

L'anamnesi

Raccolta di informazioni, notizie e sensazioni tramite il racconto del paziente e/o dei familiari, che può aiutare il medico ad indirizzarsi verso una diagnosi (Il 70% della diagnosi si basa su una corretta anamnesi). Consiste sostanzialmente in un questionario, suddivisibile in 3 parti: *generalità del paziente, anamnesi familiare, anamnesi personale*.

Anamnesi familiare: Indagine sulle malattie sofferte e sulle eventuali cause di morte dei parenti, in particolare quelli più stretti, per chiarire una eventuale natura ereditaria della patologia.

Anamnesi personale: Comprende:

-*Anamnesi fisiologica:* Consiste in domande relative all'accrescimento somatico (condizioni alla nascita, allattamento, dentizione, deambulazione, pubertà, ciclo mestruale), all'ambiente quotidiano di vita (condizioni lavorative o scolastiche), alle abitudini di vita (uso o abuso di sostanze, alcol, farmaci etc.) e alle funzioni fisiologiche (alimentazione, caratteri del sonno etc).

-*Anamnesi patologica remota:* Indagine sulle malattie e sui disturbi che hanno interessato il paziente in epoca passata (malattie dell'infanzia, manifestazioni allergiche, eventuali ricoveri ospedalieri, interventi chirurgici).

-*Anamnesi patologica prossima:* Consiste in un'accurata indagine sui disturbi da quando questi hanno avuto inizio.

Effetti dell'attività motoria sul cervello

Un'attività fisica costante e moderata, soprattutto di tipo aerobico, ha un'azione protettiva sul cervello e sul tessuto nervoso in generale.

- Incremento delle abilità cognitive;
- Attenuazione dei deficit motori;
- Stimolazione della neurogenesi;
- Miglioramento dei deficit neurologici in malattie neurodegenerative;
- Rallentamento della perdita di neuroni legata all'età;
- Azione antidepressiva e ansiolitica.

Ontogenesi del SN

Il SN ha un periodo di maturazione e accrescimento che va dalla gestazione ai 15-16 anni.

Alla nascita: incompleta mielinizzazione delle fibre, il bambino riesce a rapportarsi al mondo che lo circonda → Proliferazione neuronale → 4 mesi-1 anno: mielinizzazione delle fibre → 2-5 anni: maturazione dei centri del linguaggio → 15-16 anni: il cervello raggiunge la maturità.

Sistema piramidale

Rappresentato dalla *via corticospinale*, con origine nella corteccia e arrivo nel midollo spinale, provvede ai movimenti volontari dei muscoli.

Primo motoneurone: Originano dall'area motoria (4), premotoria (6) e dalle aree corticali somatosensitive primarie, secondarie e associative (1, 2, 3, 5, 7). Attraverso le vie corticospinale laterale (o indiretta) e corticonucleari bulbare e pontina, si inseriscono nei circuiti discendenti del tronco encefalico. L'80-90% delle fibre decussa a livello bulbare formando il *fascio piramidale crociato*, mentre le restanti vanno a formare il *fascio piramidale diretto*.

Secondo motoneurone: Siti nelle corna anteriori del midollo spinale e nei nuclei del tronco encefalico, vanno a innervare le fibre muscolari striate attraverso la giunzione neuromuscolare.

Sistema extrapiramidale

Trova la propria origine da varie aree corticali e possono portarsi direttamente al midollo spinale oppure, più frequentemente, ai nuclei del tronco encefalico. Da qui si formano le successive vie dirette al midollo spinale. Le vie extrapiramidali più note sono: i *tratti reticolospinali anteriore* (o diretto) e *laterale* (o crociato), il *tratto rubrospinale*, i *tratti vestibolospinali mediale e laterale*, le *fibre olivospinali*. Fra tutte sono particolarmente importanti i **tratti vestibolospinali** per la loro funzione regolatrice dell'equilibrio della testa e la **formazione reticolare** che partecipa alla coordinazione dell'attività muscolare, alla regolazione degli output e input di passaggio, alla modulazione degli stati di veglia e di sonno, al controllo dell'attività cardiaca e dell'attività respiratoria.

La memoria

Il *ricordo* è il risultato di interazioni tra differenti sistemi di memoria, che non è quindi una funzione unitaria. E' una delle funzioni cognitive più importanti per l'apprendimento. Se ne distinguono diverse componenti, che possiedono substrato neurale e proprietà distinte, e che possono essere danneggiate selettivamente in seguito a patologia cerebrale.

Memoria a breve termine: E' in grado di raccogliere un numero massimo di elementi, compreso normalmente fra 5 e 9, e per un tempo massimo di dell'ordine di due o tre decine di secondi. Connessa alla memoria a breve termine è la **memoria di lavoro**, che si riferisce non solo ai processi coinvolti non solo nell'archiviazione temporanea, ma anche nella manipolazione delle informazioni che deve essere utilizzata per ulteriori elaborazioni. Deficit della memoria a breve termine si possono osservare in fase avanzata di *demenza*.

Memoria a lungo termine: E' in grado di raccogliere un numero pressochè illimitato di elementi per altrettanto tempo. In quest'ambito si distinguono la **memoria implicita**, legata a varie tipologie di apprendimento che avvengono anche senza che il soggetto ne abbia consapevolezza, e la **memoria esplicita**, riguardante la rievocazione consapevole dei ricordi propriamente detti; quest'ultima comprende a sua volta la **memoria episodica**, che si compone del ricordo di eventi con un preciso contesto spazio-temporale, che siano pubblici o personali (**memoria autobiografica**), e la **memoria semantica**, che comprende le conoscenze generali sul mondo, i concetti e i significati di oggetti e di parole.

Il sonno

Stato di incoscienza fisiologica, costituito dal punto di vista neurofisiologico due fasi principali:

- **Sonno non REM o sonno sincronizzato:** corrisponde alla fase di addormentamento e di sonno leggero durante il quale vi è un progressivo rallentamento delle attività di fondo, fino allo stadio di sonno profondo.
- **Sonno REM o sonno desincronizzato:** è uno stato fisiologico eccezionale, nel quale il cervello diviene attivo elettricamente e metabolicamente, corrisponde ad una notevole attivazione dell'attività mentale e si associa ad intensa attività onirica.

Disturbi del sonno

Insonnie: Condizione caratterizzata da difficoltà ad iniziare e mantenere il sonno.

Ipersonnie: Condizione di sonno eccessivo. La **narcolessia** è la forma più importante, è caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza diurna che si manifesta con ripetuti attacchi di sonno incoercibili.

Disturbi respiratori sonno-correlati: Caratterizzati dalla presenza di ripetuti e ricorrenti episodi di interruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) del flusso aereo attraverso il naso e la bocca. La forma più comune è la **sindrome delle apnee ostruttive del sonno**.

Disturbi circadiani del sonno

Disturbi del movimento sonno-correlati: La **sindrome delle gambe senza riposo** è caratterizzata dall'impellente bisogno di muovere gli arti inferiori per la presenza di sensazioni spiacevoli parestetico-disestetiche.

Parasonnie: Rappresentate dal **pavor nocturnus** e dai **sogni terrifici**.

Il cervello e le sue droghe

Oppiacei, cocaina, amfetamine, farmaci sedativi ed ansiolitici, cannabinoidi, alcol, tabacco, allucinogeni, hanno la capacità di "ingannare" il cervello agendo come falsi segnali e di indurre quindi dipendenza patologica.

Le neuroimmagini

Tomografia Computerizzata (TC): Rappresentazione densitometrica di una sezione di tessuto.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN): Capacità di precisa rappresentazione morfologica delle strutture nervose e possibilità di fornire un gran numero di informazioni circa la composizione e le caratteristiche chimico-fisiche dei tessuti esplorati.

Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI): Consente il riconoscimento delle aree cerebrali attivate durante l'esecuzione di un compito, tramite effetto BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent).

Positron Emission Tomography (PET): Permette lo studio dell'attività metabolica di un determinato tessuto, tramite l'utilizzo di traccianti.

Sindrome piramidale

Lesione del motoneurone superiore: emiplegia/paraplegia, ipertono spastico, iperreflessia, segno di

Babinski.

Lesione del motoneurone inferiore: paralisi flaccida con ipotonia, abolizione dei riflessi osteo-tendinei, segni elettromiografici caratteristici.

Sindrome extrapiramidale

Una compromissione delle vie extrapiramidali non produce una paralisi, ma comporta la compromissione delle regolazioni automatiche che permettono l'esecuzione di movimenti precisi e ben modulati. E' caratterizzata da ipertono plastico. La principale patologia che presenta una sindrome extrapiramidale è il *morbo di Parkinson*.

Il cervelletto

Il cervelletto presiede alla regolazione della coordinazione dei movimenti ed in particolare alla regolazione temporale dei movimenti veloci. Una lesione a carico di tale struttura incide sulla qualità del movimento e sull'equilibrio, è caratterizzata da dismetria, atassia, alterazione del tono muscolare (ipotonia) e dell'equilibrio.

Sindromi anatomo-cliniche

Sindrome emisferica: Sindrome caratterizzata da dissinergia, dismetria, adiadocinesia, ritardo nell'avvio di un movimento ed ipostenia, tremore posturale e intenzionale e freinage.

Sindrome vermiana: Caratterizzata da atassia statica e dinamica (andatura da ubriaco), atteggiamento "in viatico", disartria, alterazione dei movimenti oculari (nistagmo).

E' raro tuttavia che si presenti una lesione puramente emisferica o vermiana, pertanto una combinazione delle sintomatologie su descritte prende il nome di **Sindrome cerebellare**.

Sindrome cognitivo-affettiva cerebellare (Dismetria del pensiero)

Caratterizzata da turbe, preoccupazione, stati d'ansia, tendenza a ripetersi ed a ripetere le proprie preoccupazioni.

Sindromi dei lobi cerebrali

Sindrome frontale: Quadro clinico caratterizzato da deficit cognitivi e/o disturbi comportamentali, emotivi e motori. A livello cognitivo risultano compromesse le capacità attentive e di pianificazione delle azioni, con perseverazioni e mancanza di flessibilità nella formulazione e nell'uso di strategie cognitive. Si manifestano inoltre eccessiva disinibizione, instabilità affettiva, modificazioni della personalità. I deficit motori sono caratterizzati da ipertonia plastica di tipo extrapiramidale, esagerazione dei riflessi in flessione, riflessi patologici e fenomeni di iterazione e perseverazione motoria, ecoprassia, alterazioni dell'equilibrio, della motilità oculare e del linguaggio (Afasia di Broca).

Sindrome temporale: Si manifesta comunemente con disturbi del linguaggio e disturbi psichiatrici.

