento dell'articolazione e protezione della stessa nonchè garantire una maggiore escursione sul versante del gruppo muscolare più deficitario.

Le indicazioni a questo tipo di intervento sono tuttavia estremamente limitate perché ovviamente la possibilità di applicare una simile strategia dipende dalla disponibilità di un muscolo che possa essere adibito a questa nuova funzione sottraendolo senza troppi danni alla sua funzione primitiva.

Inoltre, la contrazione di quel muscolo è programmata a livello centrale in maniera differente rispetto a quello che gli si richiede dopo l'intervento.

Ad es., se il muscolo era originariamente programmato come flessore e dopo l'intervento deve lavorare come estensore, non è detto che si riesca ad ottenere tale adattamento funzionale anche dopo un intenso trattamento di riabilitazione neuromotoria.

In ogni caso, l'insieme delle difficoltà che si incontrano comporta il fatto che questi ultimi interventi trovano limitate applicazioni pratiche.

Tecniche elettrofisiologiche

Una delle complicanze più temibili della patologia del motoneurone inferiore e del nervo è costituita dall'atrofia da denervazione. La miofibra denervata, infatti, diventa atrofica, perdendo fino al 70% del proprio volume, ma continua a sopravvivere in attesa di reinnervazione per 10-12 mesi fino ad attuare successivamente un programma degenerativo irreversibile, con morte per apoptosi e sostituzione con tessuto connettivo-adiposo.

Nella specie umana, il tempo necessario per una reinnervazione dopo un danno tramatico neuroperiferico dipende sia dal numero degli assoni motori superstiti, sia dalla lunghezza del tratto che in circostanze favorevoli (assonotmesi) gli assoni rigeneranti devono ripristinare per raggiungere il muscolo, e può quindi ampiamente variare da un minimo di 60 giorni a molti mesi.

Nelle lesioni neuroperiferiche prossimali molto lontane dal muscolo si profila dunque il rischio che, anche se il nervo ha messo in atto fenomeni riparativi (sprouting collaterale, rigenerazione assonale), la concreta possibilità che la reinnervazione da parte degli assoni neoformati porti vantaggi sul piano funzionale si riduce in proporzione alla perdita di miofibre avvenuta nel frattempo.

Elettrostimolazione muscolare – La possibilità di prevenire l'atrofia da denervazione mediante elettrostimolazione è stata messa in evidenza già negli anni '40 in diverse specie animali ed ha trovato applicazioni in patologia neurologica. La tecnica dell'elettrostimolazione consiste nel somministrare correnti sinusoidali di bassa intensità al ventre del muscolo denervato (15-20 applicazioni per seduta) applicando la stimolazione stessa in corrispondenza delle placche neuromuscolari (situate generalmente a metà o nel terzo superiore del ventre muscolare).

In tal modo si ha il vantaggio di utilizzare il nervo stesso come sistema di distribuzione dello stimolo al ventre muscolare riducendo l'intensità dello stimolo elettrico da somministrare ed evitando correnti di intensità maggiore che potrebbero comportare alterazioni della membrana delle miofibre.

Tale condizione ovviamente non si verifica nella maggior parte delle polineuropatie, dove il danno diffuso e prevalentemente distale del nervo impedisce un uso razionale della tecnica.

Per i trattamenti di elettrostimolazione sono inoltre raccomandate almeno due sedute al giorno per cinque giorni alla settimana a partire dalla 3°-4° settimana dall'esordio della sintomatologia. Naturalmente l'analiticità con cui devono essere somministrati gli stimoli, la necessità che la stimolazione sia prolungata e sistematica e che la reinnervazione si verifichi in tempi ragionevoli, fa sì che l'uso della tecnica si riduca a poche situazioni come le paresi selettive, tronculari o di plesso, all'arto superiore.

La tecnica inoltre trova scarsa possibilità di applicazione anche in lesioni selettive come paralisi del n. facciale per il fatto che, secondo molti autori, facilita l'insorgenza di spasmo post-paralitico.

TENS – La stimolazione elettrica transcutanea (TENS) è utilizzata per alleviare dolore in corso di sofferenza di singoli tronchi o radici nervose. Il meccanismo d'azione è poco conosciuto, ma consiste verosimilmente nell'attivazione degli assoni di maggior diametro (Aβ) con contemporanea inibizione intraspinale delle afferenze C dolorifiche. Come poi gli effetti benefici perdurino anche dopo la sospensione del trattamento non è chiaro, come è altrettanto poco noto è perchè un certo numero di soggetti non ne tragga vantaggio. La tecnica tuttavia implica un posizionamento molto accurato degli elettrodi e ciò costituisce un importante limite alla sua applicazione richiedendo personale esperto.

TMS e tDCS – Una modulazione focale dell'eccitabilità corticale può essere ottenuta sia mediante stimolazione magnetica transcranica (TMS) con stimoli singoli o ripetitivi di particolari aree cerebrali, sia mediante applicazione di correnti continue anodiche ai punti dello scalpo a queste sovrastanti (tDCS), tecnica pressoché priva di rischi ed assai più facilmente realizzabile

per il basso costo dell'attrezzatura. In entrambi i casi, gli effetti della stimolazione si sono dimostrati perduranti nel tempo (fino a 7-10 gg), dimostrando l'attivazione/disattivazione plastica di componenti della rete neurale attivata.

Studi condotti su soggetti normali hanno messo in evidenza che la stimolazione inibitoria applicata in corrispondenza dell'area motoria primaria induceva miglioramento delle prestazioni motorie dell'arto ipsilaterale alla stimolazione, verosimilmente sottraendo l'area motoria dell'arto ipsilaterale agli influssi inibitori da parte dell'area su cui agiva la TMS, come illustrato nella Fig. 2.

La stessa stimolazione inoltre non induceva nell'arto controlaterale all'area stimolata alterazioni delle prestazioni motorie. I due fenomeni sembravano potenzialmente sfruttabili in terapia. L'emisfero controlesionale del soggetto con esiti di ictus, infatti, mostra generalmente segni di iperattivazione/ipereccitabilità. Ciò è abitualmente interpretato come l'espressione di una sua attività vicariante.

Tuttavia, secondo alcuni autori, tale iperattivazione potrebbe comportare effetti inibitori sulle aree perilesionali superstiti dell'emisfero danneggiato e comprometterne la riorganizzazione funzionale (inibizione intraemisferica).

L'ipotesi è stata verificata inducendo inibizione delle aree corticali controlaterali omologhe rispetto a quelle lese, con studio dell'eventuale miglioramento funzionale dell'arto colpito dopo tale disattivazione.

Seguendo analogo principio, la stessa tecnica è stata anche applicata all'area frontale inferiore dell'emisfero destro in soggetti con afasia di Broca e alle aree parietali di sinistra in altri affetti da *neglect.*

In molti di questi esperimenti sono stati ottenuti risultati che vanno nella direzione attesa, vale a dire inibizione di aree controlesionali accompagnata da miglioramento funzionale, con una persistenza più o meno lunga degli effetti alla sospensione del trattamento. Tuttavia la maggior parte di questi studi sono stati condotti su casi singoli o piccoli gruppi di soggetti il che, unitamente a dati negativi ottenuti in altri studi, induce a considerare la TMS un trattamento ancora lontano da una applicazione estensiva, sia negli esiti emiparetici della patologia cerebrovascolare, sia nella malattia di Parkinson e nelle distonie.

Il recente sviluppo di un nuovo metodo di elettrostimolazione non invasiva di specifiche aree cerebrali superficiali o profonde grazie all'effetto depolarizzante focale esercitato nel punto di reciproca interferenza da due campi elettrici a frequenze molto vicine fra loro (attorno a 1 kHz, di per sé inattivi) apre alle tecniche elettrofisiologiche nuovi prospettive terapeutiche assai promettenti (Grossman et al., 2017).

Tecniche fisiochinesiterapiche

Sotto questa dizione sono compresi più interventi volti a preservare o migliorare l'ampiezza, la potenza e l'accuratezza del movimento mediante la riproduzione (passiva, assistita o autonoma) del movimento stesso. Gli intenti terapeutici che sottendono le singole tecniche sono molteplici.