-*Lesioni del lobo temporale dominante:* Quadrantopsia omonima superiore, Afasia di Wernicke;

-*Lesioni del lobo temporale non dominante:* Quadrantopsia omonima superiore, allucinazioni visive e olfattive, deliri.

Sindrome parietale: Caratterizzata da emianestesia epicritica, emianopsia laterale omonima, paresi controlaterale, crisi parziali sensitive e motorie, emidisattenzione visiva, negligenza spaziale, anosognosia.

Sindrome occipitale:

-*Lesione unilaterale dx o sx:* Emianopsia laterale omonima, allucinazioni elementari;

-*Lesione del lobo sx:* Alessia e difficoltà nella denominazione dei colori, agnosia per gli oggetti;

-*Lesione del lobo dx:* Perdita della memoria topografica e dell'orientamento visivo, illusioni visive;

-*Lesione bilaterale:* Gravi deficit visivi, cecità corticale.

Sindrome vertiginosa

Distorsione della percezione sensoriale dell'individuo, che influisce sul suo movimento con conseguente perdita dell'equilibrio. Si caratterizza per la rotazione dell'ambiente rispetto all'individuo (**vertigine oggettiva** o vertigine propriamente detta) o dell'individuo rispetto all'ambiente (**vertigine soggettiva**, è spesso legata a stati ansiosi). Si può accompagnare a nausea, vomito, sudorazione, ipotensione, bradicardia.

Vertigine rotatoria: La più frequente, il soggetto ha la sensazione che gli oggetti ruotino intorno a sé.

Vertigine ondulatoria: Sensazione del pavimento oscillante.

Vertigine sussultoria: Sensazione di movimenti sussultori.

-Classificazione eziopatogenetica

Alterazioni del tronco encefalico (VERTIGINE DA CAUSA CENTRALE)

-*Insufficienza vertebro-basilare* (arteria che, tramite le arterie pontine irrori i nuclei vestibolari), le cui cause possibili sono: aterosclerosi, spondilodiscoartrosi cervicale, neoplasie, SM, emicrania, epilessia.

Alterazioni dell'apparato oto-vestibolare (VERTIGINE DA CAUSA PERIFERICA)

- Lesioni dell'apparato labirintico di natura infiammatoria, vascolare, neoplastica o degenerativa;
- Sindrome di Ménière*: Sintomatologia causata da un aumento della pressione dei fluidi contenuti nel labirinto auricolare dell'orecchio interno, che provoca attacchi ricorrenti di sordità, acufeni, vertigini, nausea, vomito, sensazione di pressione all'orecchio interno.

Indizi di causa periferica sono acufeni, esordio improvviso, breve durata, intensità elevata associata a vomito, assenza di altri segni neurologici, peggioramento con i movimenti del capo.

Vertigini da causa psicologica

Il paziente non riesce a fornire dati certi sull'origine delle vertigini.

Sindrome meningea

Sintomi: -*Cefalea* continua, intensa, gravativa, nucale, esacerbata da stimoli tattili, luminosi, acustici;

- Vomito* a getto, non associato a nausea;
- Contratture muscolari*, con decubito "a cane di fucile", addome "a barca", opistotono;
- Alterazioni motorie* quali convulsioni, nistagmo, trisma, anisocoria pupillare;
- Alterazioni sensitive* quali iperestesi, fotofobia, iperacusia;
- Alterazioni cutanee* quali petecchie, dermatografismo rosso;
- Febbre* o stati influenzali;
- Alterazioni dello stato di coscienza* come obnubilazione, aggressività.

Esame neurologico

- Segno di Brudzinski*: se si flette il capo del paziente disteso supino, questo reagirà cercando di flettere le ginocchia e/o le anche per ridurre lo stiramento meningeo (tipo I); Se si effettua una flessione passiva di uno degli arti inferiori e tale flessione provoca un riflesso analogo nell'arto controlaterale il segno è da considerarsi positivo (tipo II).
- Segno di Kernig*: Il paziente seduto non riuscirà a tenere gli arti inferiori completamente estesi.
- Segno di Lasegue*: Sollevano l'arto inferiore del paziente in decubito supino, quando questa raggiungerà un'inclinazione di 40-50° rispetto all'orizzontale, il paziente urlerà per lo stiramento meningeo.
- Rigidità nucale*: Comprende un quadro di irrigidimento dei muscoli nicali e paravertebrali associati a dolore. La rigidità del collo è tale per cui risulta impossibile o quasi flettere il capo sul tronco.
- Riflessi osteo-tendinei aboliti*.

Strumenti diagnostici:

- TC*: per la diagnosi differenziale con l'emorragia cerebrale, che presenta come sintomo il *rigor nuchalis*.
- Rachicentesi*: La puntura intervertebrale si effettua tra L3 ed L4, prevede il prelievo del liquor che viene poi esaminato per effettuare una diagnosi certa sul tipo di sindrome meningea contratta.

-SCLEROSI MULTIPLA (SM)-

Patologia degenerativa su base disimmune, è la più frequente malattia demielinizzante ed è quella che presenta il maggior impatto sociale.

Epidemiologia: Ha *esordio* nel giovane adulto (20-40 anni con un picco intorno ai 30 anni), con maggiore frequenza nel genere femminile. La *prevalenza* in Italia è di 50-80 casi/100000 abitanti, con correlazione tra incidenza della malattia e distribuzione geografica.

Eziopatogenesi: *Fattori genetici, ambientali e immunologici* concorrono nell'instaurare e nel mantenere una risposta autoimmune aberrante, mediante un meccanismo di ***mimetismo molecolare***.

Anatomia patologica: Le lesioni caratteristiche della SM sono le *placche*, che mostrano un caratteristico interessamento della sostanza bianca periventricolare, del midollo spinale, del tronco encefalico, del cervelletto e dei nervi ottici.

- Placche recenti*: Appaiono più rosse e di minor consistenza rispetto al tessuto circostante, a causa dell'incremento della cellularità e della componente infiammatoria in *fase acuta*;
- Placche vecchie*: Appaiono grigiastre e di consistenza aumentata, a causa della diminuzione della risposta infiammatoria ed alla *gliosi reattiva*.

Quadro clinico: Modalità d'esordio, numero, gravità e frequenza delle ricadute, decorso e grado di aggressività sono totalmente imprevedibili. Segni e sintomi più spesso correlati alla malattia sono:

- All'esordio*: Ipostenia e/o ipoestesia ad un arto, neurite ottica retrobulbare, mielite trasversa, atassia cerebellare o interessamento del tronco encefalico;

-*Nel decorso*: Deficit stenici e sensitivi, spasticità, turbe della coordinazione, disturbi sfinterici, deficit visivi, alterazioni cognitive e comportamentali.

Decorso: Distinzione di quattro forme cliniche:

-*Forma recidivante-remittente (SMRR)*: Caratterizzata dal ricorrere di ricadute con periodi di remissione; si avrà un progressivo accumulo del danno ad ogni ricaduta. (85% dei casi)

-*Forma secondariamente progressiva (SMSP)*: Considerata la consecutio della SMRR, in cui il deterioramento diventa progressivo con la scomparsa di attacchi acuti.

-*Forma primariamente progressiva (SMPP)*: Caratterizzata da peggioramento clinico costante e progressivo già dall'esordio. (10% dei casi)

-*Forma progressiva recidivante (SMPR)*: Caratterizzata da peggioramento costante e progressivo dall'esordio, cui si associano occasionalmente attacchi acuti. (5% dei casi)

Diagnosi: Percorso ragionato, è possibile mediante l'integrazione tra anamnesi, esame obiettivo neurologico e dati strumentali, oltre che con la diagnosi differenziale. In caso di positività dei *criteri diagnostici*, è possibile effettuare esami clinici quali la *rachicentesi*, i *potenziali evocati* e la *RMN*.

Trattamento: Non è ancora stata realizzata una terapia valida in grado di arrestare la progressione della disabilità, tuttavia alcuni trattamenti farmacologici si sono dimostrati in parte efficaci nel modificare il decorso soprattutto nelle fasi acute e infiammatorie. La terapia comprende:

-Trattamento delle ricadute: Corticosteroidi e.v. ad alto dosaggio (*metilprednisolone*) per 3-5 giorni in fase acuta; Terapia steroidea per via orale (*prednisone*) in caso di ricadute particolarmente invalidanti a seguito della terapia e.v., per circa due settimane.

-Prevenzione delle ricadute: *Farmaci immunomodulanti e immunosoppressori* hanno dimostrato efficacia nel ridurre il numero di ricadute, così come l'attività di malattia ed il carico lesionale globale.

-Trattamento delle complicanze.

-LE MALATTIE NEUROMUSCOLARI-

Le malattie neuromuscolari (MNM) sono tutte malattie rare, coinvolgono l'**unità motrice** in una o più parti. Possono essere classificate in base alla porzione dell'unità motrice coinvolta:

-*Malattie del primo motoneurone*;

-*Malattie del secondo motoneurone*;

-*Malattie della giunzione neuromuscolare*;

-*Malattie del muscolo o miopatie*, rappresentano circa il 50% delle MNM.

La maggior parte delle MNM hanno base genetica, che tuttavia in molti casi non è sufficiente per giustificare l'esordio della malattia. Questa può infatti essere latente nel manifestarsi ma può anche modificarsi nel tempo e/o manifestarsi a causa di fattori ambientali.

Anamnesi familiare

-Storia familiare positiva;

-Consanguineità dei genitori;

-Familiari di sesso maschile affetti nella stessa linea generazionale o nelle generazioni precedenti per via materna (alcune mnm sono malattie x-linked o mitocondriali);

-Riscontro di *ipertransamminemia* o *iperCKemia* nella madre o in altri familiari di sesso femminile, talvolta associate a a polpacci ipertrofici e lieve miopatia;

Anamnesi personale

-Presenza ed entità dei movimenti fetali, modalità del parto e stato di salute alla nascita, validità del pianto, riflesso di suzione etc;

-Lieve ritardo nell'acquisizione della deambulazione;

-Deficit di forza, stancabilità muscolare (intolleranza allo sforzo), pigrizia;

-Andatura "anserina";

-Cadute frequenti, il paziente si risollewa con fatica "arrampicandosi" su sé stesso (segno di Gowers, indice della debolezza dei muscoli paraspinali e prossimali degli arti inferiori);

-Presenza di dismorfismi (scapole alate, petto carenato etc)

-Riscontro occasionale di *iperCKemia* e *ipertransamminemia*.

MIOPATIE EREDITARIE

Distrofie muscolari

Gruppo di patologie geneticamente determinate e progressive, caratterizzate da alterazioni a carico di proteine della membrana muscolare o del citoscheletro → sofferenza primitiva della fibrocellula → degenerazione → necrosi.

Distrofinopatie: Distrofie muscolari di Duchenne e Becker

Epidemiologia e patogenesi: Distrofie x-linked di tipo progressivo, causate da mutazioni del gene codificante per la distrofina, con mancata o anomala produzione della proteina. La Distrofia di Duchenne ha un'incidenza di 1:3500 maschi, quella di Becker varia da un quinto ad un decimo rispetto a quella di Duchenne. La madre è generalmente portatrice sana, nel 70% dei casi si tratta di forme ereditarie, mentre nel 30% dei casi la distrofia è data da nuove mutazioni.

Lo *spettro fenotipico* correla con la quantità di distrofina prodotta:

-*Distrofia di Duchenne (DMD)*: La forma più grave, è caratterizzata da mancata produzione di distrofina;

-*Intermediate MD*: Produzione anomala di distrofina, che risulta quindi vulnerabile;

-*Distrofia di Becker (BMD)*: //;

-Cardiomiopatia x-linked;

-Mialgie, crampi, mioglobinuria;

-IperCKemia asintomatica.

Quadro clinico e decorso

-*Distrofia di Duchenne*: Ritardo nell'acquisizione delle tappe posturali e della deambulazione → 2,5-4 anni, frequenti cadute, segno di Gowers e difficoltà nel salire le scale. Inizio dei processi necrotici con rigenerazione in diminuzione, con interessamento del cingolo pelvico e poi di quello scapolomeroale → Andatura anserina, interessamento dei muscoli paravertebrali, addominali e tibiali, retrazione del tendine d'achille → 13 anni, perdita della deambulazione, comparsa di contratture, retrazioni muscolari e dismorfismi (cifoscoliosi) → Insufficienza respiratoria e cardiaca → exitus

Le fasi iniziali sono caratterizzate da *pseudoipertrofia* della muscolatura della gamba, dei deltoidi e dei quadricipiti, mentre le fasi avanzate si caratterizzano per *atrofia* generalizzata.

-*Distrofia di Becker*: Ricalca il quadro clinico della DMD in forma più lieve e con decorso più lento. Circa il 70% dei pazienti sviluppa una *cardiomiopatia*, causa di morte, non correlata al decorso ed alla severità della miopatia.

12 anni, esordio → 25-30 anni, perdita della deambulazione → 40-50 anni, exitus.

Diagnosi

-*Dati clinici*;

-*Esami ematochimici*: Documentano iperCKemia (valori 5-10 volte maggiori rispetto ai valori fisiologici), ipertransamminemia, mioglobinuria;

-*Biopsia muscolare*: L'assenza di distrofina conferma la diagnosi di DMD, la presenza di distrofina anomala conferma quella di BMD.

Trattamento

-*Fasi iniziali o forme meno severe*: L'obiettivo principale è la preservazione delle capacità motorie, tramite approccio fisioterapico, utilizzo di tutori notturni, di ortesi ginocchio-piede, etc.

-*Fasi avanzate*: Gli obiettivi principali sono la prevenzione/trattamento della cifoscoliosi (con miglioramento della funzionalità respiratoria), della compromissione cardiaca, dell'osteoporosi, dei disturbi della deglutizione (e quindi della nutrizione)

Corticosteroidi come il *prednisone* e il *deflazacort* hanno dimostrato efficacia nel rallentare l'evoluzione della malattia, aumentando mediamente di 1,8-2 anni l'autonomia deambulatoria.

Tuttavia, la terapia cortisonica non è somministrabile a tutti i pazienti per via dei numerosi effetti collaterali.

Distrofie dei cingoli (LGMD)

Insieme di miopatie complesse, accomunate da ipostenia e ipotrofia della muscolatura dei cingoli e della muscolatura prossimale degli arti. Hanno una prevalenza di 1/14500-123000 e si distinguono in forme dominanti e recessive, ciascuna caratterizzata dal deficit di una specifica proteina (l'eterogeneità clinica è dovuta all'eterogeneità dei loci implicati).

Distrofie muscolari congenite

Gruppo di distrofie a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzate da grave ipotonia alla nascita e successiva atrofia e ipostenia a distribuzione prossimale e simmetrica, artrogriposi ed iperCKemia, dovute ad alterazioni di struttura intrinseche del sarcomero.

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Distrofia caratterizzata da interessamento della muscolatura del volto, poi degli arti superiori ed infine degli arti inferiori, con intervalli di stabilità clinica anche lunghi, raro coinvolgimento cardiaco e valori

di CK normali o leggermente aumentati. Esordio tra i 6-20 anni con progressione relativamente lenta.

Canalopatie

Patologie familiari o acquisite, con interessamento dei canali voltaggio-dipendenti del calcio, sodio e potassio; caratterizzate da ipostenia fluttuante, ipotono e riduzione dei riflessi osteotendinei.

MIOPATIE DA ACCUMULO METABOLICO

Eterogeneo gruppo di malattie generalmente autosomiche recessive, dovute a difetti di enzimi coinvolti nei processi energetici muscolari, in particolare nel metabolismo degli acidi grassi e del glicogeno.

Presentano ipostenia progressivamente ingravescente e manifestazioni acute caratterizzate da intolleranza allo sforzo con esauribilità muscolare, crampi, mialgie e mioglobinuria.

- **Miopatie da alterazioni del metabolismo del glicogeno (GLICOGENOSI):** Il deficit può essere limitato al tessuto muscolare e comportare intolleranza allo sforzo e mioglobinuria, oppure coinvolgere anche altri organi e apparati e manifestarsi con ipostenia progressiva e permanente. **Glicogenosi di tipo V o malattia di McArdle*
- **Miopatie da alterazioni del metabolismo lipidico (LIPIDOSI):** La forma più frequente è dovuta ad un deficit di carnitina-palmitoiltransferasi.
- **Miopatie da alterazioni del metabolismo purinico**

Indicazioni: Il riscaldamento muscolare prima dello sforzo e la breve interruzione dello sforzo al comparire dei sintomi facilita il fenomeno del *second wind* (il passaggio all'utilizzo degli acidi grassi come substrato energetico), con conseguente maggior tolleranza all'esercizio.

MIOPATIE MITOCONDRIALI

Gruppo di patologie multisistemiche a espressione fenotipica variabile, dovute ad anomalie strutturali, biochimiche e genetiche a carico dei mitocondri.

Presentano un quadro caratteristico alla biopsia muscolare, dovuto alla presenza di *ragged red fibers* (fibre rosse stracciate), fibre muscolari ricche di mitocondri strutturalmente anomali per una sintesi proteica aberrante conseguente ad alterazioni a carico del mtDNA.

- **Encefalomiopatie:** Caratterizzate da interessamento sia muscolare che del SNC.
- **CPEO (Oftalmoplegia Esterna Progressiva Cronica):** Caratterizzate da interessamento muscolare puramente distrofico.

MIOPATIE ACQUISITE

Miopatie infiammatorie idiopatiche

Gruppo di malattie muscolari ad andamento subacuto o cronico, con eziologia non nota e patogenesi verosimilmente autoimmune.

Sono caratterizzate da ipostenia e da un quadro bioptico di tipo infiammatorio.

Dermatomiosite (DM): Interessamento di cute e muscolo;

Polimiosite (PM): Interessamento prettamente muscolare;

Miosite a corpi inclusi;

Sindromi da sovrapposizione: DM e PM si associano a connettiviti e vasculopatie.

Miopatie tossiche

Malattie rare (0,1%), causate dall'utilizzo di farmaci come statine, corticosteroidi, ciclosporine etc.

Sono caratterizzate da mialgie, ipostenia, talora miotonia e mioglobinuria.

La sospensione di tali farmaci permette la regressione del quadro clinico.

PATOLOGIE DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Miastenia gravis

Patologia autoimmune dovuta alla presenza di autoanticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina (Anti-AchR), in grado di alterare la normale trasmissione a livello della placca neuromotrice.

Quadro clinico

Ipostenia fluttuante associata ad esauribilità muscolare, con coinvolgimento della muscolatura oculare estrinseca, facciale e bulbare, dei muscoli flessori del collo e della muscolatura degli arti (in particolare dei distretti prossimali). Migliora con il riposo.

Esordio insidioso, scatenabile da particolari condizioni quali infezioni, stress psicofisici, gravidanza e puerperio, assunzione di determinati farmaci.

L'exitus avviene generalmente per insufficienza respiratoria.

Terapia

La terapia sintomatica prevede l'utilizzo di *anticolinesterasici*, che permettono un miglioramento della trasmissione neuromuscolare; la terapia tramite *immunosoppressori* ed *immunomodulanti* è volta alla modulazione della risposta immunitaria alla base della malattia.

Crisi miastenica: Rapido peggioramento della funzione neuromuscolare, porta ad insufficienza respiratoria e tetraparesi. Si tratta di un'emergenza medica che va trattata in terapia intensiva.

Sindromi miasteniche

Sindrome miastenica di Lambert-Eaton

Dovuta alla produzione di autoanticorpi che colpiscono i canali voltaggio-dipendenti del calcio situati a livello presinaptico, con riduzione del rilascio di Ach.

Caratterizzata da coinvolgimento prevalente della muscolatura prossimale dei cingoli e del SNV associato a riduzione dei riflessi osteo-tendinei ed ipotrofia muscolare.

Ha esordio più frequente dopo i 40 anni, spesso in associazione con patologie neoplastiche (60%), con altre patologie autoimmuni (25-30%) o con una sindrome cerebellare (10-15%).

Sindromi miasteniche congenite

Rare forme autosomiche recessive, si manifestano generalmente entro il secondo anno di vita. Il meccanismo fisiopatologico alla base di tali patologie può coinvolgere diversi punti della giunzione neuromuscolare.

Caratterizzate da ipotonia diffusa, ptosi, coinvolgimento della muscolatura bulbare.

Sindromi miasteniche iatrogene

Dovute all'azione a livello pre- o postsinaptico di diversi agenti, tra cui numerosi farmaci, gas nervini o insetticidi organo fosforici, neurotossine (tossina botulinica, curaro, veleno di diversi insetti o serpenti).

MALATTIE DEI MOTONEURONI

Possono interessare il motoneurone inferiore e/o quello superiore; sono caratterizzate da deficit stenico associato ad altri sintomi derivanti dalle strutture specificamente compromesse.

Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

Malattia neurodegenerativa del primo e del secondo motoneurone, caratterizzata da ipostenia progressiva, amiotrofia e fascicolazioni associate a iperreflessia osteotendinea.