Mobilizzazione passiva e posizionamento – Sono strategie volte a mantenere la normale escursione articolare e prevenire i fenomeni di retrazione tendinea. Vanno utilizzate nelle fasi acute di gravi neuropatie e miopatie ad evoluzione benigna (allorché la motilità spontanea è minima) e, con ancor maggiore sistematicità, nel decorso di neuropatie e miopatie croniche ovvero nelle situazioni di deficit ormai stabilizzato al-

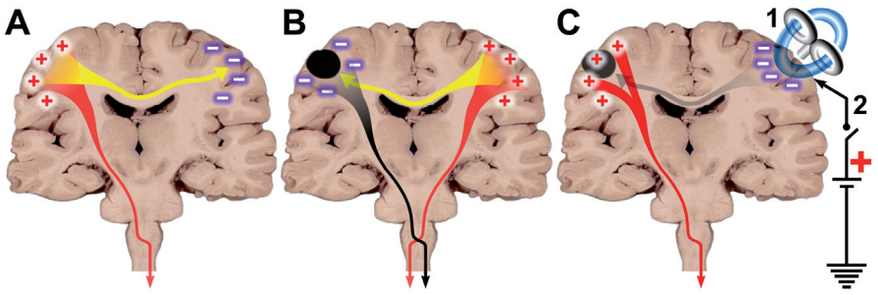


Fig. 2. Ipotesi di riabilitazione elettrofisiologica del deficit emiparetico mediante stimolazione magnetica transcranica (TMS) o applicazione di corrente anodica transcranica. In rosso (A e B) è illustrata la via motoria corticospinale normalmente funzionante, ed in giallo il "dominio" inibitorio della corteccia attiva sulla regione omologa controlaterale via proiezioni callosali. In B è illustrato il caso di un'emiparesi da lesione corticale (nero), aggravata dal dominio inibitorio della corteccia sana controlaterale, mentre in C, l'inibizione di quest'ultima mediante TMS o tDCS, permette alle parti ancora funzionanti nell'area lesa di supplire con la loro funzione al deficit motorio. Lo schema, applicabile anche alle aree del linguaggio, si presta ad illustrare anche l'ipotesi di Taub et al. (1993) , in cui la corteccia sana viene messa a "riposo sensitivo" forzato mediante immobilizzazione dell'arto non paretico.

lorché questo comporti posture anomale. Le tecniche di massoterapia sono invece rivolte a mantenere il trofismo muscolare o anche a ridurre e controllare l'insorgenza di dolore da contrattura muscolare.

Rinforzo muscolare – Si basa su esercizi volontari e ripetuti di contrazione di uno o più gruppi muscolari allo scopo di ottenere un'ipertrofia compensatoria delle miofibre residue per ottenere una maggiore potenza muscolare ed una maggiore resistenza alla fatica mediante aumento della massa contrattile.

Esistono numerose tecniche standardizzate che combinano in vario modo l'intensità della contrazione richiesta ed il numero di ripetizioni della stessa.

Nella *tecnica Oxford*, ad esempio, per ottenere in un muscolo il massimo di ipertrofia di compenso è necessario (e sufficiente) far eseguire giornalmente 10 contrazioni ripetute di uno sforzo pari a 3/4 della contrazione massimale. Ciò può essere ottenuto realizzando situazioni in cui il movimento si produce solo in assenza di gravità, con il supporto fornito da una superficie guida o infine con l'applicazione dei carichi più opportuni se il movimento antigravitario è possibile.

Rieducazione neuromuscolare – È un insieme di tecniche volte a ristabilire la qualità del movimento intesa come sequenzialità delle operazioni di contrazione e decontrazione dei singoli muscoli (o gruppi muscolari) e l'entità relativa di queste operazioni secondo i criteri di spazialità e temporalità proprie del movimento umano.

Queste tecniche, in verità abbastanza differenti fra loro per il presupposto teorico che le sottende, mirano ad interagire con gli squilibri conseguenti a deficit delle strutture di programmazione centrale del movimento da lesione del SNC.

Tuttavia, alcune di esse, come ad esempio le tecniche di facilitazione neuromuscolare propriocettiva, sono state e sono utilizzate con successo anche nel caso di polineuropatie periferiche in cui la presenza di disturbi della sensibilità profonda può interferire con l'esecuzione di movimenti organizzati finalisticamente.

L'esecuzione di un movimento semplice, ad es. la flessione dell'avambraccio sul braccio, richiede infatti non solo la contrazione volontaria del bicipite brachiale (primo motore), ma anche la contemporanea ed automatica decontrazione del suo antagonista con attivazione dei muscoli della spalla (in maniera da fissare l'omero nella posizione di partenza) e del polso (per garantire l'allineamento rispetto all'avambraccio).

La corretta esecuzione di queste operazioni richiede da un lato che i meccanismi centrali di programmazione siano in grado di garantire la sequenzialità e l'entità delle singole operazioni e dall'altro, che le strutture centrali siano adeguatamente informate per via sensitiva (propriocettiva) e/o sensoriale (visiva) della posizione di partenza dell'avambraccio e delle successive posizioni che esso assume fino al raggiungimento della posizione finale.

Tali meccanismi possono funzionare in maniera scorretta nel soggetto con lesione periferica e quindi richiedere tecniche di facilitazione neuromuscolare affinché egli apprenda ad eseguire il movimento senza incorrere in *pattern* disfunzionali.

Facilitazione neuromuscolare di Kenny. È stata la prima tecnica proposta per il trattamento degli esiti della poliomielite anteriore acuta. Si applica segmentariamente ai singoli distretti muscolari colpiti e consiste nel passaggio graduato da una mobilizzazione passiva ad una mobilizzazione assistita ed infine al movimento autonomo.

Il soggetto apprende ad utilizzare informazioni sensitive (propriocettive e superficiali) e sensoriali (visive) per produrre movimenti semplici evitando di produrre contrazioni indesiderate degli antagonisti ovvero contrazioni scomposte dei muscoli stabilizzatori del segmento prossimale degli arti in movimento.

Lo scopo è evidentemente quello di ottenere, mediante la ripetizione sistematica dell'esercizio, contrazioni volontarie sempre più efficaci evitando nel contempo l'estrinsecazione di pattern motori patologici.

Facilitazione neuromuscolare di Kabat. Un considerevole passo avanti rispetto alla tecnica Kenny è stato realizzato da Kabat, che dopo avere studiato estensivamente i movimenti degli atleti postulò che il movimento della specie umana (o almeno la maggior parte dei movimenti abituali) è organizzato in traiettorie in cui la sequenza delle singole operazioni di contrazione, decontrazione e stabilizzazione è prevista da un programma centrale.

La tecnica ripropone lo stesso approccio Kenny del passaggio da un movimento assistito ad un movimento autonomo efficiente mediante la graduazione delle facilitazioni (stimolazioni visive e propriocettive).

Il movimento richiesto al malato tuttavia non riguarda singoli muscoli o gruppi muscolari agenti su un'unica articolazione, bensì il movimento globale di un arto o di un segmento di esso secondo traiettorie programmate a livello centrale che ripercorrono i movimenti più tipici della specie umana.

Il vantaggio rispetto alla tecnica estremamente selettiva di Kenny è evidente dal momento che la muscolatura degli arti (e quella assiale) viene ad essere stimolata globalmente all'interno di una sinergia funzionale di movimento (prossima a quella normale) con contemporanea inibizione di *pattern* di movimento patologici.

Questo vantaggio si è tradotto in una collaudata efficacia nel trattamento dei deficit di movimento delle polineuropatie e miopatie periferiche mentre è di più

discutibile applicazione ai deficit centrali del movimento in cui il danno è localizzato proprio a livello dei meccanismi di programmazione centrale.

Metodo Bobath. Un importante contributo alle strategie di trattamento fisiochinesiterapico, ed in particolare alla riabilitazione dei deficit motori da lesione del SNC, si deve al lavoro di Bobath. Questa Autrice è partita dalla considerazione che il deficit motorio del paziente emiplegico (spasticità, perdita di forza e di ampiezza del movimento) non costituisca un fenomeno segmentario, confinato cioè ai singoli muscoli o gruppi muscolari, che consegue alla perdita dei relativo motoneurone centrale. Secondo Bobath, infatti, in accordo ai principi neurofisiologici Sherringtoniani, nell'emiplegia la spasticità dipenderebbe da una "liberazione" di attività riflesse a mediazione spinale o troncoencefalica per abolizione del controllo normalmente esercitato dalle strutture cortico-sottocorticali.

Ad es., la distribuzione della spasticità nell'individuo emiplegico (estensoria all'arto inferiore e flessoria a quello superiore) può essere coerentemente ricondotta all'impossibilità di un adeguato controllo sui *pattern* antigravitari mediati dalla via vestibolo-spinale che si innescano in risposta alla stimolazione labirintica da parte delle forze di gravità.

Tali *pattern* prevedono che nella stazione eretta tipica della specie umana gli arti inferiori siano estesi e quelli superiori semiflessi in risposta alla forza di gravità. Gli stessi *pattern* nel soggetto normale possono essere inibiti quando è necessario flettere il ginocchio per salire le scale o stendere il braccio verso l'alto per indicare un libro sullo scaffale, ma questa possibilità è abolita nell'emiplegico per il danno delle strutture cortico-sottocorticali.

Un secondo elemento della fisiopatologia del deficit motorio dell'emiplegico è stato individuato da Bobath nella perdita delle reazioni posturali di preparazione al movimento (reazioni di raddrizzamento, reazioni di equilibrio) conseguente al danno dei circuiti cortico-sottocorticali.

In altre parole, nell'emiplegico sono stati colpiti quei meccanismi centrali che garantiscono la preparazione al movimento in termini d'aggiustamento posturale per quello che sarà l'assetto finale della muscolatura assiale rispetto al movimento dell'arto.

L'ipotesi terapeutica di Bobath prevede un trattamento riabilitativo che consista da una parte nella stimolazione di reazioni posturali preparatorie (appropriate al movimento volontario richiesto) e dall'altra, nell'inibizione di pattern motori indesiderati.

Per ottenere ciò, il terapista agisce manipolando segmenti corporei in maniera da far acquisire al malato strategie efficienti nell'inibire i riflessi patologici ed attivare le posture corrette. Come si può osservare, il principio della tecnica Bobath non è molto differente da quello delle sequenze motorie di Kabat che, allo stesso modo, si propone di stimolare *pattern* motori normali (ivi inclusi tutti gli aggiustamenti posturali necessari) ed inibire movimenti riflessi parassiti.