Epidemiologia: Incidenza di 2,6 casi / 100000 abitanti, con prevalenza nel sesso maschile. Ha esordio generalmente tardivo (>50 anni, meno frequentemente tra i 20-50 anni) e porta ad exitus a circa 5-7 anni dalla diagnosi, generalmente per *ab ingestis* o per insufficienza respiratoria.

Eziopatogenesi: Le cause specifiche sono ad oggi ignote, sono stati isolati una decina di geni coinvolti ma non se n'è ancora identificato uno responsabile della patologia [in alcuni pazienti sono state evidenziate mutazioni a carico del gene codificante per la superossido dismutasi-1 (SOD-1) con aumento dello stress ossidativo e l'acquisizione di funzione tossica da parte della proteina mutata].

-**Fattori di rischio:** Età avanzata (>50 anni), sesso maschile, esposizione a tossici, ipoteticamente traumi ed estrema attività fisica.

-**Diffusione:** 5% FORMA EREDITARIA, si presenta spesso con fenotipi simili a quelli delle forme sporadiche, con un'età di insorgenza tendenzialmente anticipata; 95% FORMA SPORADICA, presumibilmente in parte genetica ed in parte acquisita.

Classificazione

- **SLA sporadica:** -Forma classica o malattia di Charcot (60%);
-Paralisi bulbare progressiva (30%);
-Sclerosi laterale primaria, rara;
-Atrofia muscolare progressiva, rara.
- **SLA familiare:** -Forma autosomica dominante;
-Forma autosomica recessiva.

Quadro clinico

- **Forma classica o spinale o malattia di Charcot:**
-**Segni del coinvolgimento del primo motoneurone:** Ipostenia spastica con iperreflessia e clono achilleo

o rotuleo inesauribile, segno di Babinski. *Compromissione bulbare* tardiva, con disartria, disfagia, scialorrea, atrofia della lingua, fascicolazioni linguali.

-*Segni del coinvolgimento del secondo motoneurone*: Amiotrofia e fascicolazioni con iperreflessia osteo-tendinea diffusa e cloni, in direzione disto-prossimale. Crampi ed esauribilità muscolare. Nella progressione si presentano una ridotta mobilità della mano e retrazione tendinea.

- **Forma bulbare**: Forma più aggressiva e con decorso più rapido caratterizzato da disartria, disfagia e dispnea, accompagnate da fascicolazioni linguali ed eventualmente da deficit del distretto facciale inferiore e del nervo mandibolare. Interessamento dei muscoli del collo con *dropped head*.
- **Variante di Patrikios o forma pseudopolinevritica**: Compromissione prevalente del secondo motoneurone a maggiore interessamento degli arti inferiori, con decorso più benigno. In fase tardiva compaiono segni di compromissione del primo motoneurone e del bulbo.

Criteri diagnostici

A causa della mancanza di test diagnostici specifici, la diagnosi è fatta per il 70% tramite *osservazione della clinica, iter diagnostico, studio dei distretti coinvolti*.

- **Criteri di El Escorial Revised** (Airlie House 1998): Presenza concomitante di segni di compromissione del primo e del secondo motoneurone; evidenza di progressione nel tempo.
- **Diagnosi differenziale**: Comprende tutte le altre malattie dei motoneuroni, della giunzione neuromuscolare, delle corna anteriori del midollo, miopatie, neuropatie, mielopatie, etc.
- **Esame elettromiografico**: Permette di mettere in evidenza i segni di disfunzione del secondo motoneurone, quali i segni di denervazione attiva e cronica.
- **Esame elettroencefalografico**: Nella norma o modestamente alterato sul versante motorio, normale sul versante sensitivo.
- **Esame di imaging spinale/midollare** (solitamente RM): Per escludere compressioni a livello cervicale che possano procurare amiotrofia alle mani.

Terapia e gestione multidisciplinare

Assenza di una terapia efficace, unico farmaco apparentemente in grado di rallentare il decorso è il *riluzolo*. La *gestione* del paziente è *multidisciplinare*, in ambienti che coinvolgano almeno le figure del neurologo, dello pneumologo, del nutrizionista, del fisioterapista e dello psicologo. Il *focus* del trattamento è rappresentato dal miglioramento delle condizioni di vita del paziente, nella misura consentita dalla malattia.

Atrofia muscolare spinale (SMA)

Patologia ereditaria autosomica recessiva congenita, caratterizzata da degenerazione del secondo motoneurone con amiotrofia progressiva ed interessamento principale dei muscoli respiratori.

Epidemiologia: La prevalenza è di 1 neonato su 6000 nascite. Caratterizzata da una mortalità precoce, nella forma più grave porta ad exitus entro il primo anno e mezzo di vita.

Classificazione

Le SMA vengono classificate in base all'epoca d'esordio:

- Tipo I o forma di Werdnig-Hoffman*: La forma più grave, si manifesta entro i primi mesi di vita ed ha un'aspettativa di vita ridottissima; è caratterizzata da un'amiotrofia generalizzata (*floppy baby*) e dall'incapacità quindi di mantenere la stazione seduta.
- Tipo II o forma intermedia*: Si manifesta nei primi anni di vita, il bambino riesce a mantenere la stazione seduta ma non a deambulare.
- Tipo III o Wolfhart-Kugelbert-Welander*: A esordio giovanile, ha un'aspettativa di vita relativamente lunga, si manifesta principalmente con debolezza muscolare.
- Tipo IV*: La forma più lieve con esordio in età adulta e risparmio del distretto bulbare.

Eziopatogenesi: La causa è genetica, legata nella maggior parte dei casi ad una delezione del gene codificante per la proteina di sopravvivenza motoneuronale SMN1. La SMA ha esordio tanto più precoce e progressione tanto più rapida quanto meno proteina SMN viene prodotta.

Trattamento: Non esistono ad oggi terapie efficaci per la SMA, la gestione del paziente è multidisciplinare e presenta gli stessi obiettivi della gestione del paziente con SLA.

-ALGIE CRANIO-FACCIALI-

Classificazione internazionale

- **Cefalee primarie**, non secondarie ad altre condizioni:
 1. *Emicrania*, con aura – senza aura;

2. *Cefalea di tipo tensivo*, episodica sporadica – frequente e cronica;
 3. *Cefalea a grappolo*;
 4. *Altre cefalee primarie*.
- **Cefalee secondarie** a patologie sottostanti:
 5. *Cefalea attribuita a traumatismo cranico e/o cervicale*;
 6. *Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali*;
 7. *Cefalea attribuita a patologie intracraniche non vascolari*;
 8. *Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione*;
 9. *Cefalea attribuita a infezione*;
 10. *Cefalea attribuita a disturbo dell'omeostasi*;
 11. *Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche*;
 12. *Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico*;
 13. *Neuropatie dolorose craniche e altri dolori facciali*;
 14. *Altri disturbi cefalgici*.

EMICRANIA

Cefalea caratterizzata da dolore pulsante di intensità medio-forte, a localizzazione unilaterale, associato a sintomi neurovegetativi, con durata media di 4-72 ore e frequenza degli attacchi da 1-2 al mese a 1-2 alla settimana.

Epidemiologia: Incidenza del 14,7% in Europa, con prevalenza nel genere femminile e picco d'esordio tra i 10 ed i 40 anni.

Quadro clinico: Il dolore ha esordio graduale a localizzazione unilaterale e intensità medio-forte, con limitazione delle attività quotidiane, è esacerbato dall'attività fisica di routine. Può associarsi a sintomi neurovegetativi quali fotofobia, nausea, vomito, lacrimazione, fonofobia, osmofobia; può inoltre essere preceduto da sintomi premonitori.

La fase di risoluzione è generalmente caratterizzata da spossatezza e malessere generalizzato.

L'aura: Disturbo ricorrente, si manifesta con attacchi caratterizzati da sintomi neurologici focali, i quali generalmente cominciano e finiscono prima dell'insorgere del dolore emicranico.

-*Aura visiva:* con fenomeni visivi positivi (scotomi scintillanti) o negativi (emianopsia laterale omonima completa o parziale, visione a tunnel);

-*Aura sensitiva:* con parestesie, disestesie e anestesie;

-*Aura motoria:* con ipostenia, debolezza;

-*Disturbi del linguaggio* come afasia espressiva o di comprensione.

Fisiopatogenesi

Potrebbe essere considerata una “tendenza ereditaria” ad avere cefalea sommata a cause non ereditarie e ambientali.

-*Teoria periferica o vascolare:* Un'alterata attività del meccanismo di costrizione-dilatazione dei vasi cerebrali starebbe alla base del dolore pulsante;

-*Teoria trigemino-vascolare:* Il dolore dipenderebbe da una forma in infiammazione neurogena sterile della dura madre e dei tessuti extracranici;

-*Teoria centrale:* Il dolore sarebbe causato da ipereccitabilità neuronale dovuta all'assunzione di sostanze o ad alterazioni del ritmo sonno-veglia;

-*Teoria unificante:* L'emicrania sarebbe causata da una successione di eventi elettrici ad esordio occipitale, che provocano processi biochimici analoghi a quelli succitati. Tali eventi dipenderebbero da fattori genetici e ambientali.

Trattamento

- **Terapia sintomatica:**

-*Ergot-derivati:* derivati dell'ergotamina, un farmaco ad azione vasocostrittrice; non vengono più utilizzati a causa delle numerose controindicazioni;

-*Triptani:* Per pazienti con crisi totalmente disabilitanti o con crisi parzialmente disabilitanti nei quali i farmaci analgesici siano controindicati o inefficaci. Se dopo le prime due somministrazioni il paziente non è responsivo si cambia terapia;

-*Analgesici e FANS:* Per il trattamento di attacchi di lieve o moderata intensità, sono un'alternativa ai triptani se questi sono controindicati o inefficaci;

-*Antiemetici:* Utilizzati nel caso in cui le succitate categorie farmaceutiche risultino inefficaci nel combattere nausea e vomito.

- **Terapia di profilassi:** Indicata quando il paziente presenti più di due crisi parzialmente o totalmente disabilitanti al mese, della durata complessiva di almeno 4 giorni. I cicli di profilassi variano da 3 a 12 mesi o

più a seconda del farmaco e della risposta terapeutica.

- Antidepressivi triciclici*: Utilizzati nel caso di comorbidità con depressione, ansia e/o insonnia, ed in caso l'emicrania si associa a cefalea tensiva;
- Beta-bloccanti*: Prima scelta in caso di ipertensione e/o tachicardia, vanno evitati in caso di depressione, asma, bradicardia, nei soggetti anziani e nei diabetici,
- Antagonisti serotoninergici*;
- Calcioantagonisti*;
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina*: Utilizzati in caso di comorbidità con sindromi depressive lievi-moderate;
- Antiepilettici*: Farmaci molto promettenti nella prevenzione dell'emicrania e di altre forme di cefalea.

CEFALEA TENSIVA

Cefalea caratterizzata da dolore di tipo gravativo-costrittivo, di intensità lieve-media non associata a sintomi neurovegetativi e localizzazione bilaterale, con durata variabile da 30 minuti a 7 giorni nelle forme episodiche o continua nelle forme croniche.

Epidemiologia: La più diffusa ed eterogenea delle cefalgie primarie, ha tasso d'insorgenza in Europa del 62%, con prevalenza nel sesso femminile ed età d'esordio compresa tra i 20 ed i 50 anni.

Quadro clinico: La cefalea è caratterizzata da dolore di tipo gravativo-compressivo, bilaterale a sede frontale ed occipitale (cefalea "a casco"), di intensità lieve-moderata, tale da non impedire le normali attività quotidiane. Generalmente vi è assenza di sintomi associati, se non lievi casi di nausea, fotofobia e fonofobia.

-*Cefalea tensiva episodica (12-180 gg/anno, <15 gg/mese)*: Gli episodi hanno durata variabile da 30 minuti a 7 giorni, in assenza di sintomi associati;

-*Cefalea tensiva cronica (>180 gg/anno, >15 gg/mese da >3mesi)*: Caratterizzata da episodi quotidiani molto frequenti, di durata continua variabile fino a giorni, associati a nausea lieve, fotofobia, fonofobia.

Fisiopatologia: Genesi multifattoriale nota solo in parte, comprende la contrazione dei muscoli paracervicali e meccanismi sia periferici che centrali.

Trattamento

- **Terapia sintomatica:** -*FANS, Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei*.
- **Terapia di profilassi:** Indicata in pazienti con frequenza degli attacchi >2/settimana, con durata dell'attacco di 3-4 ore in media, nei casi in cui la gravità dell'attacco possa portare ad un abuso di sintomatici o ad una importante disabilità quotidiana. I farmaci utilizzati sono:
 - Antidepressivi triciclici*;
 - Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)*: In caso di associazione della cefalea a stati depressivi;
 - Miorilassanti* (con effetto miorilassante centrale) come benzodiazepine e tizianidina: In caso di comorbidità con stati ansiosi;
 - Altri farmaci con effetto miorilassante periferico*;
 - Terapie non farmacologiche* come biofeedback, training autogeno, agopuntura, massoterapia, TENS, stretching.

CEFALEA A GRAPPOLO

Cefalea caratterizzata da dolore di tipo trafittivo di intensità medio-alta, a localizzazione strettamente unilaterale a sede orbitale, sovraorbitale, temporale, in associazione a sintomi legati alla sede colpita; con durata e frequenza variabili in determinati periodi di tempo definiti "grappoli", alternati a fasi di remissione.

Epidemiologia: L'incidenza in Europa varia dallo 0,09 allo 0,3% della popolazione generale, con prevalenza nel sesso maschile ed età media di insorgenza intorno ai 20-30 anni.

Quadro clinico: Caratterizzata da attacchi concentrati in periodi attivi detti *grappoli*, che si alternano in genere a fasi di remissione. Il dolore è di tipo trafittivo, lancinante, con intensità elevata, è sempre unilaterale e la sede più frequente è la zona oculare/perioculare/temporale. I sintomi associati sono rappresentati da lacrimazione, rinorrea e congestione nasale, ptosi e miosi ipsilaterali, edema e arrossamento perioculare.

-*Forma episodica*: La durata di ciascun grappolo è di uno o 2 mesi, solitamente concomitante con i cambi di stagione, con periodi di remissione di anche uno o due anni;

-*Forma cronica*: Il grappolo può durare anche un anno con periodi di remissione inferiori ai 30 giorni.

Fisiopatologia

Teoria neurovascolare: Processo infiammatorio vascolare con coinvolgimento del nervo trigemino; la ritmicità e la periodicità dei grappoli è imputabile ad un coinvolgimento dell'ipotalamo nel suo ruolo di "orologio biologico".

Trattamento

- **Terapia sintomatica:** -Sumatriptan;
-Ossigenoterapia;
-Indometacina.
- **Terapia di profilassi:** Prevede la somministrazione continua di *calcioantagonisti* e *litio carbonato* e la somministrazione di cicli di *corticosteroidi* (prednisone) isolati al periodo del grappolo (terapia scalare).
- **Terapia chirurgica:** Utilizzata nelle forme croniche o farmaco-resistenti, consiste nella *deep brain stimulation*, una stimolazione inibitoria della regione ipotalamica che risulta attiva nella fase attiva.

NEURALGIA TRIGEMINALE

Caratterizzata da attacchi parossistici con dolore di tipo trafittivo e urente, a localizzazione unilaterale e sede del territorio di distribuzione delle branche trigeminali, con durata molto breve, possono ripetersi ed essere scatenati da fattori "trigger".

Epidemiologia: Incidenza di 15,5 ogni 100000 abitanti con prevalenza nelle donne ed esordio >50 anni.

Quadro clinico: L'attacco nevralgico è di tipo parossistico, caratterizzato da un dolore tipo "scossa elettrica", di intensità severa, di durata variabile da <1 secondo a 2 minuti, può ripetersi in salve e può essere scatenato da *fattori trigger*; in particolare si evidenziano *zone trigger* della cute che, se stimolate, possono causare un attacco. Le branche mascellare e mandibolare del trigemino sono maggiormente interessate rispetto a quella oftalmica.

Fisiopatologia: E' stato riscontrato nella maggior parte dei casi un conflitto neurovascolare, nell'area di contatto del vaso col trigemino è stata evidenziata una demielinizzazione del nervo.

Trattamento: Prevede sia la terapia medica che la terapia chirurgica. Quest'ultima è utilizzata nelle fasi tardive della malattia, in cui vi è comparsa di deficit sensitivi permanenti nei territori colpiti ed i farmaci non hanno più effetto.

-LE DEMENZE-

Demenza: *Compromissione della memoria a breve e a lungo termine e, almeno, di una delle attività primarie (pensiero astratto, capacità critica, linguaggio, orientamento topografico) in assenza di alterazioni della coscienza e con significativa interferenza nell'attività lavorativa e nelle relazioni interpersonali.*

Epidemiologia: -50-55% Malattia di Alzheimer;

-15% Demenza vascolare;

-15-20% Forme miste;

-10-15% Altre cause.

DEMENZE DI ORIGINE NEURODEGENERATIVA

Condizioni sottese da morte progressiva dei neuroni cerebrali, conseguente alla presenza di depositi anomali di materiale proteico, accomunate da esordio insidioso, andamento lentamente ingravescente e progressivo.

Malattia di Alzheimer (MA)

Demenza pre-senile, consegue alla formazione di placche amiloidi extracellulari e di depositi intraneuronali di proteina tau anomala, con conseguente morte dei neuroni ed ipotrofia cerebrale. Ha esordio con deficit della memoria a breve termine, nel decorso si manifestano deficit cognitivi, disturbi della personalità, deficit della memoria a lungo termine, disorientamento spazio-temporale.

Epidemiologia: La MA è generalmente sporadica, colpisce il 4-5% della popolazione >65 anni, l'1% tra i 65-70 anni ed il 30% della popolazione >85 anni, con prevalenza nel sesso femminile (carezza post-menopausa di estrogeni).

Eziopatogenesi, genetica e neuropatologia

Patogenesi complessa, i cui meccanismi non sono ancora noti. Fattori di rischio sono una bassa scolarità (presenza di poche sinapsi corticali), traumi cranici (favoriscono l'accumulo proteico extracellulare).

Versante extracellulare → **Placche amiloidi** → Stress ossidativo, degenerazione citoscheletrica → *Apoptosi neuronale*

Versante intracellulare → **Grovigli neurofibrillari**, accumuli intraneuronali di proteina tau anomala, costituente dei neurofilamenti responsabili del trasporto assonale → Interruzione del trasporto assonale → *Apoptosi neuronale*

→ **Deplezione dell'acetilcolina**, conseguente alle alterazioni strutturali succitate; l'acetilcolina è il neurotrasmettitore legato direttamente al funzionamento dei circuiti della memoria e di altre capacità cognitive.

→ **Atrofia cerebrale**, inizialmente localizzata a livello ippocampale e periippocampale, poi diffusa in sede parietale e frontale.

→ **Alterazioni macroscopiche:** Dilatazione ventricolare, atrofia cerebrale.

Quadro clinico

- **L'esordio:** fase di decadimento cognitivo lieve

Comparsa di deficit della memoria episodica con amnesia anterograda, le attività quotidiane non risultano compromesse.

- **Fase di demenza lieve**
Frequenti alterazioni affettivo-comportamentali (reazione alla patologia con deflessione dell'umore, irritabilità, apatia. Comparsa di disorientamento temporale, turbe del linguaggio, iniziale compromissione di alcune capacità prassiche, del pensiero astratto e della critica.
- **Periodo di stato** (1-2 anni dall'esordio)
Amnesia retrograda e sindrome alogica. In tempi variabili compaiono disorientamento topografico, difficoltà di calcolo, ragionamento, pianificazione.
- **Fase avanzata**
Anosognosia, deterioramento cognitivo, crescente compromissione dell'indipendenza, comparsa di aggressività, attività motoria aberrante, allucinazioni e deliri. Tutte le capacità cognitive sono severamente compromesse, il paziente è completamente dipendente dal *caregiver*.
- **Fase terminale** (4-6 anni dall'esordio)
Caratterizzata da vita vegetativa e sfacelo mentale. Perdita della deambulazione, incontinenza, disfagia, mioclonie, epilessia, rigidità motoria progressiva fino ad un quadro di tetraparesi in flessione.
- **Exitus**
Avviene di solito per patologie intercorrenti, in particolare per infezioni delle vie respiratorie (spesso *ab ingestis*) o urinarie, o a partenza da ulcere da decubito. La sopravvivenza media varia dai 3 agli 8 anni, in relazione all'età del paziente al momento della diagnosi.

Diagnosi

La diagnosi definitiva richiede l'*esame istopatologico*, che raramente si effettua *in vivo*. Nella diagnosi si distingue quindi tra *forma certa*, *forma probabile* e *forma possibile*.