Si deve tuttavia a Bobath l'aver elaborato una teoria coerente secondo cui è possibile articolare da un lato la valutazione del deficit e dall'altro l'impostazione dell'esercizio.

Circa il primo punto infatti, sono previsti test analitici per mettere in evidenza non solo la persistenza di movimenti volontari ma anche la comparsa di posture anormali in relazione a movimenti passivi o la presenza di reazioni di aggiustamento e di equilibrio.

Circa il secondo punto, l'esercizio prevede il recupero di posture che inibiscono la comparsa di riflessi patologici mediante una stimolazione riflessa via via decrescente, fino a sviluppare nel soggetto la capacità pratica di inibirli attraverso l'attuazione di assetti posturali facilitanti il movimento del segmento distale dell'arto.

Infine, si deve a Bobath l'aver programmato gli esercizi in situazioni molto vicine a quelle della vita quotidiana (letto, a tavola, palestra). Quest'ultima particolarità differenzia ulteriormente la tecnica Bobath da quella Kabat (anch'essa basata sul principio di una stimolazione propriocettiva via via decrescente) in quanto nel caso dell'esercizio di Kabat le "catene cinetiche" vengono ripetute dal terapista al di fuori di qualsiasi contesto finalizzato. La validità del metodo Bobath è stata dimostrata in numerosi studi (trattati vs non-trattati) che evidenziato nei soggetti trattati un miglior *outcome* in termini di punteggio alle scale di motricità e di minor degenza ospedaliera.

Metodo Salvini-Perfetti. Negli ultimi anni in Italia si è assistito alla crescente diffusione di questo metodo, denominato "controllo sequenziale progressivo", che parte dal presupposto che a causa della lesione il soggetto abbia perduto la capacità di estrarre dall'ambiente informazioni utili a guidare le sue condotte motorie secondo criteri efficienti di spazialità, temporalità ed intensità.

La paresi, ed i fenomeni tipici che la contraddistinguono, ne sarebbero la principale conseguenza: la reattività abnorme allo stiramento, l'irradiazione patologica della contrazione agli antagonisti, il deficit di reclutamento di unità motorie ed infine le attività riflesse troncoencefaliche e midollari.

Il terapista non dovrebbe quindi stimolare propriocettivamente il soggetto affinché riguadagni il controllo di posture facilitanti, ma guidarlo ad estrarre informazioni sensitive dall'ambiente, che gli permettano un adeguato controllo sulle sue traiettorie di movimento.

A questo scopo, deve costruire dei sussidi (oggetti, pedane ecc.) che possano costituire sia traiettorie di movimento, sia fonti di informazioni sensitive.

A partire da questa interazione (ad es., mano a contatto con l'oggetto, piede a contatto con la pedana) il soggetto apprende nuove strategie di controllo dei singoli movimenti.

Il metodo, di non facile attuazione, ha conosciuto una notevole diffusione in ambito nazionale, anche se la sua efficacia non è ancora stata dimostrata sperimentalmente. Da un punto di vista teorico, esso presenta sostanziali vantaggi rispetto al metodo Bobath in quanto permette un maggior coinvolgimento di funzioni cognitive residue del paziente (attenzione, memoria, capacità d'apprendimento).

Data la rilevanza di queste componenti nel recupero funzionale (vedi oltre) il metodo del "controllo sequenziale progressivo" sembra costituire un sostanziale passo in avanti nel trattamento del malato con paresi centrali. Tuttavia, al momento non sono disponibili studi che permettano di confrontare tra loro le due tecniche e verificare l'efficacia relativa (costi/benefici) dei due approcci in funzione della gravità del deficit funzionale.

Terapia *"Constraint Induced Movement"*. È un'ulteriore tecnica descritta da Taub et al. (1993) che riscuote recentemente molti consensi. È indicata per i soggetti che in fase di cronicizzazione presentano ancora una considerevole disabilità dell'arto superiore pur in presenza di movimenti residui (estensione delle articolazioni metacarpofalangee di almeno 10° e dell'articolazione del polso di 20°).

Consiste nel bloccare volontariamente l'attività dell'arto superiore ipsilesionale in maniera tale che il soggetto interagisca con oggetti solo con l'arto paretico. Dopo una relativamente breve applicazione della metodica per più ore al giorno egli presenta un miglioramento notevole in test analitici di *impairment* e di disabilità motoria per l'arto superiore. Tali dati sono stati confermati in numerosi centri a testimonianza che l'effetto del trattamento è particolarmente robusto.

L'interesse della tecnica è costituito elementi importanti sul piano pratico e per lo sviluppo di approcci razionali alla riabilitazione neuromotoria. Innanzitutto è dedicata esplicitamente ad un deficit che viene considerato abitualmente un sintomo residuo poco trattabile.

Inoltre, vengono fissati criteri che definiscono clinicamente a priori i candidati al trattamento, permettendo di evitare inutili illusioni, ed è facilmente ipotizzabile che tali requisiti possano essere ulteriormente definiti sul piano neurofisiologico mediante TMS.

Infine, recenti dati fMRI hanno dimostrato i correlati neurofisiologici del miglioramento ottenuto, sotto forma di allargamento dell'area di rappresentazione corticale della mano in soggetti con lesione sottocorticale.

Questi dati, unitamente all'attuazione pratica della tecnica (bloccare la mano ipsilesionale), sembrano indicare che il miglioramento osservabile non può essere attribuito ad una sostituzione funzionale vicariante da parte dell'emisfero sano, poiché è proprio l'inibizione di quest'ultimo a comportare il miglioramento (v. Fig. 2).

La raccolta di ulteriori conferme molto probabilmente aprirà una nuova strada per la concettualizzazione in termini neurofisiologici dell'esercizio fisiochinesiterapico e per i suoi ulteriori sviluppi.

Tecniche urologiche

Per vescica neurologica s'intende una condizione in cui, a causa di una lesione di strutture del SNC e/o SNP, il controllo dello stato di contrazione della muscolatura vescicale è ridotto. Schematicamente, la vescica è un organo cavo ed elastico deputato al contenied espulsione periodica volontaria di urina, regolati dai due sistemi muscolari ad azione opposta cui è formata la sua parete contrattile:

- il detrusore, la cui contrazione garantisce lo svuotamento vescicale;
- gli sfinteri, liscio involontario e striato volontario, che garantiscono con il loro stato di contrazione il contenimento dell'urina in vescica.

Il parasimpatico sacrale, attivato dai barocettori della parete vescicale, determina la contrazione del detrusore ed il rilasciamento dello sfintere interno quale risposta riflessa coordinata volta ad espellere l'urina.

Il simpatico lombare, al contrario, svolge un'attività di contenimento attraverso l'inibizione del detrusore e la contrazione dello sfintere vescicale interno.

L'attività di questi due sistemi, che nella maggior parte dei mammiferi e nei bambini al di sotto dei 2-3 anni è essenzialmente riflessa, nell'adulto umano normale è sotto il controllo di strutture corticali.

Tale controllo si esplica essenzialmente nell'elevare la soglia di attivazione dell'arco riflesso parasimpatico allorché il soggetto avverte sensazione di pienezza vescicale (contenimento), ovvero nell'abbassarla, aumentando contemporaneamente la pressione intraaddominale e rilasciando lo sfintere esterno, allorché il soggetto voglia urinare volontariamente.

In ambito neurologico esistono sostanzialmente due differenti tipi di alterazioni funzionali della minzione, che si esprimono con crescenti livelli di gravità.

Lesioni dell'arco riflesso parasimpatico sacrale – Le lesioni dei centri parasimpatici sacrali o delle rispettive vie afferenti ed efferenti comportano un'interruzione dell'arco riflesso e determinano una paresi vescicale "flaccida".

In questo caso la vescica è sovradistesa con contenuto aumentato.

Nelle forme più lievi (es. neuropatia diabetica) si assiste ad una difficoltà nell'iniziare la minzione e nel sostenerla fino allo svuotamento completo dell'organo con il risultato di minzioni frequenti determinate dal consistente residuo vescicale post-minzionale.

Nei casi più gravi la contrazione volontaria e riflessa della vescica sono abolite e minime contrazioni della parete, determinate dall'attività dei plessi nervosi intramurali *(vescica autonoma)*, permettono solo un gocciolamento di piccole quantità di urina (*iscuria paradossa*) senza consentire uno svuotamento efficace e completo. Ne consegue ristagno urinario e facilità di infezioni. Una situazione analoga, ma transitoria si può verificare in relazione ad eventi acuti del SNC al disopra del segmento midollare sacrale (shock midollare, ictus).

Lesioni midollari soprasacrali – Nelle lesioni croniche del midollo spinale al di sopra dei segmenti sacrali, l'arco riflesso parasimpatico è privo del controllo fisiologico da parte dei centri sovraspinali.

In queste circostanze, la minzione assume un carattere "automatico", poiché il riempimento vescicale è sufficiente ad attivare l'arco riflesso parasimpatico e provocare di conseguenza la contrazione del detrusore e l'espulsione di urina.

L'espulsione non è volontaria (almeno nei casi più gravi) ed avviene per piccoli volumi d'urina data l'incapacità del soggetto ad abbassare la soglia di attivazione dell'arco riflesso parasimpatico per sostenere lo svuotamento completo.

Per di più la minzione sarà incompleta per la mancanza di un torchio addominale attivo che la sostenga.