- **Criteria:** Presenza di -*Demenza*, valutabile attraverso una batteria di test neuropsicologici;
 - Deficit di una o più aree cognitive*;
 - Nessun disturbo dello stato di coscienza*, il paziente è sveglio, lucido, collaborante;
 - Esordio tra i 40 e i 90 anni*;
 - Assenza di disordini sistemici o neurologici* in grado di determinare deficit cognitivi progressivi.
- **Elementi che confermano la diagnosi:** -*Deterioramento delle funzioni cognitive* (sindrome alogica);
 - Allucinazioni*;
 - Difficoltà nello svolgere attività quotidiane e personalità alterata*;
 - Familiarità*;
 - Rachicentesi positiva* (dosaggio di beta-amiloide e proteina tau);
 - Atrofia ippocampale visualizzabile alla TC o RM*.
- **Elementi contro la diagnosi:** -*Esordio improvviso*, può essere determinato da neoplasie, infezioni, emorragie;
 - Segni neurologici precoci* in corso di malattia, quali emiparesi, ipoestesia, deficit del campo visivo, mancanza di coordinazione;
 - Attacchi epilettici e disturbi della deambulazione all'esordio*.

Terapia

Per tutte le forme di demenza vengono utilizzate le stesse forme di assistenza, a causa dell'incertezza della diagnosi e dell'assenza di una terapia efficace.

Trattamento farmacologico: -*Anticolinesterasici* in fase lieve-moderata;

- Memantina* per gli stadi medio-avanzati, insieme agli anticolinesterasici consente di rallentare il decorso della malattia, senza però arrestarla;
- Antidepressivi, ansiolitici*, spesso inefficaci, in quanto il processo depressivo è legato al processo demenziale;
- Antipsicotici* per pazienti agitati, aggressivi o che presentano deliri e allucinazioni.

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Si tratta di un disturbo cognitivo di grado lieve, che nel 15% dei casi va incontro a demenza conclamata, mentre nel restante 85% dei casi presenta un quadro stabile per lunghi periodi di tempo.

Demenze frontotemporali

Comprendono tre forme di decadimento cognitivo ingravescente correlate a neurodegenerazione, con esordio intorno ai 65 anni e prevalenza nel sesso maschile:

- Demenza frontale propriamente detta o comportamentale*;
- Afasia non fluente progressiva*;

-*Demenza semantica.*

Hanno generalmente decorso più rapido e sopravvivenza più breve della MA.

Demenze associate a Parkinson e parkinsonismi

Demenze in cui ai deficit cognitivi si associa una *sindrome extrapiramidale* progressiva, rigido-acinetica.

Sono rappresentate da: -*Malattia a corpi di Lewy (LBD);*

-*Degenerazione corticobasale (DCB);*

-*Paralisi sopranucleare progressiva (PSP).*

DEMENZE VASCOLARI (DV)

Demenza senile con esordio improvviso e decorso a scalini, caratterizzata da episodi ictali di natura ischemica, emorragica o da ipoperfusione. Le tipologie differiscono in base alla natura degli episodi ictali ed alla distribuzione (diffusa, corticale o sottocorticale, focale).

Epidemiologia: Ha incidenza del 5% della popolazione >80 anni con aumento nell'avanzare degli anni, prevalenza nel sesso maschile. E' prevalentemente sporadica, i casi familiari sono rari.

Quadro clinico

I deficit cognitivi e neurologici possono conseguire a:

- Perdita di tessuto cerebrale più o meno estesa a causa i ictus ischemici o emorragici;
- Insufficiente perfusione cronica del parenchima per modificazioni strutturali di piccoli vasi.

- **Forma sottocorticale:** Associazione di deficit cognitivi, sindrome depressiva con importante componente apatica, incontinenza sfinterica e turbe motorie precoci, quali parkinsonismo, alterazioni della marcia e cadute. Presenta decorso progressivo come nella MA, a differenza delle altre forme vascolari.
- **Forma multinfartuale:** Danno vascolare prevalentemente a sede corticale, presenta un profilo cognitivo variabile a seconda delle regioni corticali coinvolte. Presenta decorso a gradini.
- **CADASIL** (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy): Il paziente presenta una storia decennale di emicranie con aura, depressione, ictus in età giovane-adulta e demenza progressiva a esordio precoce.

**Decorso a gradini:* Presenta un'alternanza di *periodi acuti*, caratterizzati da nuovi episodi ictali che peggiorano il quadro clinico, e *fasi di stasi*, caratterizzate da relativa stasi della sintomatologia. All'esordio si evidenziano lesioni ischemiche con presenza di tessuto gliotico, avvenute anche in tempi diversi. La somma delle vecchie lesioni ed i nuovi attacchi causano la precipitazione della sintomatologia.

Diagnosi

- **TC o RM:** Permettono di confermare la presenza di una cerebrovasculopatia e di orientare verso una tipologia di DV rispetto ad un'altra, a seconda della distribuzione delle lesioni;
- **Valutazione dei fattori di rischio vascolare** da quelli più comuni a quelli più infrequenti: ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, cardiopatie/patologie della coagulazione, etc;
- **Test psicomedici** permettono di porre una diagnosi di DV probabile o di DV possibile.

Prognosi

Legata alla prevenzione di ulteriori attacchi ischemici o emorragici. Appare in genere peggiore, in termini di aspettativa di vita, rispetto a quella della MA, in relazione ai decessi per eventi vascolari.

FORME MISTE (MA + DV)

Alle alterazioni di tipo Alzheimer si associano lesioni cerebrali ischemiche, ciò suggerisce una sinergia che va oltre la semplice sommazione delle lesioni.

Diabete, ipertensione, malattia coronarica, ipercolesterolemia rappresentano fattori di rischio per entrambe le malattie.

-PARKINSON E PARKINSONISMI-

MALATTIA DI PARKINSON

Patologia neurodegenerativa a decorso progressivo cronico, definita clinicamente dall'associazione di tremore essenziale, rigidità e bradicinesia.

Epidemiologia: Esordio generalmente tra i 50 ed i 60 anni d'età, con frequenza aumentata con il progredire dell'età ed una lieve prevalenza nel sesso maschile. Ha incidenza di 120-180 casi su 100000 abitanti nella popolazione generale.

Eziologia: Eziologia sconosciuta. Nella patogenesi hanno probabilmente un ruolo una *predisposizione*

genetica, fattori ambientali ed agenti esogeni in grado di esercitare un'azione tossica sui neuroni dopaminergici, l'accumulo di aggregati proteici (alfa-sinucleina) nei corpi di Lewy.

Quadro clinico e decorso: Esordio insidioso caratterizzato da uno o più dei seguenti sintomi, tende ad essere inizialmente unilaterale e asimmetrica, per poi estendersi ad una distribuzione generalizzata.

-*Tremore parkinsoniano (essenziale):* Manifestazione a riposo, localizzazione alle estremità distali degli arti, scomparsa durante l'esecuzione di movimenti volontari, esacerbato da fattori esterni. E' sintomo d'esordio nel 60% dei casi.

-*Rigidità extrapiramidale (plastica):* Consiste nell'aumento del tono muscolare apprezzato come resistenza continua, omogeneamente distribuita e costante al movimento passivo.

-*Acinesia;*

-*Bradichinesia.*

La *deambulazione* avviene lentamente e a piccoli passi, con difficoltà nell'avvio della marcia (*start hesitation*) che può proseguire con una progressiva accelerazione (*festinatio*) dovuta a compromissione dei riflessi posturali. I cambi di direzione o i passaggi ristretti possono comportare un blocco della deambulazione (*freezing*).

La *sintomatologia non motoria* è caratterizzata da disfunzioni vegetative, disturbi del sonno, turbe psichiche, deficit cognitivi frontali.

Classificazione

Sulla base della sintomatologia prevalente e dell'evoluzione, è possibile distinguere:

-*Forma tremorigena:* Dominata da tremore, con insorgenza più precoce ed evoluzione clinica più lenta e meno invalidante;

-*Forma rigido-acinetica:* Dominata da grave rigidità ed acinesia, frequenti turbe posturali e dell'andatura, con evoluzione più rapida e invalidante.

Diagnosi: La diagnosi definitiva è solo autoptica, tuttavia è possibile ottenere elevati livelli di accuratezza diagnostica tramite applicazione dei *criteri di Gelb*, che richiedono la presenza di almeno due dei tre sintomi cardinali e la responsività al trattamento con L-dopa, oltre all'esclusione di forme che entrano in diagnosi differenziale come il tremore essenziale, parkinsonismi atipici e sintomatici. La diagnosi così ottenuta può essere suffragata dai risultati ottenuti con le tecniche di *neuroimaging* e di *medicina nucleare*.

Parkinsonismi atipici

Gruppo di malattie neurodegenerative caratterizzate da associazione di parkinsonismo con altri segni neurologici specifici, evoluzione rapida ed assenza di responsività alla terapia dopanimergica.

- Atrofia multisistemica: Afezioni con vario pattern di degenerazione accomunate dalla presenza di segni extrapiramidali, disautonomici, cerebellari e piramidali;
- Paralisi sopranucleare progressiva;
- Degenerazione corticobasale.

Trattamento

L'approccio varia nelle diverse fasi della malattia, le sole evidenze sicure riguardano la fase sintomatica, mentre non esistono al momento affidabili terapie neuroprotettive o neurorestaurative. L'*obiettivo* terapeutico è il miglior controllo possibile dei sintomi con il minimo degli effetti collaterali.

-*Pazienti giovani con lunga aspettativa di vita:* l'obiettivo è la riduzione del rischio di complicanze motorie;

-*Pazienti anziani con deterioramento cognitivo:* l'esigenza principale è la riduzione degli effetti collaterali psichiatrici.

La terapia farmacologica prevede l'utilizzo di *farmaci anticolinergici*, *L-dopa* (precursore della dopamina, ne incrementa la trasmissione) o *dopamino-agonisti*, al fine del mantenimento dell'equilibrio dopamina/acetilcolina.

SINDROMI COREICHE

Corea di Huntington

Malattia degenerativa ereditaria, caratterizzata dall'associazione di movimenti involontari, alterazioni del comportamento e deterioramento cognitivo progressivo.

E' una patologia rara, con incidenza di 4-10 casi su 100000 abitanti e distribuzione ubiquitaria. Unico trattamento efficace è la terapia sintomatica.

SINDROMI DISTONICHE

Distonia: *Disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute e protratte, diffuse o localizzate a specifici gruppi muscolari, responsabili di movimenti ripetitivi, per lo più a carattere torsionale, o di posture anomale. Ha carattere aritmico e discontinuo, migliora col riposo e viene esacerbato dallo stress e dall'affaticamento.*

Classificazione

Le sindromi distoniche vengono classificate in rapporto a:

- **Età d'esordio:** -*Infantile (0-12 anni)*, -*Adolescenziiale (13-20 anni)*, -*Adulta (>20 anni)*;
- **Distribuzione:** -*Focale (una sola regione interessata)*, -*Segmentale (due regioni contigue)*, -*Multifocale (due regioni non contigue)*, -*Generalizzata*, -*Emidistonia (un lato del corpo)*;
- **Eziologia:** -*Forme primarie, generalizzate o focali (la distonia si presenta come segno neurologico isolato)*, -*Distonia-plus*, -*Forme eredo-degenerative*, -*Forme secondarie*.

TREMORE ESSENZIALE

Epidemiologia: E' il disturbo del movimento più frequente, con un'incidenza del 3-5% della popolazione >40 anni ed età media d'esordio di 35-40 anni. Si è evidenziata familiarità nell'80% dei casi.

Quadro clinico: Caratterizzato da tremore attitudinale (si manifesta nel mantenimento della postura), con distribuzione elettiva bilaterale alle mani, con possibile associazione di tremore al capo, alla mandibola, alla lingua e della voce. Nella progressione si osserva un aumento dell'ampiezza ed una diminuzione della frequenza. Può essere esacerbato dallo stress emotivo e fisico e dal freddo.

Trattamento: Il trattamento è sintomatico e prevede la terapia farmacologica con l'utilizzo di *farmaci antitremorigeni* quali beta-bloccanti, antiepilettici e benzodiazepine.

-DISTURBI DELL'EQUILIBRIO E ATASSIE-

Atassia: *Conseguenza di un'alterazione del sistema cerebellare, il termine definisce clinicamente la mancanza di coordinazione.*

Le atassie sono caratterizzate da disequilibrio, incoordinazione progressiva della marcia e degli arti, disartria, dismetria, tremore e anomalie dei movimenti oculari, secondari ad anomalie cerebellari.

In base alla loro eziologia possono distinguersi *forme ereditarie, forme sporadiche non ereditarie e forme sporadiche acquisite da cause non genetiche o esogene.*

-MALATTIE DEI NERVI PERIFERICI-

Con il termine **neuropatia periferica** vengono indicate le patologie dei nervi periferici, indipendentemente dalle cause.

Classificazione topografica

- **Radicolopatie**, con interessamento di una singola radice nervosa;
 - Multiradicolopatie*, con interessamento di più radici nervose continue;
 - Poliradicolopatie*, con lesioni radicolari diffuse.
- **Ganglionopatie:** Patologie del ganglio spinale.
- **Plessopatie;**
- **Patologie dei tronchi nervosi**, a valle dei plessi, si classificano in:
 - Mononeuropatie*, per lesione del singolo tronco nervoso;
 - Multineuropatie*, per interessamento multifocale simultaneo o successivo di più nervi non contigui e asimmetrici;
 - Polineuropatie*, per un deficit bilaterale, simmetrico e sincrono di diversi nervi.
 Si parla di *poliradicoloneuropatie* nel caso di danno diffuso sia distale che prossimale che coinvolga contemporaneamente, oltre al tronco nervoso, anche le radici spinali.

-VASCULOPATIE CEREBRALI-

Ictus: *Improvvisa comparsa di segni e/o sintomi a deficit globale e/o focale delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non ad una vasculopatia cerebrale.*

L'ictus cerebrale è la malattia neurologica più frequente, rappresenta la seconda causa di morte e la prima di disabilità nell'anziano a livello mondiale.

Può essere conseguente ad un evento ischemico (*ictus ischemico*) o ad un attacco emorragico (*ictus emorragico*).

Ictus Ischemico

L'**ischemia** è determinata dalla *transitoria o permanente riduzione del flusso ematico cerebrale*.

Eziopatologia

L'ischemia può essere causata da una trombosi a carico di un'arteria cerebrale, da un evento embolico, da una trombosi venosa o da un'ipoperfusione sistemica.

Nell'*area ipoperfusa* è possibile individuare il *core ischemico*, con flusso cerebrale <20%, che già dopo alcuni minuti è soggetto ad una depolarizzazione anossica permanente con danneggiamento letale. Tra il *core* ed il tessuto normale vi è l'*area di penombra ischemica*, con flusso ematico e metabolismo energetico parzialmente mantenuti, che, dopo un certo lasso di tempo ed in assenza di riperfusione, regredisce a tessuto infartuato. L'obiettivo principale della terapia è il salvataggio dell'area di penombra ischemica.

Classificazione

Può essere definita in base a:

- **Gravità globale dei sintomi neurologici:** -*Minor stroke*;
-*Major stroke*.
- **Eziopatogenesi (CLASSIFICAZIONE TOAST):**
 - Aterosclerosi*: Una delle cause più comuni, le cui manifestazioni principali sono rappresentate dalla formazione di placche aterosclerotiche e dalla lipoalinosi;
 - Dissezione arteriosa*: Definita come la formazione di uno "strappo" nella tonaca intima della parete arteriosa, con progressiva entrata di sangue tra la tonaca intima e la tonaca media e conseguente formazione di un *falso lume*, con ematoma intramurale, e stenosi del *vero lume*;
 - Causa cardioembolica*: Consiste nella formazione di un coagulo nell'atrio sinistro che viene trasportato dal flusso ematico ad occludere un'arteria cerebrale;
 - Disturbi ematologici*;
 - Sostanze da abuso*: Cocaina e crack, amfetamine, ecstasy e marijuana.

Caratteristiche cliniche

Sono molto variabili sia per sintomi e segni che per gravità, essendo diretta espressione della sede della lesione ischemica e della sua estensione.

Diagnosi

L'elemento anamnestico più importante è l'*esordio improvviso*.

- **Diagnostica strumentale in fase acuta:**
 - TC encefalo*: Utilizzata per la diagnosi differenziale nei confronti di un'emorragia o di una lesione occupante spazio. Va ripetuta a distanza di 48-96 ore per visualizzare la sede e l'estensione della lesione ed accertare la diagnosi,
- **Diagnostica strumentale per diagnosi di causa:**
 - Ecocolor doppler transcranico e dei tronchi sovraortici*;
 - Angiografia cerebrale tradizionale, angio-RM e angio-TC encefalo*;
 - Accertamenti cardiologici*.

Trattamento

L'inquadramento clinico precoce è essenziale per intraprendere una terapia trombolitica o endovascolare ed attuare una prevenzione precoce di un deterioramento del quadro neurologico e delle complicanze neurologiche e internistiche.

- **Trattamento specifico della fase acuta:**
 - Terapia farmacologica trombolitica con Alteplase (rtPA)*, e.v. Entro 4,5 ore dall'esordio;
 - Trombectomia meccanica*: Terapia di ricanalizzazione endovascolare.
- *Scenari possibili e modalità di trattamento:
 - Non dimostrata occlusione di grossi vasi → rtPA e.v.;
 - Dimostrata occlusione di grossi vasi → rtPA e.v. + trombectomia;
 - Dimostrata occlusione di grossi vasi e controindicazione a rtPA e.v. → trombectomia.
- **Trattamento generale medico e chirurgico della fase acuta:**
 - Trattamento anticoagulante* tramite Aspirina (prima misura terapeutica, rappresenta una prevenzione precoce per una recidiva ischemica) o Eparina (nei casi più a rischio), è contronidicato in caso di eccessivo rischio emorragico o di controindicazioni sistemiche del paziente.
- **Mantenimento dei parametri vitali**
- **Complicanze neurologiche:**
 - Infarcimento emorragico*: Può essere spontaneo o associato alla terapia, ha severità variabile da semplici petecchie interne alla lesione fino a voluminosi ematomi intraparenchimali con inondamento ventricolare;
 - Edema cerebrale*: La morte durante la prima settimana dall'esordio è spesso dovuta alla sua comparsa ed ai conseguenti aumento della PIC ed erniazione cerebrale;

-Crisi epilettiche.

- **Complicanze internistiche:**
 - Infezioni polmonari e delle vie urinarie;
 - Insufficienza respiratoria;
 - Aritmie cardiache;
 - Trombosi venose profonde.
- **Terapia medica di prevenzione**, dipende dalla diagnosi di causa:
 - Terapia antiaggregante nei casi dovuti ad aterosclerosi e ictus idiopatico;
 - Endoarterectomia o stenting carotideo in caso di stenosi sintomatica delle arterie carotidi;
 - Controllo dei fattori di rischio;
 - Corretto stile di vita.

Attacchi ischemici transitori (TIA)

Episodi di disfunzione neurologica da ischemia cerebrale o retinica con durata in genera inferiore ad un'ora e senza evidenza di danno cerebrale permanente.

Caratteristiche cliniche e diagnosi

Il primo obiettivo della diagnosi è verificare la **presenza di almeno un sintomo focale ad esordio acuto**: un deficit motorio o sensitivo lateralizzato, un disturbo del linguaggio oppure un sintomo riferibile ad un deficit dei nervi cranici.

Sintomi non accettabili se presenti in modo isolato sono: Perdita di coscienza, sensazione di instabilità, astenia generalizzata, confusione mentale, perdita o calo del visus bilaterale associati a ridotto livello di coscienza, incontinenza sfinterica, vertigine, perdita dell'equilibrio, acufeni, sintomi sensitivi associati ad una parte di un arto o al volto, scotomi scintillanti, amnesia, drop attack).

Stratificazione del rischio e trattamento

- **Punteggio ABCD2 nella stratificazione del rischio di TIA:**
Elaborato per poter identificare i pazienti con TIA a maggior rischio di recidiva precoce. Lo score prevede un massimo di 6 punti ed è basato su quattro variabili.
 - A: Età → <60anni = 0p, >60anni = 1p;
 - B: Pressione arteriosa → <140/90mmHg = 0p, >140/90mmHg = 1p;
 - C: Clinica → Assenza di disturbi motori o del linguaggio = 0p, Deficit del linguaggio = 1p, Deficit motorio unilaterale = 2p;
 - D1: Durata → <10min = 0p, 10<m<59 = 1p, ≥60min = 2p;
 - D2: Diabete → Assente = 0p, Presente = 1p.
- **Trattamento**
Si riferisce alla terapia di prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

Trombosi venosa cerebrale (TVC)

Malattia cerebrovascolare caratterizzata da trombosi parziale o totale di uno o più seni venosi e/o vene cerebrali.

E' una causa rara di ictus (1%) ed ha prevalenza nel sesso femminile, a causa di fattori di rischio quali gravidanza, puerperio, uso di contraccettivi orali. Ha presentazione clinica variabile in base all'area cerebrale interessata ed il trattamento previsto è la terapia anticoagulante.

Emorragia cerebrale intraparenchimale primaria

Stravasamento ematico nel parenchima cerebrale con possibile estensione allo spazio subaracnoideo ed endoventricolare.