Il conseguente ristagno d'urina, oltre ad aumentare la frequenza della minzione automatica, comporta anche un alto rischio di calcolosi ed infezioni vescicali, che a loro volta producono sclerosi della parete ed ulteriore diminuzione della capacità dell'organo a trattenere quantità ottimali di urina.

Per descrizioni più dettagliate delle disfunzioni vescicali si rinvia il lettore al 1° Vol, Cap. 23 Sindromi midollari e al 2° Vol., Cap. 46 Malattie del sistema nervoso autonomo o disautonomie. Qui basta ricordare che la diagnosi della qualità del disturbo e soprattutto una valutazione delle residue capacità funzionali della vescica neurologica può essere condotta mediante la cisto-tonometria, che studia l'andamento relativo dei due parametri principali della funzionalità vescicale: la pressione endocavitaria ed il volume d'urina contenuto in vescica, che presenta pattern diversi in funzione delle strutture colpite.

Il trattamento dei vari tipi di vescica neurologica è basato essenzialmente sull'uso razionale del cateterismo vescicale (continuo e/o intermittente) volto a ripristinare un corretto rapporto tra i due parametri di funzionamento dell'organo. Un secondo intervento è costituito dall'allenamento del malato ad aiutare la minzione con il torchio addominale ovvero innescarla mediante stimolazione cutanea sovrapubica o anale.

Sono state più volte proposte tecniche chirurgiche "risolutive" delle disfunzioni vescicali su base neurologica (miotomie sfinteriche, impianto di elettrostimolatori). Tuttavia nessuno di questi tentativi ha prodotto risultati qualitativi soddisfacenti allorché le tecniche sono state applicate estensivamente.

La vescica neurologica flaccida, nelle forme più lievi (polineuropatia diabetica), richiede che il malato venga allenato ad utilizzare al massimo il torchio addominale nel momento in cui lo stimolo ad urinare diventa più consistente. Il malato apprenderà ad accoppiare ad una profonda e prolungata inspirazione una stimolazione cutanea sovrapubica. Nelle forme più gravi (tumori e traumi del cono e dell'epicono), dato il consistente residuo vescicale, sarà opportuno procedere a cateterismo periodico o continuo.

La vescica flaccida da shock midollare (lesioni spinali al di sopra del segmento sacrale) tende ad evolvere nell'arco di alcune settimane o mesi in vescica automatica. In questo caso, passata la fase in cui è necessario praticare cateterismo continuo, il primo obiettivo è quello di garantire un adeguato volume endocavitario ed una adeguata elasticità della parete.

La vescica automatica, infatti, presenta quasi sempre un certo grado di sclerosi della parete per la presenza di calcolosi o infezioni croniche. Per prevenire queste complicanze si utilizzerà, nelle fasi di risoluzione dello shock midollare, un cateterismo intermittente pluriquotidiano la cui frequenza sarà in rapporto con l'ipotetico volume urinario nelle 24 ore, ovvero, più analiticamente, con i dati dell'esame cisto-tonometrico.

Ciò permette da un lato di impedire fenomeni di sovradistensione vescicale, fonte di pericolose e sgradevoli reazioni neurovegetative, dall'altro che si determini residuo vescicale, fonte di infezioni, e sclerosi della parete.

In una fase successiva, in relazione naturalmente a residui di sensibilità e motilità del malato, sarà possibile tentare di eliminare del tutto il catetere allenando il malato ad eseguire manovra di torchio addominale e stimolazione sovrapubica per recuperare il massimo di volontarietà nella minzione. Tali trattamenti possono accompagnarsi a trattamenti farmacologici (propantelina).

Riabilitazione neurocognitiva

In relazione alla domanda di reinserimento sociale e lavorativo del malato cerebroleso ed in relazione

alla dimostrazione dell'efficacia di terapie riabilitative per l'afasia, si è assistito negli ultimi anni ad una vera e propria esplosione della ricerca sul campo della riabilitazione dei deficit neuropsicologici, che possono risultare ancora più invalidanti della stessa disabilità motoria. Questa ricerca clinica si è accompagnata alla migliore definizione semeiologica e fisiopatologica del deficit oggetto del trattamento (eminattenzione, afasia, dislessia, discalculia, sindrome disesecutiva) il che ha permesso di elaborare ipotesi terapeutiche più definite e tecniche più appropriate di cui verranno descritti sommariamente i principi.

Afasia

È il disturbo che ha ricevuto maggior attenzione e per cui sono state allestite tecniche di dimostrata efficacia. La tecnica più diffusa è certamente quella denominata "stimolazione del linguaggio". Il presupposto di quest'approccio è che la produzione (o la comprensione) di un certo comportamento verbale non è nel soggetto afasico un fenomeno tutto o nulla ma dipende in gran parte dal contesto comunicativo.

Stimolazione del linguaggio – Compito del terapista è fornire le stimolazioni e le facilitazioni necessarie ad ottenere il comportamento e rinforzarne la produzione mediante *feedback* appropriati.

In un secondo momento, stimolazioni e facilitazioni vengono progressivamente eliminati in maniera tale da ottenere che il comportamento sia prodotto autonomamente dal soggetto in modo sempre più intenzionale.

Il trattamento si svolge sui differenti livelli (parole singole, frasi, discorso) e sui differenti versanti del linguaggio (comprensione e produzione rispettivamente orale e scritta). L'efficacia di questo approccio è stata dimostrata in numerosi studi caso/controllo, condotti attorno gli anni '80 in più paesi occidentali (Italia, Canada, Stati Uniti, Germania), facendo uso di metodi standardizzati di valutazione di *impairment* linguistico (valutazione dei sintomi in compiti di comprensione e produzione verbale mediante "batterie" per l'afasia).

Secondo tale approccio, un trattamento riabilitativo per essere efficace deve consistere in almeno *5 sedute settimanali per 6 mesi* e le possibilità di recupero funzionale sono proporzionali alla gravità del quadro clinico iniziale, all'età, al sesso ed al livello di scolarizzazione del soggetto.

Stimolazione delle abilità comunicative – Un approccio sostanzialmente differente è stato proposto dalla scuola ad orientamento pragmatico/funzionale, che parte dal presupposto che il soggetto afasico ha ancora possibilità di produrre atti comunicativi significativi in situazione di interazione comunicativa naturale, indipendentemente dalle residue abilità linguistiche.

Tale dissociazione è imputabile al fatto che le abilità pragmatico-comunicative si presentano in questi soggetti meglio preservate delle competenze fonologiche e sintattico-lessicali. Scopo della terapia è di ottenere che il malato attualizzi nei suoi comportamenti strategie comunicative alternative alla semplice produzione di nomi e frasi come gesti, intonazione della voce, espressioni facciali, scrittura ed anche disegno.

Questi trattamenti (*Promoting Aphasic's Comunicative Effectiveness*, stimolazione alla conversazione ed altri trattamenti funzionali), si sono mostrati efficaci nel modificare significativamente i punteggi su scale di disabilità comunicativa (ad es. *CADL, Communicative Abilities in Daily Life*) di malati che non presentavano miglioramenti sul piano del linguaggio (scale di *impairment*).

I trattamenti d'ordine pragmatico/funzionale trovano indicazione particolarmente nelle afasie più gravi e in quei casi in cui non è possibile ottenere miglioramenti significativi anche dopo prolungati trattamenti di stimolazione del linguaggio.

Stimolazione cognitiva mirata – Un terzo approccio è costituito dai recenti contributi della scuola ad orientamento cognitivo. Questa scuola postula che ogni funzione cognitiva è organizzata modularmente in componenti discreti.

Un deficit neuropsicologico può essere descritto come il risultato del cattivo funzionamento di uno o più componenti del sistema. Ne consegue che una terapia deve essere centrata specificamente sul profilo funzionale relativo al particolare componente danneggiato.

Questi modelli di trattamento sono stati usati con successo in terapie per disturbi di lettura, scrittura e denominazione e calcolo in casi singoli e per alcuni di essi è stata anche data dimostrazione di generalizzazione a gruppi di casi non selezionati (Carlomagno et al., 2001).

Conversazione agevolata – Un ulteriore filone della ricerca in tema di riabilitazione del soggetto con deficit afasici è recentemente venuto dall'applicazione dei modelli di intervento cosiddetti "conversazionali", ad esempio la *Supported Conversation* di Kagan.

Questi modelli partono dall'osservazione che la conversazione è sostanzialmente regolata da un principio di cooperazione nell'ambito della quale i partecipanti collaborano attivamente allo scambio di informazioni, intenzioni e stati d'animo. Scopo dell'intervento è quello che, seguendo indicazioni del logopedista, il partner comunicativo abituale del malato ottimizzi il suo comportamento d'interazione conversazionale nei suoi confronti allo scopo di facilitarne i tentativi di comunicazione.

Tale strategia terapeutica è stata dimostrata efficace da dati ottenuti in studi controllati e si caratte-

rizza per il suo notevole valore ecologico. La terapia infatti investe direttamente aspetti della qualità della vita del soggetto ed intende modificare i suoi livelli di partecipazione nell'ambito del contesto sociale di appartenenza.

Eminattenzione spaziale

Un particolare interesse negli ultimi anni è stato rivolto ai disturbi di eminattenzione spaziale ed in particolare al *neglect*, sindrome neuropsicologica conseguente prevalentemente a lesione emisferica destra e caratterizzata da scarsa iniziativa motoria nell'emispazio di sinistra, eminattenzione personale e peripersonale e spesso grave anosognosia.

Tale interesse è indubbiamente legato al fatto che la presenza di questo disturbo fa sì che i malati mostrano una disabilità più marcata di quello che il loro deficit motorio lascerebbe prevedere ed uno scarso profitto a trattamenti di ordine fisiochinesiterapico.

Recentemente numerose tecniche sono state messe a punto per ovviare al deficit. Alcuni studi hanno mostrato l'efficacia dell'allenamento (*scanning* oculare, verbalizzazione del deficit) nel diminuire l'entità del deficit ma scarsa possibilità di migliorare le prestazioni del soggetto nelle attività della vita quotidiana ed i suoi livelli di profitto del trattamento neuromotorio.

Ciò ha comportato la messa a punto di nuove strategie terapeutiche tra cui quella più promettente, anche se gli studi controllati sono pochi, consiste nell'applicazione di prismi ottici.

Rieducazione mediante prismi ottici – La loro applicazione serve a spostare l'immagine virtuale di un obiettivo da raggiungere manualmente di alcuni gradi a destra rispetto alla posizione reale. Il movimento di correzione prodotto dal soggetto porterebbe ad una ricalibrazione delle sue coordinate spaziali con riduzione dei fenomeni di *neglect* personale e peripersonale.

Non esistono tuttavia al momento studi controllati degli effetti di questo trattamento sulla componente anosognosica della sindrome né studi controllati se tale trattamento influenza positivamente la risposta alla fisiochinesiterapia.

Amnesia post-traumatica

Estremamente complesso si presenta il problema della terapia del deficit amnesico/disesecutivo dei soggetti con esiti di trauma cranico, causato dal frequente interessamento dei circuiti fronto-basali con risparmio relativo delle porzioni posteriori del mantello corticale.

Si tenga presente che tale deficit è predittivo delle possibilità di reinserimento sociale e lavorativo di questa categoria di persone. Infatti, dato l'estremo polimorfismo della sindrome (frequente coesistenza di disturbi rilevanti della coscienza di malattia e di anomalie comportamentali e motorie), gli studi disponibili sono generalmente limitati all'osservazione della risposta a trattamenti mirati di piccoli gruppi in fase di stabilizzazione clinica (per ovviare alla difficoltà ad organizzare gruppi di controllo adeguati).

Esistono tuttavia dimostrazioni dell'efficacia di alcuni di questi approcci (es., mnemotecniche, protesi cognitive a supporto della memoria) nonché dell'efficacia di tecniche di condizionamento comportamentale quando è possibile applicarle in fase precoce.

PATOLOGIE NEUROLOGICHE E RELATIVI CRITERI DI TRATTAMENTO

Polineuropatie e miopatie ad evoluzione benigna

Il deficit funzionale principale derivante da queste affezioni, paresi o paralisi muscolare e disturbi sensitivi e sfinterici associati, è direttamente proporzionale alla gravità della malattia in fase acuta.

Nei casi più gravi questa può richiedere assistenza per le funzioni vitali, respirazione (respirazione assistita, tracheostomia), nutrizione (nutrizione per gastrostomia) e supporto per realizzare evacuazione vescicale ed enterica (cateterismo e clisteri evacuativi).

In questi casi è ovviamente raccomandato o necessario in fase acuta e subacuta il riposo a letto. Questo tuttavia pone il rischio di fenomeni compressivi sui nervi che si sommano al danno prodotto dall'affezione, di un'insorgenza di piaghe da decubito e di incipienti retrazioni tendinee.

Com'è noto, il muscolo presenta fisiologicamente una tendenza all'accorciamento della componente connettivale, e l'immobilità rende la tendenza alla retrazione tendinea tanto più marcata quanto più il muscolo (ad es., il tricipite surale) ha un antagonista fisiologicamente più debole (tibiale anteriore).

Gli squilibri di forze tra gruppi muscolari antagonisti costituiscono il presupposto di modificazioni della struttura delle articolazioni coinvolte dalla paresi con conseguenti fenomeni artrosici secondari e limitazione funzionale. Si accompagnano all'immobilità dolori da spasmo muscolare ed edema dei tessuti molli. Un ulteriore elemento fisiopatologicamente rilevante per la ripresa funzionale è costituito dall'atrofia da denervazione delle fibre muscolari.

Nella fase acuta, le tecniche riabilitative mirano non solo a mantenere le funzioni vitali, ma anche a correggere gli effetti dell'immobilità e ridurre il dolore da contrattura muscolare. In questa fase infatti sono raccomandati un accurato posizionamento e la continua mobilizzazione passiva o semiassistita delle articolazioni per la prevenzione dei fenomeni distrofici

della cute e per la prevenzione delle retrazioni tendinee alle grandi e piccole articolazioni.

Il posizionamento è teso a mantenere l'angolatura fisiologica delle singole articolazioni, ad es.: 90° per la caviglia, 180° per il ginocchio ed il gomito; e l'allineamento assiale della colonna. Nelle lesioni selettive di nervi o dei plessi il posizionamento può essere effettuato con protesi particolari che mantengano l'allineamento corretto delle singole articolazioni.

La mobilizzazione è controindicata in presenza di dolore da contrattura muscolare. Il trattamento del dolore da contrattura muscolare va praticato mediante applicazione di calore (36-40 °C) localmente tramite impacchi caldo-umidi o bagni termostatati.

Ulteriore intervento efficace è costituito dalla massoterapia superficiale e profonda, che migliorando le condizioni di circolo locale favorisce la riduzione degli spasmi muscolari nonché il mantenimento del trofismo della cute. Sono inoltre disponibili tecniche che prevedono l'applicazione di ultrasuoni continui o impulsivi (onde d'urto) e, di radiazioni laser infrarosse.

Un momento delicato della fase acuta è costituito dal controllo della deglutizione particolarmente per quei pazienti che non sono trattati con gastrostomia pur in presenza di deficit di nervi cranici.

Difficoltà anche limitate nel deglutire possono esporre il malato, unitamente alla condizione di ipomobilità, al rischio di broncopolmoniti *ab ingestis*. Sono indicati in questo caso il monitoraggio clinico e/o strumentale della motilità orofaringea ed intervento logopedico specifico. I familiari inoltre devono essere istruiti sulla presenza del rischio e su come evitarlo.

Nella fase di iniziale ripresa funzionale, il trattamento con posizionamento deve essere continuato sia nelle fasi di riposo in decubito supino sia anche, con tutori meccanici protettivi, nel passaggio alla posizione seduta. Va inoltre continuata la mobilizzazione attiva o assistita delle articolazioni a rischio di deformità e la possibilità di calcificazioni patologiche periarticolari. In questa fase, infatti, lo squilibrio tra gruppi muscolari può essere più evidente e facilitare retrazioni tendinee e deformità articolari.

Particolare attenzione va rivolta in questa fase alla capacità respiratoria del malato. L'uso prolungato della respirazione assistita infatti può infatti esporre quest'ultimo a deficit respiratorio nel momento in cui si sospende questo trattamento.

Tali difficoltà respiratorie vanno trattate con un passaggio graduale dalla respirazione assistita a quella fisiologica istruendo il malato ad usare sistematicamente le sue possibilità di realizzare un maggior volume respiratorio con l'aiuto della muscolatura addominale.

Nella fase di ripresa trova indicazione la fisiochinesiterapia. Questa consta, fondamentalmente, di due tipi di trattamenti:

1. rinforzo della potenza e della resistenza muscolare (aumento di volume della massa contrattile);
2. ripresa qualitativa del movimento (aumento del controllo su schemi motori evitando fenomeni indesiderati quali contrazione degli antagonisti e mancata stabilizzazione della muscolatura prossimale, etc.).

A questo scopo sono particolarmente indicate le tecniche di facilitazione neuromuscolare propriocettiva, dal momento che esse prevedono una graduazione dell'attività fino al trasferimento dei risultati ottenuti nell'attività della vita quotidiana. Per i malati che hanno ricevuto respirazione assistita sono indicati esercizi di potenziamento della respirazione addomino-diaframmatica. Infine, limitatamente a deficit molto selettivi da lesione di singoli tronchi nervosi o di plessi, trova applicazione l'elettrostimolazione dei muscoli per prevenire l'atrofia da denervazione.

Nella fase di paresi residua sono ancora indicate la mobilizzazione attiva e/o semiassistita per il mantenimento del trofismo di muscoli e della normale escursione articolare, ed i tutori meccanici con le limitazioni sopradette. Una particolare attenzione andrà posta nel ricercare tutori, anche elastici, che consentono il massimo di mobilità, compatibilmente con un corretto posizionamento, allo scopo di consentire il massimo dell'autonomia funzionale.

Interventi correttivi sui tendini (tenodesi, trasposizione, accorciamento) andranno valutati caso per caso, sulla base del criterio costi/benefici, tenendo presente comunque che richiedono una intensiva stimolazione fisiochinesiterapica post-operatoria.

Neuropatie e miopatie ad evoluzione progressiva

Per queste affezioni valgono le stesse considerazioni svolte nel paragrafo precedente a proposito delle retrazioni muscolo-tendinee e delle deformità articolari, da preventivare già al momento della diagnosi anche se non sono ancora clinicamente evidenti.

Sono pertanto convenzionalmente consigliati esercizi di mobilizzazione passiva, semiassistita ed attiva, tesi più a mantenere il livello di funzionalità esistente (trofismo muscolare, escursione articolare) che a migliorarlo.

Tuttavia, recenti evidenze dimostrerebbero che esercizi isometrici concentrici ben controllati possono aumentare la potenza muscolare favorendo l'eliminazione delle miofibre irreparabilmente compromesse ormai inutili, stimolando la rigenerazione di nuove miofibre e potenziando il trofismo e la forza di quelle non ancora compromesse.

I tutori meccanici possono essere utilizzati con il criterio di protezione dell'allineamento naturale ma si tenga presente che alcune deformità hanno carattere funzionale "compensatorio" di altre limitazioni articolari e non vanno corrette. Ad esempio, l'iperlordosi lombare nella distrofia di Duchenne garantisce la possibilità di postura eretta rispetto alla flessione di anca e ginocchio e l'iperestensione del piede.

In talune affezioni sono state sperimentate con successo tenotomie multiple per ridurre deformità articolari e mantenere un certo livello di funzionalità, ma esse sono da valutarsi con prudenza.

Analoga considerazione va fatta per interventi sulle deformità della colonna responsabili della diminuzione della capacità respiratoria, ad esempio le gravi cifoscoliosi in corso di distrofia dei cingoli.

Per proteggere le funzioni vitali sono raccomandati esercizi che favoriscono il potenziamento del volume respiratorio, e soprattutto nelle patologie che vanno incontro a fenomeni disfagici (ictus cerebrovascolare, sclerosi laterale amiotrofica, etc.) un monitoraggio continuo delle capacità di deglutizione per intervenire immediatamente con eventuali interventi logopedici specifici, per evitare o ritardare al massimo l'alimentazione per via gastrostomica.

Tetraplegia e paraplegia da lesione midollare

Sono generalmente causate da lesioni traumatiche vertebro-midollari ed in minor misura da mieliti trasverse o neoplasie. Il quadro clinico, le complicanze e l'evoluzione del deficit funzionale cambiano a seconda della sede, della qualità e della gravità della lesione.

Fase acuta – Complicanza temibile ed immediata delle lesioni cervicali e cervico-dorsali è costituita dalle difficoltà respiratorie conseguenti a lesione delle radici del n. frenico o dell'innervazione della muscolatura respiratoria in genere. La ridotta ventilazione può complicarsi ulteriormente con fenomeni atelettasici e/o broncopneumonici.

Nella fase acuta di shock midollare sono particolarmente rilevanti, oltre gli ovvi segni di tetra-paraplegia flaccida e di anestesia sottolesionale, numerosi segni disautonomici quali la ritenzione urinaria e fecale, i disturbi circolatori nel distretto sottolesionale con vasodilatazione cutanea ed addominale ed i disturbi della termoregolazione (sudorazione e piloerezione).

Questi fenomeni costituiscono la base per le complicanze più rapide ad instaurarsi, quali decubiti, disturbi della regolazione della pressione arteriosa, che oscilla continuamente tra l'ipotensione conseguente al ristagno cutaneo e viscerale e crisi ipertensive provocate da sovradistensione vescicale, gastrica o rettale (legate a loro volta alla condizione di disautonomia), ed infine insorgenza di fenomeni di flebotrombosi da stasi agli arti o viscerale.

Fase subacuta – Coincide con un lento ripristino delle funzioni respiratorie e viscerali, con una ripresa parziale delle attività riflesse degli sfinteri ed una comparsa di un tipico quadro piramidale sottolesionale con persistenza di paresi flaccida sospesa a livello della lesione.

Il passaggio a questa fase è tanto più veloce quanto meno devastante è stata la lesione midollare e ciò ha importanza prognostica ai fini dell'evoluzione della sintomatologia. Si rendono tuttavia già evidenti in questa fase le complicanze ossee ed articolari dovute all'immobilità. Esse consistono in osteoporosi da disuso e para-osteoartropatie (calcificazioni patologiche periarticolari).

Fase cronica – È spesso caratterizzata dalla persistenza cronica di complicanze quali i decubiti, le deformità scheletriche, la spasticità e le contratture muscolari, la patologia sfinterica (vescica automatica o flaccida) e le sue complicanze cistopielitiche, e le sindromi algogene.

Il trattamento del malato in fase acuta deve essere affidato ad unità ospedaliere multidisciplinari, le cosiddette *Unità Spinali*. In questa fase, infatti, il malato richiede un monitoraggio intensivo delle funzioni vitali (condizioni cardiocircolatorie e respiratorie) e neurochirurgico/ortopedico (per la lesione traumatica). Il trattamento riabilitativo prevede l'assistenza per le funzioni sfinteriche e la prevenzione immediata di decubiti e deformità osteoarticolari mediante uso di speciali letti per traumatizzati ed un'accurata mobilizzazione passiva.

Nella fase di stabilizzazione clinica il trattamento viene proseguito con particolare riguardo al trattamento della disfunzione sfinterica e delle sue complicanze. Nelle lesioni al di sopra dei metameri sacrali si assiste alla evoluzione verso la cosiddetta "vescica automatica": allorché la distensione vescicale raggiunge un certo livello si determina una risposta riflessa parasimpatica che rilascia lo sfintere e contrae il detrusore. Il trattamento (cateterismo intermittente) è rivolto a mantenere una sufficiente elasticità e capacità vescicale (circa 400 mL) ed a prevenire calcolosi ed infezioni da ristagno che potrebbero determinare sclerosi parietale.

In una fase successiva, il malato viene istruito a provocare la minzione mediante autostimolazioni cutanee che, unitamente al torchio addominale, favoriscono l'innesco dell'arco riflesso ed uno svuotamento completo.

Nelle lesioni sacrali la vescica diventa "autonoma" o flaccida per la distruzione del centro parasimpatico. In questo caso, la vescica è sovradistesa e lo svuotamento avviene in maniera parziale perché la contrazione è affidata solo ai plessi nervosi intramurali.

Il malato viene allenato a produrre con tutta la muscolatura disponibile un torchio addominale efficiente al momento della minzione. In entrambi i casi è di primaria importanza proteggere quanto più possibile la vescica da infezioni mediante cateterismo intermittente ed antibio-chemioterapia.

In questa fase è opportuno iniziare anche un trattamento fisiochinesiterapico con mobilizzazione passiva, semiassistita ed attiva, teso a sfruttare tutte le possibilità residue della muscolatura colpita ed a ridurre quanto più possibile l'ipertono ed i movimenti riflessi indesiderati, come ad es. il riflesso di triplice flessione o il riflesso di appoggio plantare.

Questi riflessi, infatti, dati i tempi di insorgenza sono più da considerarsi il risultato della riorganizzazione neurofisiologica post-lesionale (neuroplasticità) che un semplice fenomeno di "liberazione" dell'attività dei metameri sottolesionali ed entro certi limiti la loro entità può essere modificata mediante opportuni programmi di trattamento fisiochinesiterapico.

Analoga attenzione va posta a trattamenti per rinforzare la muscolatura non coinvolta dalla lesione.

Quest'ultimo punto è di notevole importanza in quanto il trattamento fisiochinesiterapico verrà continuato nella fase di stato tenendo presente l'obiettivo dell'autonomia del malato nelle attività di trasferimento (passaggio dal letto alla sedia a rotelle, deambulazione con bastoni, etc.) che richiede l'uso della muscolatura assiale e dell'arto superiore. È infine importante che egli cominci a far uso degli ausili tecnici che di volta in volta si rendono necessari in proporzione al deficit motorio (sedia a rotelle, bastoni, tutori per gli arti).

Nella terza fase il trattamento serve ad aiutare il soggetto a recuperare la propria autonomia nella vita quotidiana. Rimane comunque un consistente rischio di complicanze vescicali ed osteoarticolari, che possono richiedere ulteriori interventi medici o chirurgici e la continuazione di trattamenti fisiochinesiterapici, urologici ed antidolore.

Emiplegia da lesione sovraspinale

L'emiplegia e l'emiparesi con i loro molteplici livelli di gravità costituiscono le situazioni che più frequentemente richiedono trattamento riabilitativo.

Solo il 70% dei soggetti colpiti da ictus cerebrovascolare è in grado di recuperare la deambulazione autonoma e meno del 60% un uso efficiente dell'arto superiore. Inoltre, nella maggior parte dei casi (95%) il recupero dal deficit motorio si esaurisce entro tre mesi.

Sull'entità di questo problema incidono prognosticamente in maniera negativa l'età avanzata del soggetto, la comorbidità, la persistenza di incontinenza urinaria e la presenza di deterioramento cognitivo, in particolare il deficit attenzionale e la coscienza di malattia.

Il deficit della motilità volontaria e la spasticità che contraddistinguono l'emiparesi richiedono trattamento fisioterapico immediato, data la frequente presenza di complicanze osteoarticolari e viscerali e la coesistenza di deficit sensitivi, emianoptici o delle funzioni cognitive, a seconda delle aree cerebrali colpite, che possono interferire direttamente con la ripresa funzionale motoria, specie l'emi-inattenzione ed i disturbi prassici.

Nelle prime settimane dopo l'insorgenza della sintomatologia si assiste generalmente ad una ripresa del movimento che evolve parallelamente all'instaurarsi dell'ipertono spastico. Il movimento, particolarmente nelle forme di emiparesi marcata, è costituito prevalentemente da *pattern* motori rudimentali e poco efficienti (sinergie patologiche rispettivamente di flessione all'arto superiore e di estensione all'arto inferiore), che s'accompagnano ad un'estrema povertà di reazioni posturali e sono legati all'attività non più controllata dei riflessi tonici a partenza labirintica e cervicale.

La persistenza di una emiplegia flaccida per oltre 3 mesi costituisce un segno prognostico sfavorevole.

Nelle emiparesi non gravi si assiste invece ad una ripresa più veloce, e dopo 3 mesi permangono un certo deficit di forza con una discreta imprecisione dei movimenti distali. Naturalmente sono possibili numerose gamme intermedie con un'evoluzione della durata di circa un anno contraddistinta da persistenza dell'ipertonia e delle sinergie patologiche ma anche comparsa di una motilità più fine.

Le complicanze sfinteriche nell'emiplegico sono in genere transitorie e hanno evoluzione benigna a causa dell'innervazione bilaterale. La persistenza di un'incontinenza ha solitamente un significato prognostico sfavorevole.

Più temibili sono le complicanze ostearticolari causate da uno squilibrio fra gruppi muscolari agonisti ed antagonisti, esitanti in sublussazioni, retrazioni tendinee e contratture dolorose. Una delle manifestazioni più frequenti è il coinvolgimento artrosico dell'articolazione scapolo-omerale, associata a dolore nel 40% dei casi, causata dal cronico atteggiamento posturale in intrarotazione dell'omero.

Il trattamento nella fase acuta/subacuta (fino a 2-3 settimane dall'esordio) è centrato sulla mobilizzazione passiva, il posizionamento (allineamento corporeo), e l'assistenza alla funzione sfinterica mediante cateterismo.

Come è già stato detto, nei primissimi giorni appare consigliabile evitare una partecipazione attiva del soggetto, per evitare gli effetti potenzialmente dannosi di una attivazione precoce dei neuroni delle aree in penumbra ischemica in condizioni di bilancio energetico critico, considerando che alcune casistiche riportano un peggioramento del quadro clinico in fase acuta/subacuta che può riguardare anche il 40% dei malati.

Costituiscono ulteriori momenti dell'intervento riabilitativo in questa fase i fenomeni disfagici per il rischio di broncopolmoniti *ab ingestis* e la presa di coscienza del deficit.

Nella successiva fase subacuta di durata variabile a seconda della gravità, la rieducazione muscolare svolge un ruolo fondamentale. A questo proposito, numerosi studi hanno messo in evidenza che il trattamento fisiochinesiterapico determina un *outcome* migliore rispetto ai controlli in termini di tempi di dimissione e numero di malati che raggiungono sufficiente autonomia (in termini di punteggi alle scale di disabilità come il *Barthel Index* o la FIM e di *Impairment* motorio) da poter essere rinviati a casa o affidati a servizi ambulatoriali. Mancano tuttavia dati che indichino i tempi ed i regimi di trattamento migliore nonché dati che permettano di valutare comparativamente l'efficacia dei diversi approcci.

Nella fase cronica la fisiochinesiterapia è ancora indicata quale supporto per il mantenimento dei risultati ottenuti. Altri interventi riabilitativi non hanno indicazioni nell'emiplegia o hanno solo controindicazioni (tutori meccanici, elettrostimolazione, tenotomie, etc.).

Afasia ed altri disturbi cognitivi post-ictali

La probabilità da parte di un destrimane di presentare disturbi afasici post-ictali è di circa il 60%. Per la maggioranza di questi malati il disturbo non è transitorio ma si traduce in una sindrome afasica di cui il 40% è costituito dalle forme più gravi, afasia globale o afasia di Wernicke. Questi deficit ostacolano molto spesso il reinserimento del soggetto con lesione emisferica e richiedono un trattamento riabilitativo specifico.

Nei primi 3-6 mesi dall'esordio della sintomatologia il disturbo afasico va incontro ad un notevole miglioramento spontaneo in relazione inversa rispetto alla gravità iniziale.

Nelle afasie fluenti tipo Wernicke si assiste ad una riduzione delle produzioni parafasiche e gergali e ad una migliore comprensione di messaggi semplici ma permangono parafasie fonologiche ed anomia.

Nelle afasie non fluenti tipo Broca e negli afasici globali si assiste alla comparsa di una produzione verbale che rimane però limitata a parole isolate, spesso espressioni stereotipate o produzioni non comunicative.

Il trattamento di stimolazione del linguaggio va iniziato non appena le condizioni generali lo consentano (soggetto non allettato e sufficientemente partecipe) e continuato con più sedute settimanali per i 3-6 mesi seguenti. Questo schema permette di ottenere risultati significativi, anche in soggetti che iniziano il trattamento dopo tre o quattro mesi dall'esordio.

Esistono tuttavia molti casi, particolarmente gli afasici globali più gravi, che non migliorano affatto anche dopo terapia, con comprensione ridotta a ordini semplici e produzione di sole stereotipie verbali. Per essi sono indicati terapie ad orientamento pragmatico/conversazionale volti ad ottenere minimi comportamenti comunicativi appropriati: gesti, espressioni mimiche, indicazione.

Le terapie ad orientamento cognitivo, data la selettività dell'approccio, sono di fatto utilizzate a completamento del trattamento mediante stimolazione-facilitazione. Per la maggior parte di esse l'effetto è stato dimostrato in soggetti in fase di cronicizzazione e ciò ne autorizza l'uso anche in fase di stabilizzazione clinica.

Delle possibilità di trattamento di altri disturbi cognitivi si è già riferito. Tra questi ricordiamo per rilevanza statistica il *neglect.* Il disturbo è presente in circa il 45% dei cerebrolesi destri in fase acuta, ed il 15% lo presenta ancora al 6° mese associandosi ad una significativa disabilità tanto da richiedere uno dei trattamenti disponibili, anche se al momento non esistono sufficienti studi controllati che ne indichino l'efficacia in termini di disabilità.

È da ricordare che il trattamento del *neglect* è suggerito in fase precoce in caso di lesioni emisferiche destre, poiché il deficit spaziale ostacola la partecipazione del malato alla fisiochinesiterapia.

Malattie demielinizzanti

La validità di un approccio riabilitativo al trattamento dei deficit neuromotori in corso di sclerosi multipla o altre malattie demielinizzanti del SNC è dimostrato da numerosi studi che hanno evidenziato come trattamenti di ordine fisiochinesiterapico possono influenzare significativamente la tipica progressiva caduta dei punteggi all'EDSS di Kurtzke (scala di disabilità motoria per la sclerosi multipla) ed alle scale di *impairment* motorio. In alcuni studi è stato anche osservato un effetto positivo sulla probabilità di recidive.

L'approccio riabilitativo al paziente con malattia demielinizzante include ovviamente un trattamento dei disturbi sfinterici, che costituiscono un fattore limitante la qualità della vita nelle fasi iniziali per diventare progressivamente un elemento importante ai fini della disabilità. Gli interventi sulla disfunzione sfinterica devono essere scelti in base alla gravità del disturbo ed in base alla valutazione urodinamica, includendo l'allenamento del malato alle manovre d'innesco ottimale della minzione, al suo sostegno con torchio addominale, all'uso di farmaci parasimpaticolitici o alfabloccanti, e nei casi più gravi, all'autocateterismo.

Circa i deficit cognitivi mnesico-attentivi ed esecutivi insorgenti in corso di sclerosi multipla sono stati proposti programmi di trattamento riabilitativo di cui al momento mancano sufficienti prove di efficacia.

M. di Parkinson e parkinsonismi

Il trattamento riabilitativo di queste condizioni è un'acquisizione abbastanza recente, dato che per molto tempo si è ritenuto che la semplice terapia dopaminergica spostasse la disabilità del malato in fase soltanto terminale.

Tuttavia, l'aumentata attesa media di vita di questi malati ha comportato l'emergere di problemi connessi alla terapia farmacologica sostitutiva a lungo termine con L-DOPA (v. 2° Vol., Cap. 36 Malattie del sistema extrapiramidale), come ad es. i fenomeni *on-off*, che hanno riproposto la necessità di trattamento riabilitativo allo scopo di ritardare la comparsa di disabilità. Questo consiste fondamentalmente in trattamento fisiochinesiterapico per migliorare l'autonomia nei trasferimenti ed un intervento logopedico per le complicanze disfagiche e la qualità dell'eloquio.

Il trattamento fisiochinesiterapico si basa sul principio che il movimento del parkinsoniano risente positivamente dei contesti in cui viene elicitato, ad esempio per la deambulazione sono utili i percorsi contrassegnati visivamente sul pavimento ed un bastone con una mira orizzontale posta a 15 cm da terra da superare idealmente con il passo qualora questo di arresti in prossimità di presunti ostacoli (ad es. passaggio attraverso una porta), la scansione vocale/verbale del movimento da eseguire e le afferenze tattili o visive per i movimenti dell'arto superiore.

Studi controllati dimostrano che i programmi che addestrano il soggetto a fare uso di questi ausili ed a trasferirli nella vita di tutti i giorni sono efficaci nel rallentare la progressione della disabilità motoria allorché l'intervento sia realizzato precocemente.

Di pari utilità sono risultati i programmi volti ad intervenire sulla componente disfagica della sindrome e quelli logopedici volti a migliorare la qualità dell'eloquio.

Nelle prime fasi di malattia, infatti, la produzione verbale è caratterizzato soprattutto da alterazioni disprosodiche (parola rallentata, monotona ed ipoarticolata ed ipofonica) che possono portare ad un progressivo isolamento dall'ambiente circostante.

L'allenamento individuale in fase precoce alla scansione ritmica della frase, l'apprendimento di tecniche *"think-loud/speak-loud"* e la partecipazione a gruppi di canto corale si sono rivelati approcci di indubbia utilità nel permettere il mantenimento o anche la spettacolare ripresa dei segnali prosodici della voce, evitando l'emarginazione del malato dal suo contesto sociale.

Demenze

Il deficit mnesico e il deficit comunicativo nella demenza di Alzheimer sono stati oggetto di numerosi approcci terapeutici. Al di là di risultati ottenuti su singoli casi, ad esempio quelli che fanno uso di supporti mnesici, studi controllati che hanno fatto uso di sedute individuali o di gruppo volte a stimolare componenti di memoria autobiografica (*Reality Orientation Therapy*) hanno dimostrato che nei soggetti trattati si verifica un miglior mantenimento della prestazioni al *Mini Mental State Examination* ed in alcuni casi vi è anche una minore incidenza di complicanze neuropsichiatriche rispetto ai controlli, ma senza generalizzazione dell'effetto a compiti ADL.

Effetti positivi della stimolazione alla conversazione di gruppo sono stati dimostrati in soggetti con demenza di Alzheimer in trattamento con donepezil.

Traumi cranici

Le loro conseguenze rappresentano una delle sfide più importanti della neuroriabilitazione, data l'elevata incidenza di casi esitanti in significativa disabilità. La giovane età di molti di questi soggetti rende il problema ancora più drammatico.

Il quadro clinico è dominato inizialmente da uno stato di coma più o meno grave e prolungato. Il recupero di un pieno stato di coscienza può comportare anche molte settimane, in rapporto alla durata del coma.

La ripresa della vigilanza si accompagna ad una condizione di responsività indifferenziata ed inappropriata, cui fa seguito una fase caratterizzata dalla possibilità di risposte verbali e non verbali semplici e la ripresa di comportamenti automatici. Emerge in maniera sempre più evidente una condizione di grave amnesia autobiografica con perdita delle informazioni sulla propria persona, la famiglia ed altre informazioni autobiografiche nonché l'incapacità a consolidare in memoria informazione sulla situazione attuale.

Questa condizione amnesica può essere quantizzata con interviste tipo il *Galveston Orientation and Amnesia Test* (GOAT) e tale valutazione (durata dell'amnesia post-traumatica) fornisce un ulteriore elemento prognostico sull'evoluzione della sindrome valutata in accordo al *Glasgow Outcome Scale* (GOS).

Emergono infatti in maniera sempre più evidente, dopo la frequente risoluzione di sintomi di compromissione linguistica (fondamentalmente anomia, linguaggio confuso e poco informativo) e motoria (difficoltà disartriche e disfagiche, deficit di coordinazione motoria e paresi), le turbe psichiche (isolamento, disinibizione, manifestazioni allucinatorie, labilità emotiva etc.) e comportamentali (disorientamento, scarse capacità attentive, disorganizzazione concettuale, difficoltà a programmare risposte adeguate al contesto, scarsa coscienza del deficit etc.) caratteristici della sindrome amnesico-disesecutiva post-traumatica che fa segui-

to all'interessamento del sistema limbico, dei circuiti fronto-basali e del talamo.

Tale condizione può essere peggiorata dalla coesistenza di altri sintomi focali di interessamento motorio e sensoriale (emiparesi, incoordinazione, cecità corticale) e cognitivo (agnosia, deficit semantici, eminattenzione etc.).

Nelle fasi più precoci dopo l'uscita dal coma, il trattamento riabilitativo comprende l'assistenza per il passaggio dall'alimentazione per via gastrostomica a quella normale, il posizionamento e la mobilizzazione passiva per la protezione dalle complicanze da ipomobilità, la stimolazione per il recupero delle attività di vita quotidiana (condizionamento), la stimolazione linguistica, mnesica (recupero e consolidamento di informazioni personali) ed attenzionale.

Nelle fasi successive il trattamento riabilitativo è rivolto prevalentemente al consolidamento dei risultati ottenuti con i trattamenti neuromotori per i malati che hanno presentato deficit di questo tipo ed al trattamento della sindrome amnesico-disesecutiva, ovvero al trattamento del quadro comportamentale che ad essa può associarsi (disinibizione, apatia, scarsa coscienza dei deficit).

La letteratura sull'argomento evidenzia due aspetti particolari da ricordare. Innanzitutto, ancorché i soggetti con esiti di trauma cranico presentino deficit importanti della memoria e dell'attenzione, è molto difficile che trattamenti diretti di queste funzioni producano risultati significativi in termini di disabilità.

Ciò è dipende prevalentemente dalla difficoltà da parte di questi soggetti ad applicare e generalizzare le acquisizioni ottenute nel corso del trattamento ai contesti della realtà quotidiana.

In altre parole, è molto difficile che miglioramenti anche significativi ai test mnesici comportino un miglioramento delle capacità del soggetti a ricordarsi un appuntamento o di dover assumere un farmaco più volte nella giornata. Analogamente, una migliore prestazione ai test attentivi non comporta automaticamente un miglioramento nel distribuire le risorse cognitive per realizzare un determinato compito.

Vanno pertanto privilegiati quei trattamenti basati su opportune tecniche di condizionamento che abituino il soggetto a fare uso appropriato e sistematico di ausili (ad es., agende, rubriche etc) nonché strategie di autocontrollo allorché esposti a compiti di *problem-solving*.

Trattamenti di questo tipo (come ad es. il *Time Pressure Management*) sono descritti in letteratura, ma data l'estrema variabilità individuale della sindrome e della sintomatologia comportamentale che spesso l'accompagna, la loro scelta dev'essere affidata a centri altamente specializzati in questo specifico settore.

Referenze bibliografiche

Baker, J. M., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2010). Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. Stroke, 41(6), 1229-1236.

Carlomagno, S., Pandolfi, M., Labruna, L., et al. (2001). Recovery from moderate aphasia in the first year poststroke: effect of type of therapy. Arch Phys Med Rehabil, 82(8), 1073-1080.

Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. Brain, 129(Pt 7), 1659-1673.

Grossman, N., Bono, D., Dedic, N., et al. (2017). Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields. Cell, 169(6), 1029-1041 e1016.

Taub, E., Miller, N. E., Novack, T. A., et al. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch Phys Med Rehabil, 74(4), 347-354.

Tsukahara, N. (1981). Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci, 4, 351-379.

Testi di riferimento

Basso, A. (1967). La riabilitazione dell'afasia. Milano: Feltrinelli.

Bobath, B. (1978). Emiplegia dell'adulto: valutazione e trattamento. Milano: Ghedini.

Carlomagno, S. (1985). Terapia riabilitativa delle malattie dell'unità neuromuscolare. In V. Bonavita & A. Quattrone (Eds.), Terapia Medica delle malattie del Sistema Nervoso. Padova: Piccin.

Carlomagno, S. (1994). Pragmatic approaches to aphasia therapy. London: Whirr Pbs.

Ciccone, C. D. (2007). Pharmacology in Rehabilitation (4th ed.). Philadelphia: F. A. Davis Company, xxvi, 653 pp.

Dietz, V., & Ward, N. S. (Eds.). (2015). Oxford Textbook of Neurorehabilitation. In K. Christopher (Ed.), Oxford Textbooks in Clinical Neurology. Oxford; New York: Oxford University Press, xv, 455 pp.

Giaquinto, S., & Nolfe, G. (1991). Predittività ed evoluzione del recupero dopo ictus. In S. Giaquinto (Ed.), La riabilitazione dell'ictus cerebrale (pp. 255-278). Roma: Marrapese.

Guttman, L. (1973). Spinal cord injuries. Comprehensive managernent and research. London: Blackwell.

Lederman, E. (2010). Neuromuscular rehabilitation in manual and physical therapies. Principles to Practice. London, New York: Churchill Livingston-Elsevier, viii, 178 pp.

Mazzucchi, A. (1987). La riabilitazione neuropsicologica. Bologna: Il Mulino.

Pons, J. L., Raya, R., & González, J. (Eds.). (2016). Emerging Therapies in Neurorehabilitation II (Vol. 10). In E. Guglielmelli (Ed.), Biosystems & Biorobotics. Heidelberg; New York: Springer, vi, 318 pp.

Pons, J. L., & Torricelli, D. (Eds.). (2014). Emerging Therapies in Neurorehabilitation II (Vol. 4). In E. Guglielmelli (Ed.), Biosystems & Biorobotics. Heidelberg; New York: Springer, ix, 345 pp.

Selzer, M. E., Clarke, S., Cohen, L. G., et al. (2014). Textbook of neural repair and rehabilitation (2nd ed. Vol. II. I – Neural Repair and Plasticity). Cambridge; New York: Cambridge University Press, xvii, 643.

Selzer, M. E., Clarke, S., Cohen, L. G., et al. (2014). Textbook of neural repair and rehabilitation (2nd ed. Vol. II. Medical Neurorehabilitation). Cambridge; New York: Cambridge University Press, xvii, 708 pp, 709-724 pl.

Waxman, S. G. (1988). Functional recovery in diseases of the nervous system. Adv Neurol, 47, 1-7.