E' responsabile del 15% degli ictus; fattori di rischio sono rappresentati da ipertensione arteriosa, età, angiopatia amiloide, razza non caucasica, alcol, terapia con antiaggreganti o anticoagulanti, terapia trombolitica. La terapia prevede il trattamento farmacologico antiipertensivo aggressivo.

Emorragia cerebrale intraparenchimale secondaria a malformazioni vascolari

Lesioni congenite destinate ad accrescersi nel tempo, di natura non neoplastica.

Si distinguono angiomi arterovenosi, angiomi cavernosi, fistole arterovenose durali, angiomi venosi.

Emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma cerebrale

Emorragia subaracnoidea (ESA): Presenza di sangue negli spazi subaracnoidei della base del cranio (cisterne) o nei solchi della convessità degli emisferi.

- **Meccanismi:** Rottura di un aneurisma, trauma cranico;
- **Fattori di rischio:** Ipertensione, fumo, cocaina;
- **Quadro clinico:** Esordio con cefalea "a rombo di tuono", l'ESA è caratterizzata da perdita di coscienza, sindrome meningeale, compromissione della vigilanza fino al coma, deficit neurologici focali;
- **Scale di gravità dell'ESA:** Formate da 5 gradi di compromissione strettamente correlate all'outcome;
- **Diagnosi:** Neuroimmagini e monitoraggio EEG;
- **Trattamento:** Volto alla prevenzione del risanguinamento, tramite l'esclusione della sacca dal circolo, e delle conseguenze ischemiche del vasospasmo tardivo.

Riabilitazione post-ictus

Il presupposto del miglioramento clinico si basa sul concetto di

Plasticità neuronale: *le reti neuronali delle funzioni cerebrali colpite hanno la capacità di riorganizzarsi ed estendersi alle zone circostanti non lese.*

Il compito della neuro-riabilitazione è quello di favorire e velocizzare tale processo, tramite stimoli sensoriali esterni ed un avvio precoce.

-PERDITA TRANSITORIA DELLA COSCIENZA (PdCT)-

La sincope

Episodio di PdCT di breve durata, a risoluzione spontanea, completa e rapida in rapporto ad una improvvisa e globale ipoperfusione cerebrale.

Epidemiologia: La più frequente causa di PdCT di breve durata, con incidenza del 3% della popolazione maschile ed il 3,5% di quella femminile e prevalenza nei soggetti anziani.

Fisiopatologia

Unico **meccanismo patogenetico** è un'anossia o ipossia cerebrale, globale e transitoria, determinata da una riduzione acuta del flusso ematico cerebrale $<30\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ [valori critici di asistolia $>4,7\text{s}$ o caduta della PA sistemica $<70\text{mmHg}$ in soggetti sani in ortostatismo].

- **Classificazione su base fisiopatologica:**

-*Sincope riflessa neuromediata*, caratterizzata da vasodilatazione e bradicardia con conseguente caduta della PA sistemica, preceduta da malessere, pallore e annebbiamento visivo, causata da un'intensa attività adrenergica. Può essere considerata una transitoria inappropriata risposta all'ortostatismo;

-*Sincope cardiogena*, la più temibile dal punto di vista prognostico. Può avere *base aritmica*, determinata dalla riduzione della gittata cardiaca, a prescindere dalle richieste del circolo periferico, o *strutturale*, in cui la richiesta circolatoria supera la capacità cardiaca di aumentare la gittata, determinata da cardiopatie e malattie cardiopolmonari.

-*Sincope da ipotensione ortostatica*, in caso di mancato aggiustamento cardiovascolare posturale. Il passaggio da clinostatismo a ortostatismo non è accompagnato da vasocostrizione, tachicardia e liberazione di catecolamine, per cui si verifica un crollo della PA sistemica con acuta ipoperfusione cerebrale e PdCT.

-*Sincope da furto della succlavia*, in pazienti con occlusione o stenosi dell'arteria succlavia vicino all'origine vertebrale, dovuta all'inversione del flusso ematico dal sistema vertebrobasilare a vantaggio della succlavia.

L'attività fisica di un arto può così far precipitare la sintomatologia neurologica.

Quadro clinico

Sintomatologia prodromica: Astenia, sensazione di mancamento e di vuoto epigastrico o nausea, ronzii auricolari, vertigini, annebbiamento visivo, restringimento del campo visivo, sudorazione, scialorrea.

Il recupero della coscienza avviene dopo 6-8 secondi spesso con astenia e nausea.

Terapia

Varia in rapporto al fattore causale, va presa in considerazione in caso di episodi ricorrenti, nei pazienti a rischio di complicanze traumatiche ed in particolare nei soggetti cardiopatici e con ipotensione.

-*Sincopi riflesse:* In caso di episodi ricorrenti, prima di ricorrere al trattamento farmacologico, si istruisce il paziente su come evitare gli eventi scatenanti ed utilizzare manovre in grado di far abortire l'episodio sincopale o ridurne la durata;

-*Sincopi da ipotensione neurogena:* Il trattamento prevede misure di ordine generale quali dieta, uso di calze elastiche, sollevamento della testata del letto durante la notte, la terapia farmacologica;

-*Sincopi cardiogene:* Il trattamento è diretto al miglioramento della patologia di base ed alla prevenzione delle sue complicanze.

EPILESSIA

Patologia cerebrale caratterizzata da una delle seguenti condizioni:

1. *Almeno 2 crisi epilettiche non provocate o riflesse ad almeno 24 ore l'una dall'altra;*

2. Una crisi non provocata ed una probabilità di ricorrenza delle crisi simile al rischio dopo due crisi non provocate (almeno 60%);
3. Diagnosi di una sindrome epilettica.

Epidemiologia

Incidenza dello 0,5-1% , da 50 a 120 casi per anno su 100000 abitanti, con prevalenza nelle fasi infanzia-adolescenza ed età senile.

Classificazione dal punto di vista eziologico:

- Epilessia genetica*: Diretta espressione di uno o più difetti genetici (noti o presunti) di cui le crisi rappresentano la manifestazione centrale;
- Epilessia strutturale/metabolica*: Da condizioni/malattie strutturali o metaboliche in grado di incrementare il rischio di sviluppare epilessia;
- Epilessia idiopatica*.

Eziopatogenesi

Le cause più frequenti possono essere suddivise in:

- Patologie neurologiche primitive*: traumi cranici, ictus, malformazioni vascolari, lesioni occupanti spazio, meningiti, encefaliti, encefalopatia HIV-correlata;
- Patologie sistemiche*: ipoglicemia, iponatremia, iperosmolarità, ipocalcemia.

Terapia

Trattamento farmacologico: Si basa sull'utilizzo di *farmaci antiepilettici (FAE)*. Lo scopo del trattamento è quello di ottenere il controllo delle crisi evitando gli effetti collaterali dei FAE, portando un miglioramento globale dello stile di vita del paziente.

Crisi epilettica

Transitoria ed improvvisa comparsa di segni e/o sintomi neurologici dovuti alla scarica ipersincrona ed eccessiva di una popolazione di neuroni cerebrali.

Classificazione

- **Crisi generalizzate**: Prendono origine da un'area specifica coinvolgendo poi rapidamente e bilateralmente strutture sia corticali che sottocorticali.
Si suddividono in:
 - Crisi tonico-cloniche (CTC)*, caratterizzate da una *fase tonica* della durata di alcuni secondi, in cui il paziente perde coscienza, presenta irrigidimento della muscolatura ed arresto respiratorio, seguita dalla *fase clonica* della durata di pochi minuti, caratterizzata dalla presenza di scosse cloniche diffuse agli arti, da respiro stertoroso con emissione di bava dalla bocca, frequente incontinenza sfinterica.
 - Crisi toniche*, caratterizzate dalla comparsa di contrazioni prolungate della muscolatura assiale con atteggiamento in flessione o estensione degli arti inferiori e atteggiamento in flessione di quelli superiori. La durata è spesso inferiore ai 10 secondi fino ad un minuto.
 - Crisi atoniche*, caratterizzate da improvvisa caduta associata ad alterazione dello stato di coscienza della durata di pochi secondi. Può coinvolgere solo la testa o il collo ma più diffusamente anche il tronco.
 - Crisi miocloniche*, caratterizzate da mioclonie di uno o più gruppi muscolari, singole o ripetute, di intensità variabile. Il recupero è immediato ed il paziente resta spesso cosciente.
 - Crisi a tipo assenza*, caratterizzate da una brusca ed improvvisa perdita del contatto associata ad arresto motorio. Le crisi terminano bruscamente e l'attività precedentemente svolta è ripresa, possono ricorrere organizzate in grappoli quotidiani.
- **Crisi focali**: Originano all'interno di circuiti neuronali limitatamente ad un solo emisfero, i network coinvolti possono essere più o meno ristretti e le manifestazioni cliniche sono espressione anatomica del network di origine e delle vie di propagazione.

Stato di male epilettico (SE)

Condizione dovuta al fallimento dei meccanismi che sottendono al termine della crisi o alla comparsa di meccanismi fisiopatologici che conducono a crisi epilettiche prolungate oltre il normale.

E' possibile stabilire un SE qualora una crisi continua o due o più crisi distinte, tra le quali non vi sia un completo recupero della coscienza, si manifestino per più di 5 minuti.

Può causare conseguenze a lungo termine che includono *necrosi e alterazioni dei circuiti neuronali* a seconda del tipo e della durata delle crisi.

Terapia

Il trattamento può essere diviso in tre fasi:

- Fase iniziale (20-30 min)*: *Misure generali*, quali assicurare la pervietà delle vie aeree, somministrare

ossigeno, valutare e normalizzare la situazione cardiaca ed i valori glicemici, eseguire esami ematologici, monitorare e trattare l'acidosi. Conseguentemente intraprendere il trattamento farmacologico, basato sull'utilizzo delle *benzodiazepine*.

-*Fase di SE definito (da 20-30 minuti a 60-90 min)*: *Misure generali*, quali determinare la causa dello SE, iniziare o proseguire il monitoraggio EEG per valutare la diagnosi e l'efficacia della terapia, monitorare e trattare le modificazioni della PA e/o eventuali alterazioni metaboliche, contattare la terapia intensiva per proseguire il trattamento.

-*SE refrattario (dopo 90 min)*: In caso di SE generalizzato convulsivo, ricorso all'assistenza rianimatoria e al trattamento mediante anestetici generali, per ottenere un quadro EEG di *burst suppression* della durata di almeno 24 ore per proteggere il SNC. In caso di SE focale non convulsivo, ultimo tentativo di somministrazione di FAE prima di ricorrere agli anestetici.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari