

## 40. Complicanze neurologiche delle malattie internistiche

A. Primavera, A. Murialdo

Complicanze neurologiche delle malattie internistiche sono di frequente riscontro e possono manifestarsi con modalità diverse e talora dominano il quadro clinico, tanto che per il 20% dei pazienti ricoverati in reparti di Medicina Generale è richiesta una valutazione neurologica.

Tra i motivi più comuni per cui viene richiesta una consulenza neurologica ricordiamo :

- *perdite di coscienza*
- *stati confusionali*
- *eventi cerebrovascolari*
- *cefalea*
- *vertigine*
- *sintomi e segni riferibili a danno organico encefalico o midollare*
- *disordini del movimento*
- *sintomi e segni riferibili a patologia neuromuscolare*

La consulenza neurologica riveste pertanto un ruolo di fondamentale importanza, e dalla nostra esperienza è emerso che nel 64% dei casi la valutazione neurologica conduceva a una significativa modificazione dell'approccio diagnostico e terapeutico (Primavera et al 1998). Verranno qui descritte alcune delle principali complicanze neurologiche delle malattie internistiche.

### Complicanze neurologiche delle malattie cardiovascolari

#### 1. Embolizzazione di origine cardiaca

Un terzo di tutti gli stroke ischemici riconosce una patogenesi cardioembolica. La formazione di trombi e la liberazione di emboli car-

diogeni sono favoriti da aritmie e da alterazioni strutturali delle valvole.

I fattori di rischio principali per l'embolia cardiaca sono :

- *Fibrillazione atriale*
- *Stenosi mitralica*
- *Trombi intraatriali*
- *Protesi valvolari*
- *Mixoma atriale*
- *Endocarditi infettive*
- *Endocarditi non batteriche*
- *Recente infarto del miocardio*
- *Zone di miocardio ipocinetico*
- *Prolasso della valvola mitrale*
- *Calcificazioni dell'annulus della mitrale*
- *Scompenso cardiocongestizio*

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 cinque volte maggiore di stroke. Tale rischio aumenta significativamente nei pazienti 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 stroke nei pazienti con età inferiore ai 75 anni.

Il rischio di embolia cerebrale è aumentato di 17 volte quando una patologia della valvola mitrale si associa a fibrillazione atriale, specie

## 1670 Malattie del sistema nervoso

se 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 viene raccomandata solo se si sono verificati precedenti fatti embolici o in caso di fibrillazione atriale.

L'infarto miocardico, specie se apicale, anterolaterale e se 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 pazienti con maggiore rischio sono quelli con pregresso scompenso cardiocongestivo e residua ipocinesia ventricolare. In questi pazienti, oltre al rischio di embolizzazione, è stata dimostrata l'importanza dell'ipoperfusione cerebrale nel causare una sofferenza cronica responsabile di una compromissione potenzialmente reversibile delle funzioni cognitive. È ancora oggetto di studio il ruolo dei farmaci inibitori dell'ACE (angiotensin-converting enzyme), in grado di aumentare il flusso ematico cerebrale nei pazienti con scompenso cardiaco.

Nei pazienti con pregresso evento cerebrovascolare che presentano sia la pervietà del forame ovale sia un aneurisma del setto interatriale, la concomitanza delle due patologie cardiache costituisce di per sé un fattore di rischio di recidiva cardioembolica, per cui in questi pazienti dovrebbero essere considerate altre terapie preventive, oltre a quella con antiaggreganti piastrinici.

### 2. 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 corteccia cerebrale è la zona più sensibile al danno ipossico. Se l'arresto cardiaco è di breve durata (< 5 minuti), si può avere una temporanea perdita di coscienza; un'ence-

falopatia demielinizzante si può tuttavia sviluppare anche 7-10 giorni dopo, con grave compromissione delle funzioni cognitive, segni piramidali, convulsioni, alterazioni della personalità, mioclonie. Arresti cardiaci prolungati causano danni cerebrali diffusi e irreversibili, con coma e decesso. La compromissione del midollo spinale è più rara e generalmente interessa i territori al di sotto di T5.

La prognosi generalmente dipende dall'età del paziente, dalla durata dell'arresto cardiaco e dal tempo trascorso prima che vengano instaurate le 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.

### 3. Complicanze della cateterizzazione cardiaca e degli interventi cardiocirurgici

In generale, le tecniche diagnostiche e terapeutiche di cateterizzazione coronarica e angioplastica possono complicarsi per l'insorgenza di:

- Embolia
- Anossia
- Ipotensione
- Effetti tossico-allergici legati all'iniezione di materiale radio-opaco
- Lesione dei nervi periferici

La cateterizzazione cardiaca è responsabile di embolia cerebrale in meno dell'1% dei casi. Per ragioni non chiare, le arterie maggiormente interessate sono quelle del circolo posteriore. Il cateterismo cardiaco effettuato con la tecnica di Sones (incisione a livello della piega del gomito) può comportare lesioni del nervo mediano, che può risultare danneggiato direttamente nella manovra di dissecazione o a seguito di compressione da parte di ematomi o pseudoaneurismi dell'arteria brachiale. Il cateterismo per via percutanea attraverso l'arteria femorale può comportare la lesione per lacerazione del nervo femorale a seguito di puntura a livello della piega inguinale. La formazione di ematomi retroperitoneali

può determinare la compressione del nervo femorale o del plesso lombare. Anche se molto rara, la neuropatia ischemica monomelica degli arti inferiori può conseguire all'occlusione acuta dell'arteria femorale superficiale o comune.

Ipossia ed embolia sono le cause principali di encefalopatie e infarti cerebrali che possono verificarsi dopo interventi cardiocirurgici. L'embolia settica è complicanza non rara degli interventi cardiocirurgici (1% dei casi) e comporta un elevato rischio di mortalità (30% dei casi). 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 a precoce comparsa nel periodo postoperatorio sono generalmente causate da ischemia focale o generalizzata, disordini metabolici o elettrolitici. La lesione dei nervi periferici (soprattutto del tronco inferiore del plesso brachiale, del nervo frenico e del ricorrente) può essere legata a manovre chirurgiche di trazione-compressione oppure dovuta all'ipotermia.

L'utilizzo della circolazione extracorporea non è esente da rischi quali :

- Embolizzazione di materiale gassoso, grasso, filtri
- Inadeguata perfusione cerebrale
- Aritmie cardiache nella fase di post-perfusione
- Iperossigenazione
- Emorragie da uso di anticoagulanti, deplezione di fibrinogeno o piastrine
- Occlusione della vena cava da malposizionamento del catetere
- Contaminazione batterica

#### 4. Complicanze neurologiche iatrogene

Tra gli agenti antiaritmici, l'amiodarone può causare tremore, polineuropatia sensitivo-motoria, miopatia, atassia e pseudotumor cerebri. La procainamide può slantizzare una miastenia gravis subclinica o precipitare una sindrome lupica. La lidocaina può causare crisi epilettiche, tremore, parestesie, e stati confusionali. Raramente i calcio antagonisti possono provocare una encefalopatia, così come la digitale e i diuretici tiazidici. Complicanze neurologiche sia emorragiche che ischemiche sono riportate nel trattamento trombolitico dell'infarto miocardico. L'incidenza dell'ictus emorragico è lievemente maggiore rispetto a quella dello stroke ischemico, tuttavia tale discrepanza non si riflette in un'aumentata incidenza di eventi cerebrovascolari fatali.

falopatia, così come la digitale e i diuretici tiazidici. Complicanze neurologiche sia emorragiche che ischemiche sono riportate nel trattamento trombolitico dell'infarto miocardico. L'incidenza dell'ictus emorragico è lievemente maggiore rispetto a quella dello stroke ischemico, tuttavia tale discrepanza non si riflette in un'aumentata incidenza di eventi cerebrovascolari fatali.

#### 5. Endocardite infettiva

L'endocardite infettiva si sviluppa soprattutto in pazienti con preesistente patologia valvolare reumatica, malformazioni valvolari congenite, o in soggetti che fanno abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa. Generalmente gli agenti patogeni sono: Streptococco Viridans ed Emolitico, Stafilococo Aureo, più raramente Candida Albicans o Leptospira.

L'incidenza delle complicanze neurologiche dell'endocardite infettiva è del 35% e i quadri più comuni sono l'ictus cardioembolico o emorragico (da rottura di aneurisma micotico) e le infezioni (meningiti e 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 sottostante.

L'embolizzazione di materiale infetto causa microascessi cerebrali e meningiti. Se l'embolizzazione di materiale settico è multipla, si può osservare una encefalopatia diffusa caratterizzata da stato confusionale, cefalea, segni meningei. La patogenesi non è unicamente su base infettiva, essendo legata anche a fenomeni di occlusione vasale, ad alterazioni metaboliche e a formazione di aneurismi micotici. In questi casi deve essere intrapresa una adeguata terapia antibiotica sistemica.

#### 6. Infarto del miocardio

Le complicanze neurologiche legate all'infarto del miocardio sono :

- *Embolismo*
- *Sindrome spalla-mano*
- *Iperperfusione cerebrale*

## 1672 Malattie del sistema nervoso

La caduta della pressione sistolica sotto gli 80 mmHg determina una critica diminuzione della gittata cardiaca. Un quadro di shock è presente nell'8-20% dei pazienti con infarto del miocardio, con sintomi neurologici predominanti, quali alterazioni dello stato di coscienza e crisi epilettiche.

### 7. Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è di interesse per il neurologo in quanto :

- determina modificazioni degenerative delle piccole arterie cerebrali;
- può portare alla rottura di malformazioni arterovenose o aneurismi cerebrali;
- può culminare in un quadro di encefalopatia acuta ipertensiva;
- un eccesso di terapia anti-ipertensiva può essere causa di ipoperfusione cerebrale focale o generalizzata.

L'encefalopatia ipertensiva è un disordine cerebrale ad insorgenza acuta o subacuta legato ad un aumento significativo della pressione arteriosa, ed in gran parte reversibile con trattamento anti-ipertensivo. Non esiste un valore soglia della pressione arteriosa al di sopra del quale si ha la comparsa dei sintomi, dato che il valore critico è in rapporto ai valori abituali del singolo paziente. Nell'encefalopatia ipertensiva si verifica un danno arteriolare con grave vasospasmo, arteriolite necrotizzante, endoarterite proliferativa ed edema, con sofferenza multiorganica (in particolare dei reni, del sistema nervoso centrale, del miocardio e della retina). Il quadro neurologico è caratterizzato dall'insorgenza di cefalea, disturbi visivi, deficit neurologici focali o multifocali, convulsioni, papilledema, alterazioni dello stato di coscienza fino al coma. Hinchey et al nel 1996 hanno descritto per la prima volta la leucoencefalopatia posteriore reversibile, che è una sindrome clinica e neuroradiologica in parte sovrapponibile all'encefalopatia ipertensiva. Tra i fattori scatenanti ricordiamo, oltre all'ipertensione arte-

riosa, all'insufficienza renale cronica e all'emiclampsia, le emotrasfusioni, le terapie con cisplatino, eritropoietina e con farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, interferone alfa, immunoglobuline).

### Complicanze neurologiche delle malattie polmonari

Le complicanze neurologiche della malattie polmonari interessano prevalentemente il sistema nervoso centrale, anche se sono descritte manifestazioni a carico dell'apparato neuromuscolare.

#### 1. Insufficienza respiratoria

Indipendentemente dalla malattia di base (bronchite cronica, silicosi, enfisema), l'insufficienza respiratoria cronica o acuta può determinare la comparsa di un'encefalopatia. La gravità delle manifestazioni neurologiche dipende dalla rapidità, dalla durata e dalla gravità dell'insufficienza respiratoria. Nelle forme acute l'ipossia è usualmente complicata da alterazioni dell'equilibrio acido base e da un aumento della viscosità ematica. L'insieme di più fattori, ed in particolare l'ipercapnia, determina vasodilatazione cerebrale, ipertensione endocranica e riduzione del pH liquorale, che conducono allo sviluppo dell'encefalopatia respiratoria, caratterizzata da cefalea, alterazioni dello stato di coscienza di vario grado, tremore posturale, mioclonie, iperreflessia profonda e talora edema della papilla ottica. La sintomatologia neurologica può regredire con la normalizzazione della ventilazione polmonare, talora ottenibile solo con l'uso della respirazione assistita, anche se una troppo rapida correzione dell'ipercapnia può determinare la comparsa di crisi epilettiche e di alterazioni dello stato di coscienza verosimilmente su base ischemica (Plum e Posner, 1980). L'insufficienza respiratoria cronica è caratterizzata da cefalea, specie notturna o al

risveglio, sonnolenza diurna e disturbi della memoria di fissazione. La somministrazione di ossigeno è indicata in presenza di una persistente ipossiemia ( $\text{PaO}_2 < 55$  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. Se somministrato in modo adeguato, l'ossigeno migliora la qualità della vita, le funzioni neuropsicologiche e riduce la pressione in arteria polmonare.

Una modesta sofferenza del sistema nervoso periferico può essere presente nei casi di insufficienza respiratoria cronica, ed è evidenziata essenzialmente dai test neurofisiologici. Solo nel 20% dei casi tale quadro è clinicamente manifesto. Il significato prognostico di tale neuropatia è ancora da definire.

Nei ricoverati in reparti di terapia intensiva e sottoposti a ventilazione meccanica e curarizzazione per lo stato di male asmatico, la somministrazione di steroidi può determinare una grave ma reversibile sofferenza miopatica, caratterizzata, alla biopsia muscolare, dalla presenza di filamenti spessi di miosina. In questi ultimi anni è stata valorizzata la sepsi come ulteriore fattore predisponente.

## 2. Sindrome da alta quota

Sopra i 3500 metri di altitudine, la pressione barometrica determina modificazioni ventilatorie, dovute 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'altitudine: sopra i 5500 metri, si possono avere alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, atassia, papilledema, emorragie retiniche, deficit focali, edema cerebrale. Se l'ipossia persiste, vi può essere un depressione

riflessa della funzione cardiaca, che a sua volta determina un'ipoperfusione cerebrale. L'esame del liquor rivela un'aumentata pressione liquorale, pleiocitosi e talora il liquor è emorragico. Il quadro neuropatologico è quello dell'edema cerebrale diffuso, associato ad aree di sofferenza focale, con danno capillare e aggregazione piastrinica. L'acetazolamide può essere usata a scopo preventivo. Vengono inoltre consigliati il riposo, un'adeguata idratazione, somministrazione di ossigeno e, non appena possibile, la discesa a quote inferiori. Nifedipina e steroidi possono essere utili.

## 3. Sindrome da iperventilazione

Più frequente nelle donne, la sindrome da iperventilazione ha manifestazioni cliniche proteiformi, quali sensazione di malessere generalizzato, parestesie alle mani e peribuccali, cardiopalmo, crampi, fascicolazioni, fenomeni tetanici e perdita di coscienza. Esistono fattori predisponenti sia di tipo organico (insufficienza epatica, diabete, lesioni troncali) che di tipo psicogeno (depressione, ansia, attacchi di panico). Talora può essere difficoltosa la diagnosi differenziale con le crisi epilettiche, l'emigrania ed i TIA. La patogenesi è legata all'alcalosi respiratoria, che determina una modificazione nella curva di dissociazione dell'ossiemoglobina con ridotta disponibilità periferica di ossigeno e un'alterazione del bilancio del calcio. Parte della sintomatologia neurologica è in rapporto a una riduzione del flusso ematico cerebrale, probabilmente legata più alle modificazioni del pH liquorale che all'ipocapnia. A scopo diagnostico può essere utile la misurazione transcutanea della  $\text{CO}_2$  nelle 24 ore.

## Encefalopatia epatica e altri disturbi neurologici in corso di malattie gastro-intestinali

Disturbi neurologici si possono osservare sia in corso di malattie epatiche che del tratto gastrointestinale, in relazione ad alterazioni tossico-metaboliche soprattutto nelle epatopatie e a disordini metabolico-carenziali nelle patologie gastroenteriche. Turbe neurologiche in corso di

## 1674 Malattie del sistema nervoso

malattie carenziali, che verranno trattate nel capitolo specifico, sono divenute più rare grazie alla riduzione degli interventi chirurgici per ulcera gastrica e in relazione all'avvento di terapie farmacologiche efficaci. Di più frequente osservazione sono le complicanze neurologiche in corso di diete fortemente ipocaloriche o dopo gli interventi chirurgici per obesità grave.

### 1. Encefalopatia epatica

Il termine encefalopatia epatica indica una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da disfunzione cerebrale reversibile che può insorgere quale complicanza di un'insufficienza epatica acuta, subacuta o cronica. L'encefalopatia epatica subclinica è caratterizzata da quadri di insufficienza epatica cronica con normale obiettività neurologica, ma in cui i test psicometrici o elettrofisiologici risultano alterati. Per encefalopatia portosistemica si intendono i quadri di encefalopatia epatica associati a importanti shunt portosistemici anche in assenza di segni di una vera e propria insufficienza epatocellulare. L'encefalopatia epatica può insorgere acutamente a seguito di emorragie gastrointestinali, eccessivo introito proteico, diarrea, vomito, ipossia, infezioni, anestesia generale, grave stipsi. In generale, tutti i fattori che possono incrementare lo shunt portosistemico (tra cui ricordiamo gli shunt chirurgici: transjugular intrahepatic porto systemic shunt, TIPSS), o determinare ulteriore alterazione della funzione epatocellulare possono precipitare l'encefalopatia.

I principali fattori eziopatogenetici del danno cerebrale sono l'accumulo in circolo di sostanze incompletamente metabolizzate o detossificate, la carenza di aminoacidi normalmente prodotti dal fegato, il passaggio diretto nella circolazione sistemica di sostanze provenienti dall'intestino. La funzionalità cerebrale potrebbe essere inoltre compromessa per la presenza di falsi neurotrasmettitori sintetizzati da batteri intestinali, o per lo squilibrio fra gli aminoacidi aromatici e quelli a catena ramificata. Un ruolo sicuramente importante è inoltre giocato dal Gaba, che si accumula in circolo e raggiunge

l'encefalo grazie all'alterata permeabilità della barriera ematoencefalica. Anche l'ammoniaca, prodotta nell'intestino dall'attività batterica, si accumula in circolo ed esercita la sua azione tossica sul sistema nervoso centrale interferendo sul metabolismo proteico. Insieme all'ammoniaca agirebbero altre sostanze neurotossiche quali mercaptani, acidi grassi e fenoli. L'iperammoniemia contribuisce inoltre alla genesi dell'ipertensione endocranica e dell'edema cerebrale, in relazione all'incrementata trasformazione del glutamato in glutamina, dotata di azione osmotica sugli astrociti. L'iperammoniemia potrebbe inoltre essere responsabile dell'ipereccitabilità neuronale contribuendo alla genesi di agitazione psicomotoria, euforia, tremore.

Nell'encefalopatia epatica le manifestazioni cliniche sono polimorfe, tuttavia l'elemento dominante è rappresentato dalle alterazioni dello stato di coscienza. I primi segni sono di solito psichiatrici, con alterazioni comportamentali e della personalità, apatia, irritabilità e labilità emotiva cui si associano difficoltà di attenzione e alterazioni del ritmo sonno veglia (*stadio I*). Nello *stadio II* compaiono sonnolenza, salutare disorientamento e incontinenza sfinterica. Successivamente (*stadio III*) il disorientamento diviene costante, insorgono amnesia e sopore. Nello *stadio IV* il paziente è in coma, con o senza reattività alla stimolazione algica. Inizialmente si possono osservare ipertonìa, iperreflessia profonda, fenomeno di Babinski bilaterale, paratonia, atassia cerebellare, disartria, poi compaiono ipotonia e areflessia. Sono comuni anche i segni extrapiramidali come ipomimia, rigidità, bradicinesia, tremore, discinesie. Nei casi di insufficienza epatica secondaria ad alcolismo, sono state descritte crisi convulsive. Un segno tipico, l'asterixis, è presente negli stadi precoci, ed è caratterizzato da movimenti alternati a ritmo variabile di flessione ed estensione dei segmenti distali degli arti, particolarmente delle mani ("liver flap"). L'asterixis è un mioclono negativo ed è particolarmente evidente quando si fanno tenere al paziente le braccia protese in avanti o in abduzione. Tipicamente scompare durante il sonno o nel riposo. È un segno caratteristico, ma non patognomonico dell'insufficienza epatica, potendo comparire anche in cor-

so di ipossia, ipercapnia, uremia. La diagnosi si avvale della storia clinica; tra gli esami di laboratorio è necessario valutare la glicemia, l'emogasanalisi arteriosa, la funzionalità renale per escludere altre cause di encefalopatia. L'ammionemia plasmatica non è necessariamente molto elevata e i valori correlano scarsamente con la gravità del quadro clinico. La puntura lombare non è indicata per la coesistente coagulopatia e se è presente ipertensione endocranica. Le neuroimmagini sono poco specifiche, e la risonanza magnetica encefalica può dimostrare iperintensità nelle sequenze T1 pesate a livello pallidale, nella sostanza nera e nel nucleo dentato. Tali alterazioni sono tuttavia state descritte anche nei pazienti cirrotici in assenza di segni o sintomi di encefalopatia epatica, e sembrano legate a depositi di manganese. I test psicometrici possono essere utilizzati nel paziente epatopatico per valutare la presenza di segni subclinici di encefalopatia. Le alterazioni elettroencefalografiche non sono specifiche: generalmente si osserva una progressiva e simmetrica riduzione nella frequenza con un aumento di ampiezza. La comparsa di grafoelementi trifasici, sebbene suggestiva dell'encefalopatia epatica, è stata descritta anche in altre encefalopatie metaboliche.

Le alterazioni elettroencefalografiche sono state classificate come segue (Parsons-Smith et al 1957)

A: Soppressione generalizzata del ritmo alfa, spesso con attività rapida di basso voltaggio

B: Ritmo alfa instabile con scariche di onde a 5-7 Hz a focalità variabile, spesso a sede temporale, con occasionale sovrapposizione di attività rapida

C: Scariche di onde di medio voltaggio a 5-6 Hz fronto-temporali bilaterali, non reagenti alle stimolazioni sensoriali; il ritmo alfa è presente solo occasionalmente

D: Attività continua e diffusa a 5-6 Hz

E: Onde a 2-3 Hz bilaterali e sincrone, di alto voltaggio, predominanti sui lobi frontali che diffondono posteriormente verso i lobi occipitali; occasionale e breve comparsa di attività più rapide (a 5-6 Hz). Possono essere presenti le classiche onde trifasiche. Nelle fasi preterminali il voltaggio dell'EEG si riduce.

Il ruolo dell'EEG in questi pazienti, oltre che per la stadiazione dell'encefalopatia (i pazienti

con e grado IV presentano tutti un quadro elettroencefalografico tipo D o E) facilita la diagnosi precoce, il monitoraggio della sofferenza cerebrale e quindi il trattamento di alcune complicanze, quali l'ipoglicemia e l'ipertensione endocranica.

Il quadro neuropatologico è caratterizzato da un aumento del numero e delle dimensioni degli astrociti di tipo Alzheimer 2 a livello del nucleo lenticolare, del talamo, del dentato e dei nuclei rossi. Studi di immunostochimica hanno dimostrato un incremento nell'attività glutammicodeidrogenasi e glutamina sintetasi.

La terapia è quella della malattia epatica. È necessario inoltre ridurre l'assorbimento di sostanze azotate, favorire l'evacuazione e somministrare lattulosio e neomicina.

Nei pazienti con danno epatico cronico è stata segnalata anche una compromissione del sistema nervoso periferico, prevalentemente sensitiva ed autonoma, correlata, più che col fattore causale dell'epatopatia, con la gravità del disturbo epatico (Chaudhry et al., 1999).

## 2. Insufficienza epatica fulminante

Si tratta di casi di 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 coinfezione 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 patogenesi è multifattoriale e solo parzialmente conosciuta. La cascata di eventi nella maggioranza dei casi conduce all'edema cerebrale, che interessa in particolare modo gli spazi perivascolari e gli astrociti. L'edema riconosce una genesi principalmente citotossica, ma anche, in minor misura, vasogena e osmoregolatoria

## 1676 Malattie del sistema nervoso

ed è documentato in circa l'80% dei casi. Si ritiene che l' $\text{NH}_3$ , aumentando la conversione del glutamato a glutamina negli astrociti, ne accresca il potere osmotico, senza che il compenso osmolare astrocitario (via mio-inositolo) abbia il tempo di compiersi. L'edema è a sua volta causa di ischemia nel microcircolo, provocando necrosi dell'endotelio capillare con conseguente occlusione e mancata riperfusione anche quando l'edema si è risolto. Sia il metabolismo del glucosio che dell' $\text{O}_2$  sono fortemente diminuiti, ma il flusso ematico cerebrale è ridotto in genere assai meno del metabolismo (disaccoppiamento flusso-metabolismo). Nelle fasi avanzate vi è la perdita dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale che diviene quindi dipendente dalla pressione di perfusione, che deve essere mantenuta sopra i 50 mmHg.

L'edema cerebrale determina ipertensione endocranica, i cui classici segni clinici possono mancare nelle fasi iniziali. Per tale motivo viene raccomandato il monitoraggio continuo della pressione endocranica (meglio con metodi non invasivi ancorchè indiretti, quali il doppler transcranico o la saturazione di  $\text{O}_2$  nel sangue prelevato dal bulbo giugulare). La diagnosi si avvale dei dati clinici, anamnestici e biochimici. Il trattamento prevede misure specifiche a seconda dell'eziologia (N acetilcisteina nel caso di intossicazione da paracetamolo, acyclovir nelle infezioni da HSV). Per ridurre la pressione endocranica sono utili l'iperventilazione, la furosemide, il mannitolo, l'emodialisi. Il mannitolo dovrebbe essere utilizzato soltanto quando è possibile monitorare la pressione endocranica. Il ruolo degli steroidi non è stato dimostrato. Per favorire la diuresi ed evitare l'ipoperfusione renale è utile la somministrazione di Dopamina 2-4  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . È inoltre necessario effettuare emo-urinocolture e instaurare profilassi antibiotica a largo spettro, somministrare gastroprotettori e monitorare la glicemia, gli elettroliti sierici, l'emogasanalisi arteriosa, l'emocromo. La mortalità è del 60-80% e la prognosi è più grave nei pazienti con encefalopatia di grado III o IV. Il trapianto epatico è in realtà l'unica possibilità terapeutica in grado di migliorare sensibilmente la prognosi di que-

sti pazienti. I criteri per sottoporre o meno un paziente al trapianto di fegato si basano su diversi fattori quali il tempo di protrombina, l'età, l'eziologia, il tempo trascorso dall'insorgenza dell'ittero e dell'encefalopatia, il grado dell'encefalopatia, i livelli di bilirubina e di fattore V. La sopravvivenza è del 36% nei pazienti trapiantati con forma iperacuta, del 7% dei pazienti con forma acuta e del 14% nelle forme subacute.

### 3. Degenerazione epatocerebrale cronica non Wilsoniana

Rappresenta la conseguenza di un'esposizione prolungata a tossine metaboliche che causano un'encefalopatia il cui quadro clinico è simile al morbo di Wilson. Dei 27 casi descritti da Victor et al. (1965), 23 presentavano gravi alterazioni dello stato di coscienza fino al coma, tutti avevano iperammoniemia.

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 5 e 6 della corteccia cerebrale, della sostanza bianca sottostante, dei gangli della base e del cervelletto. In alcuni casi sono state descritte mielopatie, caratterizzate dal punto di vista anatomicopatologico da degenerazione polimicrocavitaria dei tratti corticospinali e dalla perdita delle cellule di Betz. La presenza di alterazioni neuroradiologiche encefaliche non controindica il trapianto epatico, essendo stato descritto un completo recupero dopo tale intervento (Stracchiari et al., 2001).

### 4. Morbo di Wilson

Si tratta di una malattia del metabolismo del rame, trasmessa con modalità autosomica recessiva, il cui gene è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13. La malattia è determinata da un difetto nell'escrezione biliare del rame, con accumulo di rame a livello epatico, encefalico, renale, corneale e osseo. Si rimanda al capitolo dedicato alle malattie extrapiramidali per una trattazione più dettagliata. Ricordiamo che tale malattia può manifestarsi sia con disturbi neurologici che solo con segni di disfunzione epatica: il riscontro in controlli seriati di un aumento delle transaminasi, non spiegabile con altre cause, deve condurre a uno studio del metabolismo del rame (Pratt e Kaplan, 2000)

## 5. Sindrome di Reye

È caratteristica dell'età infantile e sembra essere causata dall'utilizzo di acido acetilsalicilico. I sintomi prodromici sono di solito quelli legati all'infezione virale (malessere, tosse, rinorrea). Dopo un intervallo di tempo variabile dall'infezione e dalla somministrazione di salicilati, compaiono nausea, vomito, confusione, convulsioni e coma. Come conseguenza dell'edema cerebrale generalizzato, si possono verificare ernie cerebrali. È presente inoltre epatomegalia dolente. Tra gli esami paraclinici, è comune il riscontro di ipoglicemia, iperammoniemia, così come un'importante incremento delle transaminasi epatiche e un prolungamento del tempo di protrombina.

## 6. Morbo di Whipple

Si tratta di un'affezione multisistemica di verosimile eziologia infettiva, caratterizzata clinicamente da malassorbimento, steatorrea, artralgia, artrite non deformante, linfadenopatia e disturbi neurologici (presenti solo nel 10% dei casi). Recentemente è stato registrato un aumento dell'incidenza di questa rara malattia nei pazienti affetti da AIDS. Il quadro neurologico più comune è la demenza; sono stati descritti anche disturbi visivi, papilledema, oftalmoplegia sopranucleare, convulsioni, mioclono, atassia cerebellare, alterazioni dello stato di coscienza. Alla biopsia intestinale sono evidenti numerosi macrofagi attivati con granuli PAS positivi. Nei casi autopsici, le cellule PAS positive sono state dimostrate nel parenchima cerebrale e nel liquor. Anche in assenza di cellule PAS positive, il liquor può presentare pleiocitosi linfocitaria e iperproteinorachia. Il trattamento prevede l'utilizzo di penicillina G, tetracicline o ampicillina.

## 7. Morbo celiaco

È una malattia autoimmune caratterizzata da malassorbimento, steatorrea, perdita di peso e da lesioni a carico della mucosa del piccolo intestino. Diversi markers biologici (anticorpi antigliadina, anti-endomisio) possono essere associati a questa malattia, insidiosa e spesso sotto-stimata. Le manifestazioni neurologiche descritte in corso di celiachia comprendono: epilessia (nel 25% dei casi), mioclono, calcificazioni occipitali, atassia, oftalmoplegie internucleari, demenza e neuropatie periferiche di tipo assonale e demielinizzate. Il meccanismo alla base di tali disturbi non è ancora chiarito, ma è verosimilmente legato a fenomeni disimmuni e a carenza di vitamine (acido folico, vitamina E). La maggior parte dei disturbi neurologici, tranne le neuropatie periferiche, non risente di una dieta priva di glutine.

## 8. Encefalopatia pancreatica

Un'encefalopatia è stata descritta in corso di pancreatite acuta. Data l'aspecificità dei sintomi, è necessario escludere altre cause metaboliche.

## Complicanze neurologiche in corso di nefropatie

L'insufficienza renale comporta complicanze a carico 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.

### 1. Complicanze neurologiche in corso di insufficienza renale

#### 1.1 ENCEFALOPATIA UREMICA

Si manifesta con una sindrome psicorganica che tende a progredire più rapidamente nei pazienti con insufficienza renale acuta (IRA). Nelle fasi iniziali sono presenti turbe mnestiche e comportamentali, depressione, inversione del ciclo sonno veglia. Negli stadi più avanzati compaiono stati confusionali, allucinazioni visive ed alterazioni dello stato di coscienza. Sono inoltre presenti paratonia, iperreflessia profonda, mioclonie multifocali, asterixis, fascicolazioni e segni meningei. Le crisi epilettiche, più frequenti nei soggetti ipertesi, possono talora essere in rapporto all'uso di penicillina, cefalosporine o di altri antibiotici. Segni focali sono poco frequenti e possono essere presenti in modo transitorio. La valutazione neuroradiologica può servire per escludere altre cause di sofferenza focale (ematomi) o di deterioramento mentale (idrocefalo). La presenza di alterazioni elettroencefalografiche diffuse più marcate a livello frontale è tipica dell'insufficienza renale acuta, mentre nelle forme croniche è stata ri-

## 1678 Malattie del sistema nervoso

scontrata una correlazione tra la presenza di attività lente (delta e theta) e l'aumento della creatinina. Complessi punta-onda, in assenza di manifestazioni cliniche, sono stati riportati in oltre il 14% dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) (Hughes, 1980).

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 a livello neurotrasmettitoriale. È stato inoltre considerato l'effetto neurotossico del paratormone e dell'alluminio.

### 1.2. NEUROPATIA UREMICA

Una neuropatia periferica prevalentemente assonale è di frequente riscontro negli adulti con IRC, (Schaumberg et al., 1992) interessando particolarmente il sesso maschile. La neuropatia sensitivo motoria colpisce maggiormente gli arti inferiori (sindrome "dei piedi brucianti", "delle gambe senza riposo"). Vi può essere un interessamento anche del sistema vegetativo con ipotensione ortostatica, impotenza e disturbi gastrointestinali. La sindrome delle gambe senza riposo può persistere anche dopo l'inizio della dialisi: da segnalare che le manifestazioni della neuropatia uremica non si sviluppano se il filtrato glomerulare rimane superiore a 12 ml/min e che il trapianto renale produce una progressiva riduzione della sintomatologia periferica. La neuropatia è stata messa in rapporto all'accumulo di sostanze neurotossiche, ma una stretta correlazione fra i livelli plasmatici e tissutali delle sostanze potenzialmente coinvolte (composti guanidinici, poliammine, derivati fenolici, mioinositolo, paratormone) e la gravità della neuropatia non è stata dimostrata. È stata inoltre considerata la malnutrizione e l'inibizione di diversi sistemi enzimatici (ad esempio transchetolasi, ATPasi NA/K).

Nei pazienti in emodialisi viene frequentemente osservata una sindrome del tunnel carpa-

le, con interessamento anche del nervo ulnare nel 30% dei casi. Fra le neuropatie craniali la più frequente è quella a carico dell'ottavo paio di nervi cranici, spesso in relazione all'utilizzo di aminoglicosidi.

### 1.3 MIOPATIA UREMICA

Fattori nutrizionali così come disturbi endocrini (iperparatiroidismo), elettrolitici e terapia steroidea possono contribuire allo sviluppo della miopatia nei pazienti 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 pazienti rispondono al trattamento con vitamina D. Una sindrome polimiositica con elevati livelli di CPK è stata osservata nell'IRC in associazione con diversi farmaci: clofibrato, lovastatina, colchicina.

## 2. Complicanze della dialisi

### 2.1 SINDROME DA DISEQUILIBRIO DIALITICO

Descritta negli anni '60, è ora diventata rara in quanto era dovuta a trattamenti dialitici effettuati troppo rapidamente, con sviluppo di un gradiente osmotico tra plasma e liquor.

Nei modelli sperimentali è stata dimostrata un'acidosi cellulare con aumento dell'osmolalità, edema cerebrale ed ipertensione endocranica. La sintomatologia (irrequietezza, crampi, cefalea, mioclonie, stato confusionale, crisi epilettiche, coma) si sviluppa generalmente verso la fine della seduta di dialisi e può persistere alcuni giorni.

### 2.2. DEMENZA DIALITICA

È una rara encefalopatia, descritta per la prima volta negli anni '70, a carattere progressivo ed evoluzione sfavorevole, specie nei soggetti sottoposti a trattamento dialitico da più di due anni (in media 35 mesi). Fa parte di un disordine multisistemico che include osteomalacia resistente alla vitamina D, miopatia prossimale,

anemia microcitica ipocromica non sideropenica. Solitamente compaiono disartria, afasia, disgrafia e declino delle funzioni cognitive. Tali sintomi inizialmente si presentano solo durante o alla fine della dialisi. Con il progredire della malattia si manifestano apatia, depressione, compromissione persistente del linguaggio, mioclonie, atassia. Nella fase terminale vengono riportate convulsioni, allucinazioni uditive e visive, demenza e mutismo. Il decesso si verifica entro un anno dall'esordio. L'elettroencefalogramma è tipicamente caratterizzato da scariche parossistiche di onde lente di voltaggio elevato, intercalate da onde puntute più evidenti sui settori anteriori; tale quadro è transitoriamente reversibile dopo infusione di diazepam. Le neuroimmagini e l'esame del liquor, seppur fornendo reperti aspecifici, servono per escludere altre cause di sindrome psicoorganica. La contaminazione del liquido di dialisi con alluminio sembra alla base della demenza dialitica. Nei pazienti deceduti il tasso di alluminio nella sostanza grigia è aumentato di oltre 11 volte rispetto ai controlli. L'incidenza di tale complicanza si è ridotta notevolmente dopo che si è provveduto alla purificazione dell'acqua usata per la preparazione del dialisato ed è stata dimostrata una parziale riduzione della sintomatologia nei pazienti trattati con chelanti d'alluminio, in particolare della desferoxamina, che ha una maggiore affinità per l'alluminio rispetto alle proteine plasmatiche. Il complesso chelante-alluminio è rimosso con la dialisi. La desferoxamina determina un lento miglioramento in oltre il 50% dei casi e la terapia deve essere praticata una volta alla settimana per almeno un anno. Si segnala che con l'inizio del trattamento vi può essere un peggioramento clinico ed elettroencefalografico. L'uso dei chelanti può servire anche a scopo diagnostico. L'alluminio può favorire lo sviluppo dell'encefalopatia con numerosi meccanismi, quali alterazioni di funzioni enzimatiche e neurotrasmettitoriali, legame con i fosfati, ridotta idrolisi dei fosfoinositoli, alterazione della funzione micro-

tubulare. Materiale neurofibrillare è stato trovato nei neuroni corticali di pazienti deceduti per demenza dialitica, con differenza tuttavia sia nella composizione che nella distribuzione rispetto ai pazienti affetti da malattia di Alzheimer.

### 2.3 DIALISI ED ENCEFALOPATIA DI WERNICKE

Sebbene raramente, l'encefalopatia di Wernicke è stata descritta nei pazienti sottoposti a dialisi. La tiamina è una vitamina idrosolubile che viene rimossa con la 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 sotto stimata nei pazienti dializzati.

### 2.4 EMATOMA SUBDURALE

Sebbene sia più frequente nei soggetti sottoposti a dialisi (1-3% dei casi), tale complicanza sarebbe legata in realtà alle turbe della coagulazione, dovute all'insufficienza renale ed all'uso di anticoagulanti.

## Complicanze neurologiche dei disturbi elettrolitici

Disturbi elettrolitici sono associati a manifestazioni neurologiche centrali e periferiche (neuromuscolari), usualmente su base funzionale: l'attività del sistema nervoso risente delle concentrazioni elettrolitiche del plasma, del liquor e del parenchima cerebrale. Le complicanze neurologiche sono in genere secondarie e il loro trattamento richiede, oltre alla normalizzazione dei valori degli elettroliti, la correzione del disturbo di base. Fondamentale nella comparsa dei disturbi neurologici è la rapidità

## 1680 Malattie del sistema nervoso

con cui si instaura il disordine elettrolitico e con cui lo stesso viene corretto.

### 1. 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 sistema nervoso centrale. Il quadro neurologico generalmente è dominato da disturbi dello stato di coscienza fino al coma; sono comuni anche tremore, mioclono e asterixis.

#### 1.1 IPONATRIEMIA

Iponatriemia ed ipo-osmolalità generalmente coesistono. Esistono tuttavia situazioni in cui, per aumento della concentrazione plasmatica di lipidi e proteine, la concentrazione sierica del Na rimane invariata, mentre la sua lettura effettuata con il fotometro a fiamma risulterà inferiore (pseudo-iponatriemia). Tale condizione si sviluppa in pazienti 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 determina una fuoriuscita di acqua dalle cellule, nel tentativo di correzione omeostatica. In tal modo il Na viene "diluito". Situazione analoga si verifica dopo somministrazione di glicerolo o mannitolo.

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, ipopituitarismo).
- 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. I pazienti anziani ed i bambini sono quelli che manifestano sintomi anche per variazioni non consistenti della concentrazione plasmatica del sodio. I segni e i sintomi neurologici sono legati fondamentalmente all'edema cerebrale e all'aumento della pressione endocranica 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 all'elettroencefalogramma. Le crisi epilettiche insorgono quando la sodiemia è inferiore a 115 mEq/L e comportano un incremento del rischio di mortalità del 50%. In questi casi è consigliata la somministrazione di Soluzione Fisiologica 3% (4-6 ml/kg) che porta a un incremento della sodiemia di 3-5 mEq/l. Raramente l'iponatriemia può manifestarsi con sintomi neurologici a focolaio, tremore, atassia, nistagmo, disartria. I sintomi muscolari sono rari e generalmente sono rappresentati da fascicolazioni e crampi. Sono stati recentemente segnalati stati di coma con sindrome da deterioramento rostrocaudale in maratoneti, in relazione all'edema cerebrale da iponatriemia.

Una correzione troppo rapida dell'iponatriemia (> 12 mEq/l/die) può portare a una *Mielinolitisi Centrale Pontina*, caratterizzata clinicamente da paralisi pseudobulbare e tetraparesi spastica. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da una demielinizzazione simmetrica della base del ponte, con relativo risparmio assonale. In questo senso, la correzione dell'iponatriemia deve essere fatta molto lentamente e non è giustificato l'utilizzo di soluzioni ipertoniche nei casi di iponatriemie gravi asintomatiche o nei casi sintomatici con una natriemia di 120-125 mEq/l.

## 1.2 IPERNATRIEMIA

Generalmente il quadro clinico è dominato da sintomi riferibili a compromissione del sistema nervoso centrale e compare quando la natriemia è  $>160$  mEq/L. L'ipernatriemia nel paziente anziano è di solito legata a disidratazione; altre cause possono essere il diabete insipido, lesioni ipotalamiche che colpiscano il centro della sete, diuresi osmotica. La gravità del quadro clinico dipende soprattutto dalla rapidità con cui si instaura lo squilibrio, piuttosto che dalla concentrazione serica del sodio. La sintomatologia è generalmente legata alla contrazione di volume (ipotensione, estremità fredde, tachicardia). I segni di interessamento del sistema nervoso centrale sono legati all'ipoperfusione e all'iponatriemia. Le manifestazioni neurologiche in corso di iponatriemia sono rappresentate da alterazioni dello stato di coscienza. A livello neuropatologico, si possono talora osservare 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.

## 2. Potassio

Circa il 98% del contenuto corporeo totale del potassio è intracellulare. Il gradiente di concentrazione del K tra il compartimento intra- ed extracellulare (di 30 a 1) è il maggiore determinante del potenziale di membrana.

### 2.1 IPOPOTASSIEMIA

Quando la potassiemia è tra 3,0 e 3,5 mEq/l si possono osservare debolezza muscolare, faticabilità e mialgie. Al di sotto dei 2,5 mEq/l compaiono 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 ma-

scherare la comparsa di tetania in corso di ipocalcemia. Se l'ipopotassiemia si associa ad alterazioni dell'equilibrio acido base compaiono letargia, confusione e coma.

### 2.2 IPERPOTASSIEMIA

Le manifestazioni cardiache (fibrillazione ventricolare, asistolia) in corso di iperpotassiemia sono generalmente prevalenti e precedono la comparsa di disturbi neurologici. Nei casi di iperpotassiemia cronica (morbo di Addison, insufficienza renale cronica) il sintomo neurologico prevalente è la debolezza muscolare.

Sia in corso di grave ipopotassiemia che di iperpotassiemia, sono stati descritti casi di paralisi ascendente tipo sindrome di Guillain-Barrè, onde l'opportunità di eseguire l'esame del liquor solo dopo aver valutato lo ionogramma.

## 3. CALCIO

### 3.1 IPERCALCEMIA

Le cause principali di ipercalcemia sono l'iperparatiroidismo e l'osteolisi da metastasi di tumori mammari, polmonari o mieloma multiplo. Quando la calcemia supera i 14 mg/dl, possono comparire cefalea, letargia, confusione, convulsioni e coma. A causa della ridotta eccitabilità neuromuscolare, si osservano comunemente astenia ed affaticabilità. La miopatia in corso di iperparatiroidismo non presenta un quadro istologico ed elettromiografico caratteristico ed è simile alla miopatia da carenza di Vitamina D, osservabile in corso di uremia, terapia con fenitoina od osteomalacia. Nell'ipercalcemia cronica frequentemente si sviluppa una stenosi del tunnel carpale.

### 3.2 IPOCALCEMIA

Una grave ed acuta ipocalcemia consegue generalmente a interventi sulla tiroide o paratiroidi o in corso di pancreatite acuta. Le manifestazioni neurologiche più comuni sono rap-

## 1682 Malattie del sistema nervoso

presentate da crisi epilettiche, parziali o generalizzate e da confusione, allucinazioni, psicosi. Una sindrome acinetico-iperotonica o la comparsa di movimenti coreici sono stati osservati in casi di ipocalcemia cronica. In questi casi sono state descritte calcificazioni dei gangli della base.

Quando la concentrazione di calcio ionizzato è particolarmente bassa, può comparire tetania. Tale fenomeno può essere slatentizzato dall'iperventilazione o dall'ischemia (test di Trousseau). I primi sintomi possono essere parestesie periorali e alle mani, successivamente compaiono spasmo muscolare (carpopedale), stridor laringeo e opistotono.

### 4. Magnesio

#### 4.1 IPOMAGNESEMIA

L'ipomagnesemia compare nel 10% dei pazienti ospedalizzati e non sempre riflette una reale deplezione del magnesio, essendo questo un elettrolita a distribuzione prevalentemente intracellulare. I sintomi neurologici sono simili a quelli dell'ipocalcemia, che spesso si associa all'ipomagnesemia. Per questo motivo è necessario valutare sempre la magnesemia nel paziente ipocalcemico che non risponda alla somministrazione di calcio. Per contro, nel paziente con normale calcemia e ipomagnesemia i sintomi neurologici possono essere legati a una deplezione della quota ionizzata del calcio. Irritabilità, agitazione, confusione, convulsioni, tremore, mioclono e tetania compaiono per concentrazioni inferiori a 0,8 mEq/l. La correzione dell'ipomagnesemia richiede la lenta somministrazione di magnesio e calcio gluconato, per contrastare transitori incrementi eccessivi della magnesemia, che possono provocare paralisi della muscolatura respiratoria.

#### 4.2 IPERMAGNESEMIA

L'ipo-areflessia osteotendinea è uno dei primi segni neurologici, e compare per concentra-

zioni di magnesio tra 5 e 6 mEq/l. Per concentrazioni superiori a 8 mEq/l compaiono rallentamento dell'attività elettrica cerebrale, letargia, confusione. Il sintomo neurologico prevalente in corso di ipermagnesemia cronica è tuttavia la debolezza muscolare (o la paralisi), dovuta al blocco della trasmissione neuromuscolare, con frequente interessamento della muscolatura respiratoria.

### 5 Fosforo

#### 5.1 IPOFOSFATEMIA

Per livelli di fosfatemia inferiori a 2.5 mg/dl, sono state descritte confusione, coma, convulsioni, oltre a disturbi neuromuscolari, specie in corso di alimentazione parenterale in soggetti malnutriti.

### Manifestazioni neurologiche delle emopatie

Nel corso delle malattie ematologiche, il sistema nervoso può essere interessato con modalità quanto mai diverse (vascolari, carenziali, immunologiche, infiltrative, iatrogene), a seconda del tipo di patologia.

#### 1. 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'ipossitemia, 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.

## 1.1 ANEMIA SIDEROPRIVA

Nell'anemia sideropriava cronica sono state descritte complicanze neurologiche specifiche, spesso in relazione all'associazione con ipertensione endocranica benigna. In questi pazienti spesso si ha un'importante trombocitosi, che può causare attacchi ischemici transitori o infarti cerebrali.

## 1.2 ANEMIA DA CARENZA DI VITAMINA B12

### 1.2.1 Neuropatia periferica

Si tratta di una neuropatia assonale, prevalentemente sensitiva, a inizio distale agli arti inferiori, caratterizzata da parestesie, ipoestesia, areflessia. La patogenesi è quella della degenerazione assonale "dying back" e il quadro neuropatologico dimostra perdita delle grosse fibre mieliniche nei nervi sensitivi (v. pag. 1341).

### 1.2.2 Mielopatia

Chiamata un tempo "mielosi funicolare", la sclerosi combinata subacuta è legata alla degenerazione dei cordoni posteriori del midollo spinale e si manifesta clinicamente con l'associazione di segni di lesione piramidale (in particolare fenomeno di Babinski, mentre i riflessi profondi possono non essere vivaci) e disturbi delle sensibilità profonde. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da una degenerazione delle guaine mieliniche, soprattutto a livello medio toracico, con rigonfiamenti e vacuolizzazioni dei cordoni posteriori e, successivamente, di quelli laterali. Talora è presente anche una degenerazione spongiosa dei nervi ottici, del chiasma e della sostanza bianca emisferica. I segni clinici sono inizialmente rappresentati da parestesie ai quattro arti, successivamente compaiono alterazioni delle sensibilità profonde, prima fra tutte la vibratoria, con atassia sensitiva e poi para o tetraparesi spastica. Nel 4-5% dei casi può comparire tardivamente una polineuropatia mista non assonale e, raramente una sindrome demenziale. A livello diagnostico è ne-

cessario effettuare il dosaggio plasmatico della vitamina B12 e dell'acido metil-malonico.

### 1.2.3 Encefalopatia

Anche a livello della sostanza bianca encefalica, si possono osservare multipli focolai di demielinizzazione, soprattutto a carico del corpo calloso o della sostanza bianca fronto-parietale.

Il quadro clinico è quello di una sindrome psico-organica, con alterazioni dell'umore, difficoltà di attenzione, concentrazione, deficit mnemonici, allucinazioni, incontinenza sfinterica.

La risposta alla terapia con vitamina B12 è variabile e la presenza di sintomi neurologici residui è in relazione soprattutto alla durata e alla gravità dei sintomi. È utile la contemporanea somministrazione di folati.

### 1.2.4 Neuropatia ottica

L'incidenza della neuropatia ottica in corso di anemia perniciosa è pari al 0,3% dei casi.

## 1.3 ANEMIA DA CARENZA DI FOLATI

Nell'anemia da carenza di folati sono state descritte manifestazioni neuropsichiatriche (Shorvon et al., 1980), caratterizzate da disturbi dell'umore, associati spesso a neuropatia periferica, degenerazione subacuta combinata del midollo spinale, atrofia ottica.

## 1.4 ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

Il 26% dei pazienti con anemia a cellule falciformi presenta disturbi neurologici, principalmente infarti o emorragie cerebrali. La patogenesi del danno cerebrale è legata alle anomalie emoreologiche e al danno endoteliale, in relazione all'insolubilità della deossiemo globina.

L'emorragia intraparenchimale o, più raramente, subaracnoidea, è legata all'endoarterite fibrotica e alla frammentazione della lamina elastica interna delle arterie cerebrali di medio calibro. Nel 15-30% dei casi con stroke sono riportate crisi epilettiche. Le crisi parziali nei bambini possono essere l'unica manifestazione

## 1684 Malattie del sistema nervoso

di una vasculopatia non riconosciuta e il trattamento con meperidina cloridrato può a sua volta causare convulsioni.

Raramente si possono osservare radicolopatie, neuropatie craniche, infarti spinali, atrofia ottica. In conseguenza dell'ipersplenismo funzionale, i pazienti con anemia a cellule falciformi sono particolarmente soggetti a infezioni pneumococciche, che si possono manifestare anche sotto forma di meningiti. La meningite batterica è associata ad un'incidenza pari al 15% di sequele neurologiche a lungo termine, comprese le convulsioni, l'ipoacusia neurosensoriale, i deficit neurologici focali e l'idrocefalo.

Tra le complicanze neurologiche croniche ricordiamo la cefalea, spesso con le caratteristiche della cefalea muscolotensiva.

### 1.5 TALASSEMIA

A causa dell'ematopoiesi extramidollare a sede extradurale, si possono verificare sindromi da compressione spinale. In questi casi il trattamento chirurgico o l'associazione steroidi-radioterapia possono essere risolutive.

### 1.6 EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

Si tratta di 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 al mattino. Una delle più comuni complicanze è la trombosi dei grossi vasi cerebrali, arteriosi e venosi.

## 2. Emopatie proliferative

### 2.1 POLICITEMIA VERA (MORBO DI VAQUEZ)

Caratterizzata da un progressivo aumento del numero degli eritrociti circolanti, si associa a leucocitosi, piastrinosi, iperplasia midollare, epato-splenomegalia, iperviscosità ematica e complicanze trombotiche. I pazienti policitemici presentano un rischio di eventi cerebrovascolari ischemici cinque volte superiore rispetto

alla popolazione generale. La trombosi arteriosa cerebrale si verifica nel 15-20% dei casi. La patogenesi è legata all'iperviscosità ematica e alla possibile concomitante coagulazione intravascolare disseminata. Le emorragie cerebrali sono molto più rare e sono causate da alterazioni piastriniche quantitative e qualitative. Oltre agli eventi cerebrovascolari, i pazienti lamentano frequentemente cefalea, vertigini, disturbi dell'equilibrio e scotomi. Questi sintomi sono in relazione all'aumentata pressione endocranica e all'alterata circolazione ematica della retina e dell'orecchio medio. Le mielopatie compressive da emopoiesi epidurale e le neuropatie periferiche sono rare.

### 2.2 LEUCEMIA

In relazione all'aumentata sopravvivenza dei pazienti leucemici, si è assistito, negli ultimi 15 anni, a un aumento della frequenza delle complicanze neurologiche, che compaiono con un'incidenza del 3% circa dei casi. L'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) è dovuto, di solito, all'infiltrazione di cellule leucemiche, oppure a emorragie, infezioni, alterazioni metaboliche o a complicanze delle chemio- radioterapie. L'invasione del parenchima cerebrale da parte delle cellule leucemiche può avvenire attraverso la via emolinfatica, o per colonizzazione meningeo o a partire da cellule perivasali con potenzialità ematopoietica a sede aracnoidea.

#### 2.2.1 Leucemia meningeo

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 può determinare una meningite subacuta con cefalea, nausea, vomito, rigidità nucale, alterazione dello stato di coscienza, crisi epilettiche e papilledema. La circolazione o il riassorbimento del liquor possono essere compromesse, e si può sviluppa-

re idrocefalo ostruttivo o comunicante. Frequentemente interessati, per compressione o invasione diretta, sono i nervi cranici e le radici spinali. I nervi cranici più spesso coinvolti sono il nervo ottico, i nervi oculomotori e il nervo facciale.

La diagnosi si avvale della storia clinica e dei reperti liquorali, caratterizzati da pleiocitosi in più del 90% dei casi, con evidenza di blasti e figure mitotiche. La pressione liquorale è generalmente elevata, così come la glicorrachia e la concentrazione proteica. Nel 10% dei casi il liquor è normale. Una reperto liquorale normale non esclude tuttavia la diagnosi di leucemia meningea, per cui si consiglia di ripetere l'indagine. La citocentrifugazione è più sensibile rispetto all'esame citologico di routine. Le cellule maligne sono raramente presenti, specie se il numero totale di leucociti è inferiore a 10/mmc. Il trattamento comprende l'associazione di radioterapia e chemioterapia intratecale e sistemica. La terapia profilattica, generalmente con metotrexate intratecale, è divenuta oggi di routine nel trattamento iniziale di molti pazienti affetti da leucemia, particolarmente nei casi di leucemia linfoblastica acuta.

### 2.2.2 Infiltrazione parenchimale

L'infiltrazione neoplastica del parenchima cerebrale può avvenire in maniera diffusa o sotto forma di depositi nodulari isolati. Nella maggior parte dei casi, la leucemia parenchimale è associata al coinvolgimento meningeo e probabilmente ne è la conseguenza. I sintomi e i segni sono quanto mai variabili, in relazione all'entità dell'infiltrazione e alla sede.

L'infiltrazione delle cellule leucemiche può coinvolgere le pareti dei vasi cerebrali, portando a ischemie ed emorragie a sede generalmente intraparenchimale.

L'infiltrazione neoplastica del midollo spinale è rara, più spesso si osservano masse leucemiche extradurali, di solito a sede toracica. L'interessamento del sistema nervoso periferico, con sindromi poliradicolarie o monomultineuropatiche è piuttosto raro, e generalmente è legato a infiltrazioni neoplastiche diffuse o a sofferenza vascolare.

### 2.2.3 Emorragia intracranica

Rappresenta la più comune delle complicanze neurologiche vascolari della leucemia. Compare di solito all'esordio o durante ricadute leucemiche, nei pazienti 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 100000/mmc, soprattutto nelle forme di leucemia mielocitica acuta. Altri fattori causali sono la trombocitopenia, la coagulazione intravascolare disseminata (CID), gli infarti emorragici su base embo-

lica e le infezioni da *Aspergillus*. Il sanguinamento nel sistema nervoso centrale avviene di solito in maniera multifocale, coinvolgendo meningi, encefalo e midollo spinale. Si possono osservare sia piccole emorragie petecchiali sia larghi sanguinamenti confluenti. La sede del sanguinamento è generalmente la sostanza bianca emisferica, anche se talora si possono osservare ematomi subdurali ed emorragie cisternali.

### 2.2.4 Infarto cerebrale

Consegue a una trombosi arteriosa e venosa, allo stato di ipercoagulabilità, alla CID o a eventi embolici settici (in corso di infezioni micotiche) o asettici.

La trombosi delle vene corticali e il conseguente infarto venoso (talora emorragico) si verificano come risultato di una stasi venosa oppure in seguito al trattamento chemioterapico (soprattutto con L-asparaginasi).

### 2.2.5 Sindrome da iperviscosità

Tutte le forme di leucemia, acute o croniche, possono causare questa sindrome, caratterizzata da sintomi neurologici, disturbi visivi ed emorragie. Spesso compare a seguito di emotrasfusioni in pazienti con importante leucocitosi.

Le manifestazioni neurologiche più comuni sono: disturbi visivi e acustici, cefalea, atassia, letargia, sonnolenza, episodi cerebrovascolari e coma. La leucaferesi è spesso risolutiva.

### 2.2.6 Infezioni

In tutte le forme di leucemia, ma in particolare nella leucemia linfoblastica del bambino, le infezioni del sistema nervoso centrale riconoscono come fattori eziologici comuni i virus (morbillo, varicella). Tra i funghi, il più frequente è l'aspergillo. L'incidenza è aumentata in relazione all'uso di corticosteroidi, chemioterapici ed antibiotici a largo spettro.

### 2.2.7 Leucoencefalopatia

Oltre alla leucoencefalopatia multifocale progressiva, ricordiamo un'altra forma di leucoencefalopatia che può complicare quadri di leucemia linfoblastica dopo radioterapia cranica o somministrazione intratecale di metotrexate. Dal punto di vista neuropatologico, si caratterizza per la presenza di demielinizzazione, degenerazione assonale, gliosi, necrosi fibrinoide, microangiopatia e microcalcificazioni. La sostanza bianca periventricolare è costantemente interessata. Le manifestazioni cliniche, caratterizzate da agitazione, confusione, atassia, demenza, tetraparesi, afasia ed emianopsia possono comparire anche a mesi di distanza dal termine della terapia.

## 1686 Malattie del sistema nervoso

### 2.3 MIELOMA MULTIPLO

Il sistema nervoso è frequentemente interessato con varie modalità:

- *fenomeni compressivi del midollo spinale, cauda, radici*
- *coinvolgimento dei nervi cranici*
- *mieloma intracranico*
- *neuropatia periferica*
- *mieloma meningeo*

#### 2.3.1 Mieloma spinale

Il mieloma multiplo è 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 dovute a infiltrazione mielomatosa extradurale a partenza dalle vertebre o a frattura vertebrale. Il segmento toracico è quello più frequentemente colpito. Il mieloma a sede extradurale può comparire anche in assenza di coinvolgimento osseo, e cellule mielomatose si possono localizzare a sede intradurale per migrazione lungo le radici attraverso il forame intervertebrale. Anche la deposizione di amiloide può determinare compressione midollare. Sono rare l'infiltrazione mielomatosa parenchimale e le mielopatie paraneoplastiche.

#### 2.3.2 Compressione delle radici nervose

Le radici spinali possono essere interessate per infiltrazione diretta, per compressione da parte di cellule mielomatose o di frammenti vertebrali.

#### 2.3.3 Mieloma intracranico

È un'evenienza rara. Le regioni più frequentemente interessate sono la sella e 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 associa generalmente a coinvolgimento meningeo. Anche in assenza di localizzazioni intracraniche, in alcuni pazienti con mieloma IgG è stata descritta una sindrome da ipertensione endocranica benigna.

#### 2.3.4 Neuropatia periferica

Può conseguire a:

- demielinizzazione in corso di sindrome paraneoplastica

- ischemia per deposizione di amiloide nei vasa vasorum

- infiltrazione di amiloide

- infiltrazione del nervo da parte di plasmacellule maligne

Il quadro della forma paraneoplastica è quello di una neuropatia cronica, progressiva, sensorimotoria a evoluzione disto prossimale e inizio agli arti inferiori. Multi e -mononeuropatie, con frequente sindrome del tunnel carpale, sono più comuni nelle forme da infiltrazione di amiloide o di cellule neoplastiche.

### 2.4. MACROGLOBULINEMIA DI WALDESTRÖM

È caratterizzata dall'aumento nel siero ematico di una gammamacroglobulina IgM, prodotta in seguito ad alterata funzione immunopoietica di linfoplasmacellule. Nel 25% dei casi si ha interessamento del sistema nervoso centrale di solito con un'encefalopatia diffusa o multifocale progressiva. Sono stati anche descritti casi di mono-multineuropatie craniche. Nel 50% dei casi è presente una retinopatia con riduzione del visus.

In relazione alla sindrome da iperviscosità e alla diatesi emorragica, si possono verificare eventi cerebrovascolari.

La neuropatia periferica, presente in percentuale variabile a seconda delle casistiche, (8-50%) è legata principalmente al legame della macroglobulina ad antigeni mielinici. In altri casi è stata dimostrata un'infiltrazione linfocitaria endoneurale con degenerazione focale della mielina e dei cilindri, accumulo di materiale PAS positivo nel perinervio e proliferazione endoteliale dei vasa vasorum. Il quadro clinico, in genere, è quello di una neuropatia mista sensitivo-motoria, simmetrica a inizio distale agli arti inferiori e associata ad algie e amiotrofia; meno comuni sono le mono o multilineuropatie o le poliradicoloneuropatie infiammatorie acute.

### 2.5 LINFOMA

Raramente si tratta di forme primitive del sistema nervoso centrale (SNC). Nonostante il 25% dei linfomi non Hodgkin abbia sede primi-

tiva extranodale, solo l'1% origina nel SNC. La sintomatologia neurologica deriva di solito dall'azione compressiva o dall'infiltrazione di masse linfomatose sulle radici spinali e sul midollo. I fattori che più frequentemente sono associati con un interessamento del SNC sono il quadro istologico (linfoma linfoblastico a piccole cellule), la giovane età e lo stadio avanzato di malattia. La probabilità di sviluppare metastasi meninee è del 60% quando tutti e tre i fattori sono presenti. Nonostante la possibilità di identificare pazienti con maggiore rischio di sviluppare un interessamento del SNC, la necessità di effettuare profilassi, a differenza delle leucemie, è ancora oggetto di discussione.

### 2.5.1 *Interessamento del midollo spinale e delle meningi*

La complicanza neurologica più frequente è costituita da sindromi compressive midollari: circa il 5% dei pazienti sviluppa una compressione epidurale del midollo spinale. Tale complicanza, specie nelle forme non Hodgkin, può costituire il sintomo di esordio. Il midollo spinale può essere compresso da masse linfomatose a sede extradurale, che si formano per diffusione dai linfonodi mediastinici o retroperitoneali e che raggiungono il 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.

L'interessamento meningeo si può verificare in qualsiasi momento del decorso della malattia. Il quadro clinico è caratterizzato da cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, compromissione dei nervi cranici (soprattutto l'abducente e il facciale). La diagnosi definitiva richiede l'identificazione delle cellule neoplastiche nel liquor. Qualora non si riescano ad identificare le cellule neoplastiche nel liquor, sono indicate le indagini neuroradiologiche. Ulteriori indagini liquorali sono la determinazione della  $\beta 2$  microglobulina, l'analisi dei mar-

ker linfocitari e l'amplificazione genica in vitro mediante reazione polimerasica a catena (PCR).

### 2.5.2 *Interessamento intracranico*

I linfomi possono invadere il sistema nervoso centrale in qualsiasi momento durante il decorso della malattia. Tale complicanza è più frequente nei casi di malattia non Hodgkin, verificandosi nel 10% dei pazienti non immunodepressi e nel 25% dei casi con sindrome da immunodeficienza acquisita. La patogenesi è legata all'infiltrazione di cellule neoplastiche dalla base cranica a partenza da linfonodi cervicali. La sede del tumore rimane di solito extradurale o talora subdurale. Il coinvolgimento delle meningi avviene per lo più in maniera diffusa, con compromissione di numerosi nervi cranici, cefalea, segni di irritazione e papilledema. Il linfoma meningeo tende ad avere un decorso clinico protratto con fasi di spontanea remissione clinica e neuroradiologica. Il riscontro di infiltrazione linfomatosa del parenchima cerebrale è eccezionale. L'infiltrazione intracerebrale è più frequente nel linfoma istiocitico, mentre il linfoma linfocitico tende a interessare l'orbita, con quadri di oftalmoplegia dolorosa, proptosi e ipoestesia corneale.

### 2.5.3 *Sindromi paraneoplastiche*

Si tratta di polineuropatie, encefalomielopatie, degenerazione cerebellare, polimiositi, mielopatia necrotizzante subacuta. Sono state anche descritte rare forme di disautonomia acuta e miastenia gravis. Sono stati inoltre riportati alcuni casi di linfoma con paraproteinemia e segni di interessamento del primo e secondo motoneurone.

### 2.5.4 *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 risultare talora efficaci.

### 2.5.5 *Linfoma cerebrale primitivo*

I linfomi primitivi del SNC sono rari, rappresentano infatti solo l'1% dei tumori cerebrali.

## 1688 *Malattie del sistema nervoso*

Le forme più comuni sono i linfomi non Hodgkin ad alto grado a cellule B, di solito a diffusione multicentrica. Generalmente insorgono in soggetti sottoposti per lungo tempo a terapie immunosoppressive o con immunodeficienze ereditarie o acquisite.

I linfomi primitivi del SNC si presentano come masse a sede biemisferica spesso intracorticale o a sede callosale, nei gangli della base o, più raramente, nel cervelletto. Frequente è anche l'interessamento bilaterale del chiasma ottico. La localizzazione spinale è eccezionale.

### 3. Disturbi della coagulazione ematica

#### 3.1 EMOFILIA

Nella maggioranza dei casi, i segni e i sintomi dovuti al coinvolgimento del sistema nervoso periferico sono prevalenti. La patogenesi è legata di solito alla compressione del nervo ad opera di sanguinamenti subperiosteali o intramuscolari. Il nervo femorale viene frequentemente compresso da un ematoma dell'ileopsoas.

L'emorragia intracranica è 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 di questi pazienti.

L'emorragia spinale è rara e si presenta clinicamente con dolore acuto e para o tetraparesi.

#### 3.2 TROMBOCITOPENIA

Al di sotto delle 20.000 piastrine/l si possono verificare emorragie spontanee, a sede cerebrale, subdurale o subaracnoidea. L'interessamento del midollo spinale e dei nervi periferici è raro.

##### 3.2.1 *Porpora trombotica trombocitopenica*

Si tratta di un disordine la cui eziologia non è nota, che colpisce più frequentemente le donne in età compresa tra i 20 e i 50 anni. Si caratterizza per l'associazione di trombocitopenia,

anemia emolitica microangiopatica, disordini neurologici, febbre e insufficienza renale. Nei piccoli vasi cerebrali e renali si può dimostrare iperplasia delle cellule endoteliali e avventiziali, con formazione di microaneurismi e di trombi ricchi di piastrine aggregate e materiale ialino. I disturbi neurologici sono presenti nel 90% dei casi e nel 60% rappresentano la prima manifestazione clinica. I sintomi neurologici sono quanto mai variabili, i più comuni sono cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, crisi epilettiche e deficit focali, disturbi visivi e neuropatie craniche. I principali rilievi laboratoristici sono la trombocitopenia, l'anemia emolitica con iperbilirubinemia, l'uremia e l'aumentata attività megacariocitica midollare. La terapia deve essere effettuata in maniera tempestiva con plasmaferesi, corticosteroidi e vincristina.

##### 3.3 *Sindrome da ipercoagulabilità*

Può essere definita come la tendenza ad avere fenomeni trombotici, in rapporto a malattie ereditarie o difetti molecolari acquisiti (sindrome da anticorpi anti fosfolipidici, resistenza alla proteina C attivata, elevato fattore VIII, neoplasie, deficit di proteina C, deficit di proteina S). Le manifestazioni cliniche possono essere particolarmente gravi, anche letali, ed interessare il sistema nervoso (stroke, corea, mielopatie, trombosi retinica). Attualmente i disordini responsabili della sindrome da ipercoagulabilità vengono identificati nell'80-90% dei casi, consentendo quindi di stabilire il trattamento adeguato in rapporto alle diverse eziologie (Thomas 2001).

### Sindromi paraneoplastiche di interesse neurologico

Il termine "sindromi paraneoplastiche" si riferisce a un gruppo di disordini causati o associati a neoplasie, ma che non ne costituiscono l'effetto diretto o legato a metastasi o alle terapie. I tipi di tumori in causa sono per il 50% carcinomi broncogeni, soprattutto microcitomi, se-

guiti dai carcinomi mammari, gastrici, dell'ovaio, retto e prostata. Le sindromi paraneoplastiche di interesse neurologico possono coinvolgere il sistema nervoso centrale (SNC), il sistema nervoso periferico (SNP), i muscoli e la giunzione neuromuscolare e possono pertanto essere così suddivise, a seconda del settore colpito:

### **Encefalo e nervi cranici**

*Degenerazione cerebellare subacuta*

*Opsoclono mioclono*

*Encefalite limbica*

*Encefalite del tronco*

*Neurite ottica*

*Degenerazioni retiniche*

### **Midollo spinale**

*Mielopatia necrotizzante*

*Neuronopatia motoria subacuta*

*Malattie del motoneurone*

*Mieliti*

*Neuronopatia sensitiva*

### **Nervo periferico**

*Neuropatia periferica sensorimotoria subacuta o cronica*

*Sindrome di Guillain-Barré*

*Mononeuriti multiple*

*Neuriti brachiali*

*Neuropatia autonoma*

### **Muscolo e giunzione neuro-muscolare**

*Sindrome di Lambert-Eaton*

*Miastenia gravis*

*Dermatomiosite polimiosite*

*Miopia necrotizzante acuta*

*Miotonia*

*Sindrome dell'uomo rigido (Stiff man syndrome)*

### **Sistema nervoso centrale e sistema nervoso periferico**

*Encefalomieliti*

*Neuromiopatie*

Anche se la patogenesi non è nota, un meccanismo di tipo immunitario sembra essere implicato in molti casi. È infatti possibile che molecole antigeniche o epitopi ("antigeni onco-

neurali") siano condivisi sia dal tumore che dal SNC o SNP, creando una risposta immune crociata. La sintomatologia neurologica può manifestarsi in qualsiasi momento e talora può anche precedere di mesi o di anni le manifestazioni cliniche proprie del tumore. La PET è risultata utile nell'evidenziare tumori di piccole dimensioni non dimostrabili con le comuni indagini neuroradiologiche (Ress et al., 2001).

### **1. Degenerazione cerebellare paraneoplastica**

Si tratta di un disturbo molto raro, di solito associato a carcinomi polmonari a piccole cellule, carcinomi mammari, dell'ovaio, o linfomi di Hodgkin. Le manifestazioni cliniche cerebellari precedono nel 60% dei casi quelle della neoplasia primitiva. Nel 50% dei casi sono presenti altri segni neurologici, quali ipoacusia, disfagia, segni extrapiramidali, neuropatia periferica, demenza. L'esame istologico mostra una riduzione o scomparsa delle cellule del Purkinje sia nel paleo che nel neo cerebello, scomparsa delle fibre che vanno dalle cellule del Purkinje al nucleo dentato, degenerazione dei fasci spino-cerebellari, dei cordoni posteriori e talora focolai di demielinizzazione con infiltrati linfocitari perivascolari e meningei nella sostanza bianca di tutto il nevrasso. Nelle fasi avanzate l'atrofia cerebellare è evidente anche alle neuroimmagini, e la risonanza magnetica encefalica può mostrare iperintensità del segnale in T2 della sostanza bianca cerebrale e cerebellare. Nel liquor spesso è presente pleiocitosi linfocitaria, aumento delle proteine e della concentrazione di IgG con bande oligoclonali. In molti casi sono dimostrabili anticorpi anti cellule del Purkinje e anti neurone sia nel siero che nel liquor.

### **2. Opsoclono-mioclono**

È una encefalopatia caratterizzata da atassia, mioclono generalizzato ed opsoclono. L'opsoclono è costituito da movimenti oculari saccadici coniugati, involontari, aritmici, multidi-

## 1690 *Malattie del sistema nervoso*

rezionali. Nel bambino è associato a neuroblastoma toracico (2% dei casi) e nell'adulto a carcinomi polmonari, mammari e ovarici. La presenza della sindrome nei bambini con neuroblastoma comporta generalmente una prognosi migliore. La risposta al trattamento con corticosteroidi è buona. Il quadro neuropatologico mostra alterazioni simili a quelle descritte nella degenerazione cerebellare paraneoplastica. La patogenesi è verosimilmente immuno-mediata, e in alcuni pazienti sono dimostrabili anticorpi diretti contro antigeni neuronali. Molto spesso sono presenti anticorpi anti Ri, immunoglobuline molto simili agli anti Hu, ma con diversa migrazione al Western Blot.

### 3. Encefalite limbica

Si tratta di una rara sindrome paraneoplastica, di solito associata al microcitoma polmonare. L'esordio clinico è subdolo, con alterazioni della personalità e del comportamento, turbe della memoria a breve termine, confusione, agitazione, allucinazioni e crisi epilettiche, generalmente di tipo parziale a sintomatologia complessa. L'esame del liquor mostra, soprattutto nelle fasi precoci, un quadro infiammatorio, mentre le neuroimmagini sono generalmente negative. Il quadro istologico è caratterizzato da una importante perdita neuronale con gliosi reattiva e "cuffing" linfocitario perivascolare a livello della corteccia limbica e insulare. Sono riportati alcuni casi di remissione spontanea o di miglioramento con il trattamento della neoplasia.

### 4. Mielopatia necrotizzante

Si tratta di un disordine raro, associato di solito a linfomi, leucemie e microcitoma polmonare. Il quadro clinico è caratterizzato da una paraplegia flaccida a rapida insorgenza e decorso ascendente e dolori radicolari. Nel liquor è presente pleiocitosi linfocitaria e talora iperpro-

teinorrachia. La risonanza magnetica midollare è di solito normale, solo occasionalmente sono stati descritti edema o assunzione di contrasto. L'esame istologico mostra necrosi diffusa del midollo spinale e scarsissimo infiltrato infiammatorio.

### 5. Neuronopatia subacuta sensori-motoria

Si tratta di un disordine che riconosce una genesi paraneoplastica nel 33% dei casi, potendo insorgere come complicanza di diverse malattie quali la sindrome di Sjogren o altre patologie autoimmuni. Molto spesso si associa a una neuropatia autonoma, caratterizzata clinicamente da ipotensione ortostatica, oftalmoplegia intrinseca e disturbi sfinterici. Generalmente i sintomi neurologici precedono anche di anni la diagnosi del tumore, che nei due terzi dei casi è un microcitoma polmonare. I sintomi iniziali sono caratterizzati da disestesie, parestesie e incoordinazione motoria a inizio distale ai quattro arti. Nel liquor è presente pleiocitosi ed iperproteinorrachia. Le indagini neurofisiologiche evidenziano una notevole riduzione in ampiezza del potenziale d'azione sensitivo. Le alterazioni istologiche più precoci sono presenti nei gangli dorsali, in cui è evidenziabile perdita di neuroni e infiltrato linfocitario. Successivamente vengono coinvolte le radici dorsali, le colonne posteriori e i tronchi dei nervi periferici. Nel 65% dei casi sono presenti anticorpi anti Hu nel siero, il cui ruolo patogenetico è dubbio. Sia la plasmaferesi che la terapia immunosoppressiva si sono dimostrate poco efficaci.

### 6. Neuronopatia motoria subacuta

Si tratta di una forma di atrofia muscolare spinale paraneoplastica, associata a linfomi e carcinomi. I pazienti sviluppano ipostenia progressiva agli arti inferiori, con amiotrofia e fascicolazioni e segni elettromiografici di denervazione. A differenza delle malattie del motoneurone, il quadro clinico spesso si stabilizza o talora migliora anche spontaneamente dopo mesi o anni e non porta a grave disabilità. Nel liquor è presente solo un lieve aumento delle proteine. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da degenerazione dei neuroni delle corna anteriori e, talora, da focolai di demielinizzazione nelle colonne dorsali.

## 7. Encefalomielite

Generalmente è associata a microcitoma polmonare e alla presenza di anticorpi anti Hu. Il quadro istologico è caratterizzato da lesioni multifocali dell'encefalo e del midollo spinale, con rarefazione neuronale, gliosi, aree di necrosi e di infiltrazione linfocitaria perivasale.

In alcuni casi viene interessato in maniera quasi esclusiva il tronco dell'encefalo (encefalite troncale), con frequente coinvolgimento dei nuclei dei nervi cranici. Il quadro clinico esordisce in modo subdolo, con diplopia, disfasia, disartria, vertigine, oscillopsia, ipoacusia. Talora sono presenti segni di interessamento dei gangli della base, con corea, distonia, bradicinesia e miocloni.

## 8. Mielite

I quadri di mielite isolata, non necrotizzante, sono rari e spesso è difficile distinguerli dalle malattie del motoneurone, dalle sindromi compressive midollari o dalle mielopatie attiniche. Le neuroimmagini sono generalmente negative, anche se la risonanza può mostrare iperintensità in T2 e talora presa di contrasto. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da rarefazione neuronale e infiltrato infiammatorio nelle corna anteriori e posteriori, con degenerazione secondaria delle radici e atrofia muscolare neurogena. Le mieliti paraneoplastiche in corso di microcitoma polmonare sono associate alla presenza di anticorpi anti Hu.

## 9. Neuropatia subacuta sensorimotoria

La diagnosi di neuropatia subacuta sensorimotoria paraneoplastica presuppone l'esclusione di altre cause, quali deficit nutrizionali, esposizione a vincristina e cisplatino. Talora l'esordio della neuropatia precede anche di 5 anni la diagnosi del tumore. Il decorso clinico e l'evoluzione della neuropatia sono piuttosto rapidi e non è raro l'interessamento bulbare. Alcuni pazienti possono presentare un decorso a "ricadute e remissioni", e in questi casi può essere difficile la diagnosi differenziale con una neuropatia infiammatoria cronica demielinizzante. L'esame elettrofisiologico mostra una sofferenza assonale, che peraltro è evidente anche nelle biopsie di nervo.

## 10. Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton (LEMS)

Circa il 60% dei pazienti con LEMS ha un microcitoma polmonare. Il quadro clinico esordisce con ipostenia e affaticabilità muscolari prossimali progressive. I riflessi osteotendinei sono diminuiti o assenti, ma possono ricomparire dopo lo sforzo fisico. Nel 50% dei casi si associa una disautonomia, con xerostomia e impotenza sessuale. La patogenesi è legata a una riduzione del rilascio presinaptico di acetilcolina. Nel 50% dei pazienti sono dimostrabili nel sangue autoanticorpi diretti contro i canali voltaggio dipendenti del terminale presinaptico. A differenza di altre sindromi paraneoplastiche, la LEMS risponde alla plasmaferesi e ai farmaci immunosoppressori. Altri trattamenti comprendono la guanidina cloridrato e la 4 aminopiridina.

## 11. Dermatomiosite-Polimiosite

La forma paraneoplastica è simile a quella idiopatica e il quadro clinico è caratterizzato da ipostenia muscolare prossimale, incremento degli enzimi muscolari nel siero con evidenza di miopatia infiammatoria alla biopsia muscolare. Il trattamento con ciclosporina o corticosteroidi è di solito efficace. Le Immunoglobuline endovena sono state usate con discreto successo nei pazienti che non rispondono alle terapie immunosoppressive.

## 12. Neuromiotonia

Il sintomo iniziale è costituito di solito da mioclonie seguite da rigidità a riposo. Tale disturbo peggiora con l'attività e si associa a lentezza del rilasciamento dopo contrazione muscolare volontaria. Il quadro elettromiografico evidenzia una continua attività della fibra muscolare, con diffusa e protratta attività di unità motoria. In un caso di corea fibrillare di Morvan, caratterizzata da neuromiotonia, dolore, iperidrosi, perdita di peso, turbe del sonno e allucinazioni, sono stati riscontrati anticorpi anti canali del potassio voltaggio dipendente (Liguori et al., 2001).

## 1692 Malattie del sistema nervoso

### Manifestazioni neurologiche delle malattie endocrine

Segni e sintomi neurologici sono frequentemente riscontrati nelle endocrinopatie e possono essere in rapporto ai disturbi ormonali, ad alterazioni elettrolitiche secondarie (ipo-iperparatiroidismo) e talora a fenomeni compressivi (interessamento del nervo frenico, sindrome di Claude Bernard-Horner) o di altra natura (pseudotumor cerebri nel corso di ipotiroidismo).

#### 1. Tiroide

##### 1.1 IPERTIROIDISMO E TIREOTOSSICOSI

I quadri neurologici presenti nei pazienti con ipertiroidismo comprendono:

##### 1.1.1 Alterazioni mentali, dello stato di coscienza e crisi epilettiche

Molti pazienti lamentano ansia, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, cefalea, insonnia. Nei pazienti con tireotossicosi si possono sviluppare psicosi floride, confusione agitata, acatisia, e alterazioni dello stato di coscienza. Circa il 10% dei pazienti ipertiroidei sviluppa una sindrome epilettica, con convulsioni generalizzate e l'elettroencefalogramma al di fuori delle crisi può mostrare un aumento delle attività rapide. Nei pazienti più anziani si possono osservare depressione, profonda apatia e stato letargico. La patogenesi dei disturbi psichici in corso di ipertiroidismo non è chiarita e non è giustificabile unicamente dalle coesistenti alterazioni sistemiche (febbre, diarrea, vomito iperpiressia, tachicardia, aritmie cardiache, disionie).

##### 1.1.2 Disordini del movimento

In alcuni ipertiroidei sono stati descritti movimenti involontari coreici o coreoatetosi, verosimilmente in relazione a un'aumentata sensibilità dei recettori beta adrenergici a livello dei gangli della base. Il movimento involon-

tario più comune è tuttavia il cosiddetto "tremore tireotossico", che costituisce una "caricatura" del tremore fisiologico, con movimenti ritmici, regolari (8-10 Hz), di bassa ampiezza che coinvolgono le dita, le palpebre e la lingua, presenti a riposo e durante il movimento volontario. Da un punto di vista fisiopatologico, è presente coattivazione dei muscoli agonisti e antagonisti.

##### 1.1.3 Alterazioni dei nervi cranici

Molti dei segni caratteristici nell'ipertiroideo sono riconducibili a un'iperattività ortosimpatica: l'apertura della rima palpebrale (segno di Dalrymple), l'ammiccamento frequente (segno di Stellwag), il difetto di convergenza (segno di Moebius) e la ridotta contrazione del muscolo frontale nello sguardo verso l'alto (segno di Joffroy). Se è presente gozzo o una neoplasia tiroidea, si può sviluppare una compressione dei nervi laringei, con paralisi delle corde vocali e compromissione respiratoria. Una sindrome di Claude Bernard-Horner può risultare dalla compressione del simpatico cervicale. Nel Morbo di Graves, anche in caso di eutiroidismo, il tessuto orbitario è edematoso e infiltrato di linfociti e plasmacellule. La patogenesi non è chiara e ancora discusso è il ruolo degli anticorpi anti tiroide. Oltre alla congestione orbitaria e all'esoftalmo, i pazienti presentano iperemia congiuntivale, chemosi ed edema palpebrale. La muscolatura extraoculare appare ingrossata ed edematosa, con un importante infiltrato linfocitario e conseguente diplopia, di solito verticale, fino a vere e proprie oftalmoplegie. Il trattamento con corticosteroidi è indicato quando la proptosi oculare si associa a importanti disturbi della motilità oculare. In alcuni pazienti (8% dei casi) con importante oftalmopatia distiroidea si può sviluppare una neuropatia ottica, le cui manifestazioni di esordio sono generalmente costituite da disturbi nella visione dei colori, difetti campimetrici e alterazioni dei potenziali evocati visivi. La patogenesi è legata a feno-

meni compressivi da parte della muscolatura oculare ipertrofica. In questi casi sono state descritte buone risposte all'impiego combinato di cortisone e ciclosporina o alla radioterapia.

#### 1.1.4 Sindromi miasteniche e miopatie

In corso di tireotossicosi si possono osservare sindromi miasteniche. In questi casi può risultare difficile distinguere l'ipostenia della muscolatura extraoculare di natura miastenica dall'oftalmopatia distiroidea, e spesso il test al tensilon non è dirimente, dal momento che la risposta agli anticolinesterasici può essere presente anche in alcune forme di oftalmopatia Basedowiana. Il trattamento della patologia tiroidea di solito non influenza il decorso della sindrome miastenica.

Nei pazienti ipertiroidi sono molto frequenti i segni e i sintomi di miopia, la cui gravità clinica non correla con quella del disturbo endocrino. La miopia ha carattere lentamente progressivo, interessa prevalentemente i distretti prossimali in modo simmetrico (tipicamente il cingolo scapolare e pelvico) e si associa a una importante amiotrofia. Gli enzimi muscolari non sono generalmente aumentati. Il quadro elettromiografico non è specifico, ed è caratterizzato dalla presenza di potenziali polifasici di bassa ampiezza. La biopsia muscolare, talora normale, può presentare alterazioni aspecifiche quali atrofia, fibre di differenti dimensioni e fenomeni necrotici.

L'ipertiroidismo può essere inoltre associato a forme di paralisi periodica ipopotassiémica.

## 1.2 IPOTIROIDISMO

I pazienti ipotiroidei lamentano spesso cefalea, difficoltà di concentrazione, diminuzione dell'attenzione e della memoria, sonnolenza. Di frequente riscontro è un deterioramento cognitivo progressivo, con profonda sonnolenza, abulia, rallentamento dell'eloquio e del corso del pensiero. Si tratta di forme di demenza reversibile dopo terapia ormonale. Quadri psicotici con

irritabilità, sospettosità, allucinazioni e confusione agitata sono stati descritti nei casi di grave mixedema. Il trattamento sostitutivo con ormone tiroideo determina di solito una pronta regressione della psicosi.

Nei pazienti con mixedema, spesso in relazione alle concomitanti alterazioni metaboliche ed elettrolitiche, le crisi epilettiche sono particolarmente frequenti e nel 20% dei casi costituiscono la prima manifestazione clinica del disturbo endocrino.

Un incremento delle proteine liquorali e alcuni rari casi di pseudotumor cerebri sono stati descritti in pazienti ipotiroidei, le cause tuttavia non sono conosciute. In una percentuale variabile dal 5 al 10% dei casi sono stati descritti disturbi cerebellari con atassia e impaccio motorio. In questi casi le indagini neuropatologiche hanno evidenziato una perdita cellulare a livello vermiario anteriore. L'interessamento dei nervi cranici da parte del tessuto mixedematoso è raro, anche se frequentemente i pazienti lamentano ipoacusia e tinnito. Molto rari sono l'atrofia ottica o le paralisi facciali.

Una frequente complicanza dell'ipotiroidismo è costituita dalle miopatie prossimali, con quadro elettromiografico e istologico aspecifico. L'incremento degli enzimi muscolari nel sangue è un reperto piuttosto frequente anche in assenza di chiari segni clinici di miopia ed è legato a un rallentamento nel turnover enzimatico. Talvolta i pazienti lamentano difficoltà nel rilasciare la presa, con peggioramento dopo ripetute contrazioni muscolari, crampi e dolori. In questi casi, la percussione del muscolo determina un caratteristico rigonfiamento locale (mioedema).

Sindromi miasteniche o rari casi di pseudo-miastenia, con risposta variabile agli anticolinesterasici, sono stati descritti in pazienti con mixedema.

A causa della deposizione di materiale mucoido negli spazi endo e perineurali, si possono osservare neuropatie periferiche e frequentemente i pazienti ipotiroidei hanno sindromi neuropatiche

## 1694 Malattie del sistema nervoso

compressive. Una sindrome del tunnel carpale è presente nel 30% dei casi. Anche in assenza di evidenze elettrofisiologiche di neuropatia, i pazienti ipotiroidei presentano un'alterazione dei riflessi profondi, che appaiono caratterizzati da allungamento dei tempi di contrazione e rilassamento. Tale segno è legato verosimilmente a un disordine delle proprietà visco-elastiche del muscolo e non riflette un'alterazione dell'arco riflesso.

### 2. Paratiroidi

Le complicanze neurologiche delle patologie paratiroidiche sono generalmente legate alle alterazioni della calcemia e della fosforemia. Nell'iperparatiroidismo primario, si possono osservare astenia e fatica, difficoltà mnestiche, irritabilità e depressione. In alcuni pazienti sono state descritte miopatie a esordio prossimale agli arti inferiori con quadri elettromiografici aspecifici. Alcuni pazienti sviluppano i segni e i sintomi dell'ipertensione endocranica. Tali quadri di pseudotumor cerebri si risolvono con il trattamento dell'ipocalcemia. La tetania e l'aumentata eccitabilità neuromuscolare sono sempre in relazione all'ipocalcemia.

### 3. Ghiandole surrenali

#### 3.1 SINDROME DI CUSHING

Le complicanze neurologiche più comuni sono costituite da miopatie e da disturbi psichiatrici quali labilità emotiva, ipomania, euforia, agitazione psicomotoria. Sintomi quali debolezza muscolare e fatica sono molto comuni (90% dei casi), i distretti più frequentemente interessati sono il cingolo scapolare e pelvico. Il quadro elettromiografico è aspecifico e la biopsia muscolare può risultare normale, anche se spesso sono evidenti necrosi e talora, alla microscopia elettronica, alterazioni mitocondriali. Sono stati descritti anche casi di sindrome di Guillain-Barrè. Negli adenomi ipofisari di discrete dimensioni sono frequenti disturbi campimetrici,

quali emianopsie bitemporali o quadrantopsie superiori bitemporali.

#### 3.2 IPERALDOSTERONISMO

Le manifestazioni neurologiche sono in relazione all'ipertensione arteriosa, all'ipopotassiemia e all'alcalosi.

#### 3.3 FEOCROMOCITOMA

Nel 90% dei casi è presente una grave ipertensione arteriosa, talora a carattere parossistico. La cefalea è pertanto molto comune, tuttavia non sono rari i casi di encefalopatia ipertensiva o di emorragia intracranica. Nel 5% dei casi sono state descritte crisi epilettiche. In relazione all'elevato livello di catecolamine circolanti, si può osservare tremore, posturale e cinetico, ad alta frequenza (7-12 Hz).

Sono state riportate associazioni tra questi tumori e la malattia di Von Recklinghausen (nell'1% dei casi) e la malattia di Von Hippen Lindau.

#### 3.4 MORBO DI ADDISON

Apatia, depressione, sonnolenza, fatica, difficoltà di concentrazione e attenzione sono sintomi comuni nei pazienti con insufficienza corticosurrenalica cronica. In alcuni casi è stato descritto un progressivo declino della memoria e delle funzioni cognitive.

In alcuni pazienti si può sviluppare un'encefalopatia, verosimilmente legata all'ipoglicemia, all'ipossia o all'iperpotassiemia.

Complicanze rare sono le sindromi epilettiche, l'ipertensione endocranica benigna, la sindrome di Guillain-Barrè e le miopatie.

### Complicanze neurologiche delle malattie del connettivo e delle vasculiti

Sintomi e segni neuropsichiatrici, di variabile entità clinica, sono comuni in corso di malattie

sistemiche autoimmuni e infiammatorie. Molti sintomi neurologici lamentati dai pazienti con malattie reumatiche possono avere diverse basi fisiopatologiche: per esempio la cefalea è un sintomo comune e può essere dovuta all'infiammazione meningea nella sindrome di Behcet o nella malattia di Lyme, oppure ad 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.

### 1. Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

È una malattia reumatica infiammatoria cronica dei connettivi, a eziologia ancora sconosciuta e patogenesi autoimmunitaria. Nel LES le manifestazioni neurologiche sono frequenti e si possono presentare in qualsiasi fase, anche se di solito sono di comune riscontro nelle fasi precoci e talora ne costituiscono l'esordio clinico. L'impegno del sistema nervoso può essere primitivo, cioè provocato direttamente dai fattori eziopatogenetici propri della malattia (immuno-complessi, autoanticorpi, vasculopatia) oppure secondario all'interessamento di altri organi o apparati, responsabili a loro volta di sindromi sistemiche (uremia, ipertensione) o infine in relazione alle infezioni e agli effetti indesiderati delle terapie.

La cefalea è un sintomo comune e spesso ha le caratteristiche di un'emicrania classica. La presenza di cefalea può tuttavia essere in rapporto a una meningite asettica o preannunciare eventi cerebrovascolari. La cefalea e il papilledema, indicativi di pseudotumor cerebri, sono di frequente riscontro in questi pazienti.

La meningite asettica è una complicanza piuttosto rara che, talora, può avere decorso cronico ricorrente. In presenza di febbre, cefalea e rigidità nucale è necessario escludere cause infettive o iatrogene. Tra i farmaci comunemente utilizzati nella terapia del LES, quelli più spes-

so responsabili sono l'Ibuprofen, l'azatioprina e il trimetoprim.

Le crisi epilettiche sono frequenti (15-30%), e possono essere sia di tipo parziale che generalizzato. Di solito compaiono nelle fasi terminali e hanno pertanto significato prognostico sfavorevole. Spesso le crisi epilettiche si associano alla presenza di anticorpi antifosfolipidi o anticorpi anti strutture neuronali. Il trattamento viene di solito effettuato con i farmaci antiepilettici convenzionali, tuttavia, se sono presenti segni clinici e laboratoristici di attività di malattia, possono essere indicati steroidi e farmaci anti-infiammatori non steroidei. Da ricordare che la dintoina, la carbamazepina e il primidone possono essere responsabili di un sindrome lupica iatrogena.

Le manifestazioni neuropsichiatriche sono frequenti (40-50% dei casi) e presentano un ampio spettro di espressione clinica, dalle psicosi floride a quadri di demenza e alterazioni dello stato di coscienza. Sindromi schizofreniformi sono frequenti, ma sono stati descritti anche quadri maniacali, paranoici, catatonici. Va sottolineato che spesso è difficile capire se tali manifestazioni sono la conseguenza diretta dell'utilizzo di steroidi. Molti pazienti con manifestazioni psicotiche presentano elevati livelli di anticorpi anti proteina P ribosomiale.

Tra i disturbi del movimento, ricordiamo i movimenti coreici (presenti nell'1%), unilaterali o generalizzati, spesso associati a segni focali e declino mentale. La patogenesi non è ancora chiara, anche se di solito sono dimostrabili microinfarti nella testa del caudato e non è chiaro se la presenza degli anticorpi antifosfolipidi possa avere un ruolo patogenetico. Più rari sono l'emiballismo, il tremore, il blefarospasmo.

Gli eventi cerebrovascolari, generalmente ischemici, sono presenti nel 5-16% dei casi e riconoscono molteplici meccanismi patogenetici, tra cui ricordiamo: gli anticorpi antifosfolipidi, l'embolia cardiogena, l'occlusione o la stenosi dei grossi vasi, la vasculite dei piccoli vasi intracranici, la porpora trombotica trombo-

## 1696 Malattie del sistema nervoso

citopenica. I pazienti con LES a rischio cerebrovascolare sono candidati alla terapia anticoagulante cronica, soprattutto se sono presenti cardiopatia o anticorpi antifosfolipidi. Le emorragie intracraniche sono meno frequenti, e sono legate soprattutto all'ipertensione arteriosa, alla trombocitopenia e alla vasculite cerebrale. Nell'1-3% dei casi si possono avere trombosi venose cerebrali.

Le neuropatie craniche sono di frequente riscontro. Il settimo nervo cranico è il più comunemente interessato (5% dei casi). Una neuropatia ottica è presente nell'1% dei casi, generalmente è su base ischemica o demielinizzante. Sono stati descritti casi di neuromielite ottica, con discreta risposta alla ciclofosfamida. L'interessamento dei nervi periferici è presente in una percentuale variabile (5-27%) dei casi. I quadri più comuni sono la neuropatia subacuta sensitiva o sensitivomotoria, la sindrome di Guillain-Barrè, le mononeuriti multiple e le neuropatie autonome.

Mielopatie sono state descritte nell'1% dei casi, di solito su base ischemica, anche se possono dipendere da emorragie epidurali, sublussazioni atloassiali e cause infettive.

Miopatie infiammatorie, spesso con il quadro istologico della polimiosite, sono di comune riscontro. È stata descritta inoltre un'associazione tra LES e miastenia gravis.

### 2. Artrite Reumatoide

È una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni diartrodiali, anche se potenzialmente può coinvolgere ogni distretto dell'organismo. Le complicanze neurologiche sono dovute in parte alla vasculite associata e in parte al danno meccanico articolare. I disturbi più frequenti sono a carico del sistema nervoso periferico e in particolare sono comuni le sindromi da intrappolamento e la neuropatia sensitiva distale, più rara è la mononeurite multipla. Le sindromi da intrappolamento sono dovute alla pressione

esercitata dall'infiltrato infiammatorio e dall'edema sui nervi, nei punti in cui essi sono contenuti in strutture inestensibili. La sindrome del tunnel carpale, spesso bilaterale, è presente nel 50% dei casi. Anche le mielopatie cervicali riconoscono di solito una genesi compressiva, ad opera delle prime vertebre cervicali sublussate.

La neuropatia sensitiva distale ha inizio generalmente agli arti inferiori, ha un decorso lento e scarsamente evolutivo ed è dovuta alla vasculite dei vasa nervorum. La mononeurite multipla, decisamente più rara, è sostenuta da una vasculite a carattere necrotizzante e comporta una prognosi severa. Del tutto eccezionale è l'interessamento su base vasculitica dell'encefalo.

### 3. Spondilite Anchilosante

La malattia colpisce elettivamente lo scheletro assiale, determinando una progressiva e diffusa rigidità, esito di un processo infiammatorio cronico del connettivo fibroso e dell'osso, nelle sedi di inserzione di tendini e legamenti. Le più comuni complicazioni neurologiche sono dovute al danno meccanico e comprendono radicolopatie e mielopatie da compressione. Le mielopatie conseguono a un'instabilità atlanto-assiale e talora alla sublussazione delle vertebre cervicali. Raramente è stata descritta una sindrome della cauda equina, soprattutto in pazienti con lunga storia di malattia, legata a un processo infiammatorio cronico delle meningi con importante fibrosi.

### 4. 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 le neuropatie periferiche e craniche, la miopatia e la cefalea. La cefalea ha di solito le caratteristiche dell'emicrania classica e talora costituisce il sintomo di esordio insieme al fenomeno di Raynaud. I pazienti con importante danno renale e cardiaco sono particolarmente a rischio per le complicanze cerebrovascolari legate all'ipertensione arteriosa.

I nervi cranici più frequentemente interessati sono il quinto, il settimo, il nono, l'ottavo, il quarto e il dodicesimo. La neuropatia del trigemino, che talora si presenta all'esordio, è di solito sensitiva e colpisce il 4% dei pazienti e nel 63% dei casi è bilaterale. Sono

generalmente colpite la seconda e la terza branca. Le neuropatie periferiche sono rare, anche se le alterazioni elettrofisiologiche sarebbero presenti nel 16% dei pazienti asintomatici. Il quadro più comune è rappresentato da una neuropatia assonale distale simmetrica sensorimotoria. Tra le mononeuropatie non craniali, la più frequente è l'intrappolamento del nervo mediano nel tunnel carpale. Eccezionalmente rare sono le mononeuriti multiple.

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 fibrosi, alterazione del diametro delle fibre, in assenza di infiammazione.

## 5. Sindrome di Sjogren (SS)

È una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, caratterizzata da xeroftalmia e xerostomia (*sindrome secca*). Nelle forme secondarie, che costituiscono il 60% dei casi, la sindrome secca è associata ad altre malattie autoimmuni. Le manifestazioni extraghiandolari, conseguenti all'estensione della flogosi linfoproliferativa agli altri distretti, sono frequenti nei pazienti con forma primaria (25% dei casi). Le complicanze neurologiche più comuni sono rappresentate da neuropatie periferiche e craniche e da miositi. Il nervo cranico più frequentemente colpito è il quinto. La neuropatia del trigemino è tipicamente solo sensitiva e talora può associarsi ad una neuropatia periferica. I sintomi di interessamento del sistema nervoso periferico possono costituire l'esordio della SS. Il quadro clinico più comune è quello della neuropatia sensitivomotoria simmetrica agli arti inferiori, a lenta evoluzione clinica. Nel 20% dei pazienti con neuropatia cronica assonale in assenza di segni clinici di sindrome secca, la biopsia delle ghiandole salivari mostra un infiltrato linfoplasmacitario tipico. Alla biopsia del nervo surale si osserva un quadro di sofferenza assonale e scarsa demielinizzazione, talora sono evidenti infiltrati infiammatori attorno ai piccoli vasi epineurali. Più rare sono le forme autonome e le multineuropatie.

Le miopatie, presenti nel 30 % dei casi, hanno decorso generalmente benigno e non si associano a importante incremento degli enzimi muscolari nel sangue. Molto spesso la SS si associa a polimiosite e dermatomiosite.

Complicanze a carico del sistema nervoso centrale sono rare e comprendono cefalea, meningiti asettiche, disturbi psichiatrici e segni di sofferenza focale encefalica. La risonanza magnetica encefalica può evidenziare la presenza di multiple aree sottocorticali di piccole dimensioni, iperintense nelle immagini pesate in T2.

## 6. Poliarterite Nodosa

Si tratta di una malattia sistemica che colpisce soprattutto le arterie di medio calibro, con manifestazioni cliniche polimorfe dovute all'occlusione più o meno completa dei vasi o a emorragie. La parete arteriosa mostra edema, necrosi fibrinoide e ialinizzazione della media, marcata infiltrazione leucocitaria periaffettoriale, proliferazione dell'intima, seguita da obliterazione del lume o raramente dilatazioni aneurismatiche. Le neuropatie periferiche costituiscono sia la manifestazione neurologica più frequente (presenti nel 50-75% dei pazienti) sia il quadro clinico più precoce. Generalmente si tratta di multineuropatie. Il nervo peroneo comune è di solito interessato. L'istologia mostra una vasculite dei vasa nervorum e degenerazione assonale con interessamento asimmetrico dei fascicoli. L'infiltrato cellulare è costituito principalmente da macrofagi e cellule CD4+, con iperespressione di antigeni MHC di classe II.

L'interessamento del sistema nervoso centrale, presente nel 40% dei casi, è di solito tardivo, eccetto che per le crisi epilettiche e le emorragie subaracnoidee che possono comparire precocemente. Sono state descritte encefalopatie, ictus e neuropatie craniche.

## 7. Sindrome di Churg -Strauss

È una forma di vasculite sistemica, simile alla poliarterite nodosa, ma caratterizzata da un'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 pazienti e compare in media 7 anni dopo l'inizio dei disturbi polmonari. Sono state riportate anche complicanze a carico del sistema nervoso centrale, sotto forma di sindromi psico-organiche, encefalopatie respiratorie, vasculopatie cerebrali sia ischemiche che emorragiche.

**1698 Malattie del sistema nervoso****8. Granulomatosi di Wegener**

È caratterizzata da lesioni granulomatosi delle vie aeree superiori e inferiori, glomerulonefrite e vasculite necrotizzante disseminata. Le complicanze neurologiche, presenti in percentuale variabile dal 22 al 54% dei casi, risultano dall'estensione del processo granulomatoso dalle cavità nasali e paranasali all'orbita e all'osso temporale, cui può conseguire una compromissione dei muscoli extraoculari, del nervo ottico, dei nervi oculomotori, dell'orecchio medio, del settimo e ottavo nervo cranico.

La vasculite necrotizzante è tuttavia la principale causa di complicanze neurologiche, quali lesioni cerebrali emorragiche intraparenchimali e subaracnoidee e trombosi dei seni durali. In alcuni casi sono state descritte polineuropatie o multineuropatie.

**9. Arterite Temporale (a cellule giganti)**

Colpisce soggetti di età adulta-anziana, più spesso le donne e nell'80% si associa a polimialgia reumatica. Si tratta di una vasculite generalizzata, con flogosi della tunica media e iperplasia intimale, spesso con cellule giganti. Il coinvolgimento delle arterie carotidi e vertebrali è responsabile di fenomeni ischemici, soprattutto nel territorio vertebrobasilare. La cecità, che si verifica nel 50% dei casi, è dovuta all'occlusione dell'arteria centrale della retina. In questi casi è utile la terapia cortisonica, che, secondo alcuni autori, dovrebbe essere continuata per almeno un anno, date le possibili ricadute. La diagnosi si avvale dei dati clinici e laboratoristici, di cui il più importante è l'incremento della VES; la biopsia dell'arteria temporale può talora risultare normale.

**10. Vasculiti isolate del sistema nervoso centrale**

Si tratta di forme di vasculite granulomatosi 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 le sindromi cefalagiche. A livello sistemico sono assenti segni laboratoristici di flogosi. In alcuni pazienti sono stati riscontrati vasculite retinica ed uveite. 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 significativo beneficio.

**11. Sarcoidosi**

È una granulomatosi multi-sistemica a patogenesi immunitaria, caratterizzata dalla formazione di granulomi costituiti da cellule epitelioidee, cellule giganti e linfociti. Il quadro clinico è caratterizzato da linfadenopatia ilare, infiltrati polmonari, cutanei e lesioni oculari. L'interessamento del sistema nervoso centrale e periferico, legato alla diffusione dei granulomi a livello parenchimale, leptomeningeo e vasale, è presente in una percentuale variabile, dall'1 al 16% dei pazienti. La manifestazione neurologica più comune è la meningite asettica cronica granulomatosi della base. L'idrocefalo ostruttivo può conseguire all'invasione granulomatosi dei ventricoli o dei forami del quarto ventricolo. Molti pazienti presentano segni di disfunzione ipotalamica, con alterazioni del senso della sete, sindrome da inappropriata secrezione di ADH. Anche in questo caso la patogenesi è legata alla diffusione del processo granulomatosi. Le crisi epilettiche sono relativamente frequenti (18-22% dei casi) e sono dovute all'invasione granulomatosi del parenchima cerebrale. Sono state descritte inoltre encefalopatie multifocali con demenza. I nervi cranici sono comunemente coinvolti, soprattutto il settimo, che spesso è interessato bilateralmente.

Le neuropatie periferiche, a carattere assonale e demielinizzante, sono causate da granulomi a sede epi-perineurale e dalla vasculite granulomatosi dei vasa nervorum.

Le miopatie presenti nei pazienti con sarcoidosi hanno caratteristiche cliniche aspecifiche.

La presenza di granulomi a sede muscolare è un reperto autoptico piuttosto comune, mentre la manifestazione clinica della miopatia è abbastanza rara.

## 12. Malattia di Behçet

Si tratta di una malattia di origine non conosciuta, caratterizzata da uveite, ulcere orali e genitali. Meningiti asettiche e meningoencefaliti sono descritte nel 20% dei casi. L'interessamento dei nervi periferici è raro, usualmente sotto forma di polineuropatia o multineuropatia.

## Complicanze neurologiche della sepsi

### Sepsi e SIRS (Systemic Inflammatory response syndrome)

Le manifestazioni sistemiche delle infezioni vengono indicate come sepsi. Il termine SIRS enfatizza il fatto che la sepsi è un esempio di risposta infiammatoria, che può essere scatenata anche da processi non infettivi (traumi, ustioni, pancreatiti). Legate alla sepsi si possono osservare sia encefalopatie che neuropatie e miopatie (Bolton et al., 1993). La diagnosi di encefalopatia da sepsi è una diagnosi di esclusione e nei pazienti "critici" devono essere escluse le più comuni cause, quali meningiti, ascessi. L'encefalopatia si manifesta generalmente entro due settimane dal ricovero in unità di terapia intensiva, è reversibile e precede la comparsa di segni di sofferenza neuromuscolare. La neuropatia è prevalentemente assonale, ha un decorso più prolungato rispetto ai disturbi mentali ed è spesso caratterizzata da difficoltà nello svezzamento dalla respirazione assistita. Negli anni '90 è stato dimostrato che la sepsi rientra tra i fattori predisponenti, oltre ai curari e agli steroidi, anche della miopatia da rianimazione. Attualmente quest'ultima rappresenta la causa più frequente di valutazione neurofisiologica in terapia intensiva (Lacomis et al.,

1998). La risposta infiammatoria sistemica può culminare nella insufficienza multiorganica (MOF multi organ failure) e causare danni a carico di diversi organi, con molteplici meccanismi patogenetici (alterazioni microvascolari e della barriera ematoencefalica, liberazione di sostanze tossiche e malnutrizione, 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.

## Complicanze neurologiche della gravidanza

Le modificazioni fisiologiche (ormonali, circolatorie, respiratorie, fisiche) o patologiche associate alla gravidanza possono causare complicanze neurologiche oppure precipitare o aggravare affezioni preesistenti. La neurologia della gravidanza comprende pertanto sia casi che sviluppano disturbi neurologici durante la gestazione (sindrome del tunnel carpale, corea), sia quelli in cui le manifestazioni neurologiche sono legate ad affezioni proprie della gravidanza (eclampsia). Talora disturbi neurologici preesistenti possono assumere un differente andamento clinico proprio durante questo periodo (sclerosi multipla, miastenia gravis).

### 1. Eclampsia

La pre-eclampsia, che complica il 10% delle gravidanze, è caratterizzata da ipertensione, edema e proteinuria. Il quadro può aggravarsi con un ulteriore rialzo della pressione arteriosa, aumento dell'edema e della proteinuria, oliguria, cefalea, disturbi visivi, fino alla comparsa di alterazioni dello stato di coscienza e di crisi tonico cloniche generalizzate, che configurano l'eclampsia vera e propria. L'ipertensione gravidica si sviluppa in genere alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in donne precedentemente nor-

## 1700 *Malattie del sistema nervoso*

motese e tende a risolversi nei tre mesi successivi al parto. Nella pre-eclampsia e nell'eclampsia si possono verificare disturbi visivi, legati a spasmo arteriolare, ischemia retinica, edema della papilla o cecità corticale. Le crisi convulsive possono manifestarsi anche in assenza dei segni prodromici della pre-eclampsia. La comparsa delle crisi convulsive avviene generalmente al termine del terzo trimestre, tuttavia esse si possono manifestare anche durante il parto o entro 24 ore da questo e più raramente nelle prime due settimane di puerperio. Talora le crisi possono diventare subentranti, sfociando in uno stato di male. La patogenesi delle crisi convulsive non è del tutto chiarita. Diversi meccanismi sarebbero implicati (emorragia cerebrale, encefalopatia ipertensiva, edema cerebrale, vasospasmo).

In corso di eclampsia si possono osservare eventi cerebrovascolari, di cui il più frequente è l'emorragia cerebrale o subaracnoidea, che costituisce la principale causa di morte.

La Risonanza Magnetica Encefalica mostra lesioni iperintense in T2 nella sostanza bianca biemisferica, particolarmente a livello occipitoparietale. Talora, le lesioni assumono contrasto nelle sequenze pesate in T1. La Risonanza Magnetica pesata per la diffusione può essere utile nel distinguere l'edema vasogenico da quello citotossico con importanti ripercussioni sul piano terapeutico, in analogia a quanto osservato nella leucoencefalopatia posteriore reversibile (Hinchev et al., 1996). Il quadro neuropatologico è caratterizzato da necrosi fibrinoide dei piccoli vasi, trombosi capillare, emorragie perivasali, emorragia subaracnoidea o intraparenchimale spesso petecchiale a sede corticale, edema cerebrale.

### 2. Eventi cerebrovascolari

Durante la gravidanza e il puerperio, il rischio di eventi cerebrovascolari è aumentato di 13 volte. Nel 70% dei casi si tratta di eventi cerebrovascolari ischemici, dovuti a occlusione

arteriosa (trombosi o embolia), che si verificano più frequentemente nel secondo e terzo 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 seconda e terza settimana di puerperio si possono verificare trombosi venose cerebrali, che interessano di solito il seno longitudinale superiore e le vene corticali. La patogenesi è legata a uno stato di ipercoagulabilità, dovuto a piastrinosi, incremento dei fattori V, VII, VIII della coagulazione e del fibrinogeno.

Le emorragie intracraniche, conseguenti a rottura di aneurisma o malformazione artero-venosa, si verificano con frequenze variabili tra lo 0,01 e lo 0,03% di tutte le gravidanze.

### 3. 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 compressione del nervo cutaneo femorale. Il plesso lombosacrale può risultare compresso a seguito di viziature pelviche, macrosomia fetale. Durante la gravidanza sono state descritte anche paralisi ascendenti tipo sindrome di Guillain-Barré e paralisi periferiche del nervo facciale.

### 4. Tumori

Durante la gravidanza, donne affette da emangiomi spinali, meningiomi, neurinomi dell'acustico, possono presentare un andamento peggiorativo della sintomatologia, in relazione a un aumento volumetrico del tumore dovuto a influenze ormonali. Il coriocarcinoma è associato comunemente a metastasi cerebrali, che di

solito si presentano con il quadro di un sanguinamento intraparenchiale.

## 5. Disordini del movimento

### 5.1 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.

### 5.2 SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

È il più comune tra i disordini del movimento che possono insorgere durante la gravidanza, compare nel 20% delle gravidanze e generalmente si associa a deficit di folati. Se la somministrazione di folati non è sufficiente a controllare il disturbo, si possono utilizzare basse dosi di levodopa.

## 6. Epilessia

Circa la metà delle epilettiche in gravidanza non mostrano modificazioni della frequenza delle crisi; nel 40% si ha un aumento e nel 10% una riduzione. La causa principale dell'aumento delle crisi è la modificazione dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici in relazione all'aumentato metabolismo, al ridotto assorbimento, all'aumentato volume di distribuzione corporea o alla sospensione della terapia per timore di possibili effetti teratogeni.

L'epilessia materna comporta un incremento del rischio di malformazioni fetali, soprattutto nelle pazienti in politerapia. Il rischio di spina bifida è dell'1% nelle donne che assumono carbamazepina e del 2% in quelle che assumono valproato. La somministrazione di folati

comporta una riduzione di tale rischio. La comparsa di crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate può provocare nel feto una prolungata bradicardia, e, nei casi gravi, emorragia cerebrale.

Lamotrigina e gabapentin si sono dimostrati non teratogeni negli studi condotti sull'animale; tuttavia non sono al momento disponibili studi clinici.

## 7. Sclerosi Multipla

Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio di ricadute o di progressione clinica durante la gravidanza non è aumentato, anzi l'incidenza di ricadute sarebbe diminuita, specialmente nell'ultimo trimestre. Nei primi 6 mesi successivi al parto, si possono invece osservare più frequentemente recidive o progressione di malattia. Tali effetti sono in relazione allo stato di relativa immunosoppressione che si verifica a seguito della produzione fetale e placentare di proteine quali AFP e HCG, dell'aumentato tasso cortisolemico, di progesterone ed estrogeni, e in relazione alla riduzione del numero delle cellule T helper nel sangue materno. Anche le neuroimmagini mostrano una riduzione dell'attività di malattia durante la gravidanza.

## 8. Miastenia gravis

Di solito non si hanno modificazioni significative del quadro clinico. Nel 30% dei casi si può tuttavia osservare un miglioramento. Nelle settimane successive al parto sono stati osservati peggioramenti clinici.

## Complicanze neurologiche dei trapianti

Lo sviluppo dei trapianti d'organo e delle terapie immunosoppressive ha permesso il trattamento di molti pazienti in fase avanzata di malattia, con una sempre maggiore sopravvivenza,

## 1702 Malattie del sistema nervoso

complicata tuttavia da frequenti problemi neurologici (30-60%) specie nei trapianti allogeneici. Secondo lo schema di Patchell (1994) le complicanze neurologiche possono essere messe in rapporto alla terapia immunosoppressiva, ed in tal caso sono comuni a tutti i trapianti, oppure essere dovute alla malattia di base o alla tecnica operatoria, e quindi specifiche del singolo tipo di trapianto. Da ricordare, inoltre, che tali pazienti sono spesso in condizioni "critiche" (Wijdicks, 1995).

### 1. Complicanze neurologiche comuni a tutti i tipi di trapianto

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, facilitare infezioni e lo sviluppo "de novo" di neoplasie.

#### 1.1 EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

##### 1.1.1 Ciclosporina

È il farmaco più usato sia per il mantenimento di una immunodepressione cronica, che per il trattamento del rigetto acuto; modula la funzione dei linfociti T e inibisce il rilascio di linfocine. I suoi più importanti effetti sistemici sono la tossicità a livello renale, epatico e l'ipertensione, che tendono a manifestarsi sin dalle prime settimane di trattamento. Il 15-40% dei pazienti trattati con ciclosporina presenta problemi neuropsichiatrici quanto mai vari e pur non essendoci una diretta correlazione con il livello plasmatico del farmaco, le complicanze neurologiche si verificano più frequentemente nei soggetti trattati con alte dosi. Sono a rischio di complicanze da ciclosporina, inoltre, i pazienti precedentemente sottoposti ad irradiazione cranica, terapia con antibiotici beta-lattamici

e con alte dosi di steroidi. Altri fattori di rischio sono: ipocolesterolemia, ipomagnesemia, uremia ed in particolare 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, disturbi 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. Le indagini neuroradiologiche possono dimostrare un quadro di leucoencefalopatia, prevalentemente posteriore e talora reversibile (Hinchey et al., 1996). Nel trattamento è fondamentale la riduzione dei valori pressori, il controllo dei fattori di rischio e se possibile la riduzione del dosaggio o la sospensione della ciclosporina.

Le crisi epilettiche possono essere un effetto diretto della tossicità da ciclosporina e usualmente si presentano all'inizio del trattamento; sono riportate nel 2-43% dei pazienti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva anche con altri farmaci, sono spesso occasionali e non richiedono una terapia specifica oltre al trattamento del fattore scatenante. Nel caso di crisi ripetute bisogna ricordare che i principali farmaci antiepilettici interferiscono con il metabolismo degli immunosoppressori a livello epatico, onde la necessità di aumentarne il dosaggio per mantenere un livello plasmatico soddisfacente. Nello stato di male epilettico le benzodiazepine sono i farmaci di prima scelta. Nella terapia a lungo termine è stato usato il sodio valproato e attualmente sembra promettente l'uso del gabapentin.

Disturbi neuromuscolari nel periodo immediatamente successivo al trapianto sono raramente legati alla ciclosporina; si segnala tuttavia l'interazione tra il farmaco e alcune statine, per cui si può osservare un'augmentata incidenza di mialgie, rabdomiolisi ed insufficienza renale.

Un'ataxia di tipo cerebellare è stata talora segnalata e può essere sia permanente che transitoria. Meno gravi sono le complicanze più tardive come la cefalea e l'insonnia per cui, oltre alla riduzione del dosaggio, deve essere considerato l'utilizzo di altri immunosoppressori.

#### 1.1.2 Tacrolimus (FK 506)

È un immunosoppressore, con meccanismo d'azione simile alla ciclosporina. Sebbene vi sia meno esperienza con tale farmaco, il profilo della sua tossicità appare più favorevole rispetto a quello della ciclosporina. Sono stati descritti tremore, ansia, fenomeno delle "gambe senza riposo", insonnia, incubi, parestesie, cefalea, mutismo, allucinazioni visive, cecità corticale e crisi convulsive. Come nel caso della ciclosporina la maggior parte delle complicanze neurologiche regredisce completamente dopo la sospensione del trattamento. Una quota elevata di pazienti trapiantati sviluppa, de novo, cefalee durante il trattamento immunosoppressivo, specie durante la somministrazione parenterale dei farmaci. Oltre il 5% continua tuttavia a lamentare tale disturbo anche dopo il passaggio alla somministrazione orale.

#### 1.1.3 OKT3 anticorpo monoclonale

L'OKT3 è un anticorpo monoclonale che inattiva i linfociti CD3, causando anche la liberazione di citochine. Viene usato per il trattamento del rigetto acuto e per iniziare la terapia immunosoppressiva. La liberazione di citochine nelle 24 ore dopo l'inizio del trattamento è responsabile della maggior parte degli effetti sistemici (sindrome simil-influenzate) e neurologici (meningite asettica ed encefalopatia). La meningite asettica, caratterizzata da febbre, cefalea, rigidità nucale e pleiocitosi liquorale, interessa il 2-14% dei pazienti. La sintomatologia meningea tende a risolversi nel giro di pochi giorni: devono comunque essere escluse infezioni opportunistiche ed in particolare una meningite da criptococco.

Più raramente (1-10%) si sviluppa una encefalopatia fra il 1° e il 4° giorno dall'inizio del trattamento, caratterizzata da febbre, turbe psichiatriche, marcata sonnolenza, aumento del tono muscolare, mioclonie e crisi epilettiche. Le indagini neuroradiologiche mostrano un quadro di edema cerebrale. Sono segnalati anche casi di edema papillare bilaterale, di paralisi dell'abducente e calo visivo. Il quadro encefalopatico tende a risolversi nel giro di due settimane.

Un effetto collaterale tardivo è lo sviluppo di una malattia linfoproliferativa, che sembra essere dose-dipendente.

#### 1.1.4 Corticosteroidi

Sono usati inizialmente ad alto dosaggio e quindi a dosi scalari, sia per l'immunosoppressione cronica che come farmaci antirigetto. Agiscono sia sulla immunità cellulare che umorale ed espongono ad infezioni opportunistiche. Le complicanze neurologiche della terapia steroidea cronica più frequenti sono i disturbi psicotici e la miopatia prossimale. Quando usati per via endovenosa, nella terapia antirigetto, possono incrementare il livello plasmatico della ciclosporina e facilitarne la neurotossicità. Più raramente è descritta una sindrome da compressione midollare secondaria ad una lipomatosi epidurale.

### 1.2 INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

Le infezioni del sistema nervoso centrale si sviluppano nel 5-10% dei soggetti trapiantati ed hanno una prognosi sfavorevole, dato che in circa la metà dei casi risultano fatali. Oltre alla maggior frequenza rispetto all'interessamento della popolazione generale, presentano caratteristiche peculiari. In più dell'80% dei casi ne sono responsabili tre germi opportunistici come la *Listeria monocytogenes*, il *Criptococco neoformans* e l'*Aspergillus fumigatus*. Oltre all'immunodepressione, i soggetti trapiantati sono a rischio di infezione a seguito del posizionamento di cateteri, dell'intubazione endotra-

## 1704 Malattie del sistema nervoso

cheale e come conseguenza della patologia di base. La diagnosi è spesso tardiva dato che nel paziente immunodepresso i segni abituali del processo infettivo (febbre, reazione meningea) possono essere lievi o addirittura assenti e spesso non sono valorizzati per la concomitante presenza di molteplici fattori (rigetto, malfunzionamento dell'organo trapiantato, neurotossicità da farmaci). La comparsa di cefalea, febbre e di un deterioramento neurologico deve comunque fare sospettare una malattia infettiva. Possono risultare utili nell'identificazione dell'agente infettante i seguenti fattori: la presenza di infezioni a carico di altri organi ed apparati (lesioni cutanee in pazienti con meningite da *Criptococco*, infezioni dell'apparato respiratorio da *Aspergillus fumigatus* o *Nocardiae*), il quadro clinico e la latenza fra il trapianto e il peggioramento neurologico. La meningite acuta è nella maggioranza dei casi dovuta alla *Listeria*, mentre una meningite subacuta o cronica, specie se associata all'interessamento dei nervi cranici suggerisce una genesi tubercolare o fungina. Un'encefalite con segni di sofferenza multifocale, deterioramento mentale, disturbi visivi, atassia depone per una leucoencefalopatia multifocale progressiva dovuta al JC virus. In presenza di segni di sofferenza focale, nel paziente immunocompromesso, deve essere escluso un ascesso cerebrale, che nella maggior parte dei casi è dovuto ad infezioni da *Aspergillus*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria* e *Nocardia*.

Le differenti infezioni occorrono più frequentemente in tre diversi periodi, in rapporto allo stato di immunosoppressione: nel primo mese dopo il trapianto, periodo in cui sono tuttavia più frequenti le complicanze su base tossico-metabolica, le infezioni sono causate da riattivazione di microrganismi endogeni, onde l'importanza di riconoscerle e trattarle in via preventiva. Fra il primo e il sesto mese dopo il trapianto (il periodo più a rischio di complicanze infettive) sono particolarmente frequenti le infezioni virali, in particolare da Cytomegalovirus

e EBV (virus di Epstein-Barr) e quelle da germi opportunistici. Le infezioni tardive (dopo il 6° mese) sono generalmente legate al *Criptococco* e alla *Listeria*.

### 1.3 SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE

I soggetti trapiantati presentano una maggiore incidenza di neoplasie ed in particolare di sindromi linfoproliferative (dall'iperplasia linfatica policlonale benigna al linfoma non-Hodgkin).

Il sistema nervoso centrale è interessato nel 15-25% dei casi e nell'85% l'encefalo è l'unica sede di malattia. Le sindromi linfoproliferative post-trapianto sono associate oltre che all'immunosoppressione alla presenza dell'EBV. I linfomi compaiono nella maggior parte dei casi fra il 1° e il 3° anno dopo il trapianto e costituiscono l'87% dei tumori cerebrali nei pazienti trapiantati. Clinicamente non vi sono differenze rispetto ai linfomi primitivi del sistema nervoso centrale, sono multicentrici nel 20-50% dei casi ed interessano le leptomeningi nel 25%. Alla risonanza magnetica encefalica, il linfoma si distingue dalle leucocefalopatia multifocale progressiva per la presenza di effetto massa e per la presa di contrasto. Per la diagnosi definitiva, è necessaria tuttavia la biopsia stereotassica della lesione. Il trattamento comprende l'uso di steroidi ad alto dosaggio per l'edema cerebrale, la riduzione della terapia immunosoppressiva e l'utilizzo di farmaci antivirali. In caso di mancato miglioramento può essere utilizzato l'interferone alfa per la sua azione antivirale ed antiproliferativa e, con estrema prudenza, la chemioterapia.

### 2. Complicanze neurologiche specifiche dei singoli trapianti

Come già ricordato, queste complicanze possono essere legate a diversi fattori: malattie di base, tecnica operatoria, effetti collaterali dei farmaci immunodepressori.

## 2.1 TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Le complicanze neurologiche principali sono rappresentate da encefalopatie metaboliche, crisi epilettiche generalizzate e GVHD (“graft versus host disease”) a livello neuromuscolare e possono essere differenziate in rapporto alla fase in cui insorgono.

Nella fase di preparazione al trapianto, vengono riportate crisi epilettiche nel 3-10% dei casi e più raramente encefalopatie tossico-metaboliche in rapporto alla terapia con carmustina, busulfan, ifosfamide e mecloretamina. Il cisplatino ed il taxolo possono causare una neuropatia periferica, di tipo assonale, prevalentemente sensitiva, che può manifestarsi nel giro di settimane o mesi dopo il ciclo di chemioterapia. Alte dosi di citarabina causano invece una neuropatia prevalentemente demielinizante, con importanti deficit motori associati talora a segni cerebellari. L’irradiazione corporea totale può provocare disturbi cognitivi a lungo termine, specie nei bambini, e la comparsa di neoplasie.

Nei primi tre mesi dopo il trapianto le complicanze si verificano in rapporto alla pancitopenia, ai farmaci, alle condizioni critiche e alla reazione contro l’ospite (GVHD). Vengono riportate emorragie da piastrinopenia, infarti cerebrali su base embolica, anche da endocardite batterica, e leucoencefalopatie nei pazienti trattati con dosi elevate di metrotexate e sottoposti a radioterapia. La terapia con ciclosporina e tacrolimus, che viene iniziata nella prima settimana dopo il trapianto, può causare crisi epilettiche, segni neurologici focali, encefalopatie e disturbi visivi. La reazione contro l’ospite che si verifica nel 30% dei pazienti HLA compatibili ed in oltre il 60% dei soggetti HLA non compatibili, può essere acuta, comparso in genere entro i primi tre mesi, e può comportare disfunzioni epatiche con secondaria encefalopatia metabolica. Sempre in questa fase si verificano complicanze su base infettiva da germi opportunistici, in particolare da *Aspergillus* e

*Toxoplasma*. Più raramente sono riportate encefaliti virali.

Dopo il terzo mese, la comparsa di segni di sofferenza focale, specie nei pazienti sottoposti a trapianto autologo, può indicare una ripresa della malattia di base. Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, in cui è necessario il proseguimento della terapia immunosoppressiva, si può verificare una GVHD cronica con manifestazioni neurologiche, a genesi autoimmune, che interessano l’apparato neuromuscolare: polimiositi, miastenia gravis e neuropatie infiammatorie croniche. Secondo Padovan e coll. (2001) il sistema nervoso centrale può essere direttamente interessato dalla GVHD cronica solo sotto forma di una vasculite cerebrale interessante i piccoli vasi.

## 2.2 TRAPIANTO DI RENE

Circa il 5% dei pazienti trapiantati possono presentare una sofferenza a carico del sistema nervoso periferico, da formazione di ematoma e conseguente compressione, specie a livello del nervo femorale e del nervo cutaneo laterale. Infarti spinali con sindrome del cono midollare si possono sviluppare in quei pazienti in cui la parte caudale del midollo spinale riceve branche dall’arteria iliaca interna invece che dalle arterie intercostali.

## 2.3 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. In conseguenza delle manovre chirurgiche nel 10-15% dei casi si può avere un danno compressivo a carico del sistema nervoso periferico ed in particolare del plesso brachiale. Dato che nel trapianto cardiaco sono usati dosaggi elevati di immunosoppressori frequentemente si osservano segni di tossicità a carico del sistema nervoso. Le infe-

## 1706 Malattie del sistema nervoso

zioni da *Toxoplasma* sono più frequenti che negli altri trapianti, così come lo sviluppo di sindromi linfoproliferative.

### 2.4 TRAPIANTO POLMONARE

Le complicanze sono legate essenzialmente alle procedure operatorie e al funzionamento dell'organo trapiantato: sono riportate encefalopatie ipossiche e metaboliche, interessamento del nervo frenico e del nervo laringeo ricorrente di sinistra.

### 2.5 TRAPIANTO EPATICO

Negli studi clinici complicanze neurologiche vengono riportate nel 20-30% dei casi, mentre in serie autoptiche l'incidenza di lesioni a carico del sistema nervoso sale ad oltre l'80%. Molte complicanze sono correlate con la patologia di base: l'encefalopatia metabolica dovuta ad insufficienza epatica può persistere se il trapianto fallisce e le alterazioni della coagulazione predispongono a sofferenze emorragiche sia prima che dopo l'intervento.

La procedura chirurgica è traumatica, associata in passato a notevoli perdite ematiche e l'ipotensione può essere a sua volta responsabile di un danno cerebrale ipossico, specie in corrispondenza dei territori di confine. Infarti cerebrali intraoperatori possono verificarsi a causa di embolie gassose o arteriose. Con frequenza particolarmente elevata questo tipo di trapianto può essere complicato da una Mielinolisi Centrale Pontina (7-13% dei casi sottoposti a controllo autoptico).

L'interessamento dei nervi periferici in rapporto alle procedure chirurgiche si verifica nel 6% dei casi. Le complicanze della terapia immunosoppressiva sono legate sia all'alto dosaggio dei farmaci che al fatto che i pazienti epatopatici presentano, solitamente, numerosi fattori predisponenti alla tossicità da ciclosporina.

### 2.6. TRAPIANTO PANCREATICO

Il trapianto pancreatico viene spesso praticato insieme a quello renale. Complicanze neurologiche correlate alla tecnica chirurgica sono rare, sebbene in oltre il 25% dei casi si possano avere sofferenze ischemiche cerebrali diffuse o focali, in parte favorite dai disordini cardiovascolari legati al diabete. Il trapianto pancreatico permette di arrestare la sofferenza neuropatica periferica e di ridurre la mortalità a cinque anni.

### Riferimenti bibliografici

ALBERTS G.W., AMARENCO P., EASTON J.D. ET AL.: *Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke*. Chest 119, 300-320s, 2001.

ALFREY A.C.: *Aluminium intoxication*. N. Engl. J. Med. 310, 1113-1115, 1984.

AMINOFF M.J.: *Neurology and General Medicine*. III ed. Churchill Livingstone. New York. N.Y. 2001.

ANTONINI G., CESCHIN V., MORINO S. ET AL.: *Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia. A prospective study*. Neurology 50, 1441-1445, 1998.

ARIEFF A.I.: *HYPONATREMIA, CONVULSION, RESPIRATORY ARREST, AND PERMANENT BRAIN DAMAGE AFTER ELECTIVE SURGERY IN HEALTHY WOMEN*. N. Engl. J. Med. 314, 1529-1535, 1986.

BOLTON C.F., YOUNG G.B., ZOCHODNE D.W.: *The neurological complications of sepsis*. Ann. Neurol. 33: 94-100, 1993.

BRENNER I.: *Apathetic hyperthyroidism*. J. Clin. Psychiatry 39, 479-480, 1978.

BOSMA G.P., ROOD M.J., ZWINDERMAN A.H. ET AL.: *Evidence of central nervous damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, demonstrated by magnetization transfer imaging*. Arthritis Reum. 43: 48-54, 2000.

CHAUDHRY V., CORSE A.M., O'BRIAN R. ET AL.: *Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study*. Hepatology 29, 1698-1703, 1999.

CHOW K.M., WANG A.Y., HUI A.C. ET AL.: *Nonconvulsive status epilepticus in peritoneal dialysis patients*. Am. J. Kidney Dis. 38, 400-405, 2001.

COCITO L., AUDENINO D., PRIMAVERA A.: *Altered mental state and nonconvulsive status epilepticus in patients with cancer*. Arch. Neurol. 58, 1310, 2001.

- DE GROOT K., SCHMIDT D.K., ARLT A.C. ET AL.: *Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener's Granulomatosis*. Arch. Neurol. 58, 1212-1221, 2001.
- DELANTY N., VAUGHAN C.J., FRENCH J.A.: *Medical causes of seizures*. Lancet 352, 383-390, 1998.
- EURELINGS M., NOTERMANS N.C., VAN DE DONK N., LOKHORST H.: *Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy*. Muscle Nerve 24, 1295-1302, 2001.
- FURLAN A.J., HAUSON M., COOPERMAN A., FORMER R.G.: *Acute areflexic paralysis: association with hyperalimentation and hyposphosphatemia*. Arch. Neurol. 32, 706, 1975.
- GLANTZ M.J., COLE B.F., GLANTZ L.K. ET AL.: *Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false negative results*. Cancer 82, 733-739, 1998.
- GRAUS F., SAIZ A., SIERRA J. ET AL.: *Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: A comparative study*. Neurology 46, 1004-1009, 1996.
- GEENEN C., TEIN I., EHRLICH R.: *Addison's disease presenting with cerebrale edema*. Can. J. Neurol. Sci. 23, 141-144, 1996.
- GONZALES-GAY M., BLANCO R., RODRIGUEZ-VALVERDE V. ET AL.: *Permanent visual loss and cerebro-vascular accident in giant cell arteritis. Predictors and response to treatment*. Arthritis Rheum. 41, 1497-1504, 1998.
- HACKETT P.H., ROACH R.C.: *High-altitude illness*. N. Engl. J. Med. 345, 107-114, 2001.
- HELLER H.J., SAKHAE K.: *Anticonvulsant-induced bone disease. A plea for monitoring and treatment*. Arch. Neurol. 58, 1352-3, 2001.
- HINCHEY J., CHAVES C., APPIGNANI B. ET AL.: *A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome*. N. Engl. J. Med. 334, 494-500, 1996.
- HUGHES J.R.: *Correlation between EEG and chemical changes in uremia*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 48, 583-594, 1980.
- JONES E.A., WEISSENBORN K.: *Neurology and the liver*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 63, 279-293, 1997.
- KUMAR S., BERL T.: *Electrolyte quintet. Sodium*. Lancet 352, 220-228, 1998.
- LAURENO R., KARP B.I.: *Myelinolysis after correction of hyponatremia*. Ann. Intern. Med. 126, 57-62, 1997.
- LACOMIS D., PETRELLA J.T., GIULIANI M.J.: *Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients*. Muscle Nerve 2, 610-617, 1998.
- LANHAM J.G., ELKON K.B., PUSEY C.D., HUGHES G.R.: *Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome*. Medicine 6, 65-81, 1984.
- LIGUORI R., VINCENT A., CLOVER L., ET AL.: *Morvan's syndrome: Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels*. Brain 124, 2417-2426, 2001.
- MANIAN F.A., STONE W.J., ALFORD R.H.: *Adverse antibiotic effect associated with renal insufficiency*. Rev. Infect. Disease 12, 236-249, 1991.
- MARTIN J.B., REICHLIN S., BROWN G.M.: *Clinical Neuroendocrinology*. F.A. Davis Philadelphia, 1977.
- MAS J.L., ARQUIRAN C., LAMY C. ET AL.: *Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both*. N. Engl. J. Med. 345, 1740-1746, 2001.
- NIMIELA R.K., HAKALA M.: *Primary Sjogren's syndrome with severe central nervous system disease*. Semin. Arthritis Rheum. 29, 4-13, 1999.
- OPPENHEIMER S.M., LIMA J.: *Neurology and the heart*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 64, 289-297, 1998.
- PADOVAN C.S., GERBITZ T.A., SOSTAK P. ET AL.: *Cerebral involvement in graft-versus-host-disease after murine bone marrow transplantation*. Neurology 56, 1106-1108, 2001.
- PARSONS-SMITH B.G., SUMMERSKILL W.H., DAWSON A.M., SHERLOCK S.: *The electroencephalograph in liver disease*. Lancet 867-871, 1957.
- PATCHELL R.A.: *Neurological complications of organ transplantation*. Ann. Neurol. 36, 688-703, 1994.
- POSNER J.B.: *Neurologic complications of cancer*. FA. Davis, Philadelphia 1995.
- PLUM F., POSNER J.B.: *Stupor and coma*. III ed. F.A. Davis, Philadelphia 1980.
- POLKEY M.I., LYALL R.A., MOXHAM J., LEIGH P.N.: *Respiratory aspects of neurological disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 66, 5-15, 1999.
- PRATT D., KAPLAN M.: *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients*. N. Engl. J. Med. 342, 1266-1271, 2000.
- PRIMAVERA A., BRUSA G., NOVELLO P.: *Thyrotoxic encephalopathy and recurrent seizures*. Eur. Neurol. 30, 186-188, 1990.
- PRIMAVERA A., COCITO L., ABBRUZZESE M.: *Neurological consultation in a teaching department of internal medicine*. Eur. J. Neurol. 5, suppl. 3, 222-223, 1998.
- REES J.H., HAIN M.R., JOHNSON M.R. ET AL.: *The role of [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the dia-*

**1708 Malattie del sistema nervoso**

- gnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 124, 2223-2231, 2001.
- RETCH L., STRAUSS D.J., CIRINCIONE C. ET AL.: *Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis*. *Am. J. Med.* 84, 425-435, 1988.
- ROPPER A.H., GORSON K.C.: *Neuropathies associated with paraproteinemia*. *N. Engl. J. Med.* 338, 1601-1607, 1998.
- ROSENBAUM R., CAMPBELL S.M., ROSENBAUM J.T.: *Clinical neurology of rheumatic diseases*. Butterworth-Heinemann, Boston 1996.
- ROSENBAUM R.: *Neuromuscular complications of connective tissue diseases*. *Muscle Nerve* 24, 154-169, 2001.
- SAMUELS M.A.: *Hospitalist neurology*. Blue Book of practical neurology, Vol 20. Butterworth-Heinemann, Boston 1999.
- SAWLE G.V., RAMSAY M.M.: *The neurology of pregnancy*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64, 711-725, 1998.
- SCHAUMBERG H.H., BERGER A.R., THOMAS P.K.: *Uremic neuropathy*. In: Disorders of peripheral nerves II ed., FA Davis, Philadelphia 1992: pp: 156-163.
- SCHENONE A., PRIMAVERA A., DE MARTINI I. ET AL.: *Amyloid neuropathy in light chain multiple myeloma*. *Clin. Neuropathol.* 8, 156-157, 1989.
- SCHIFF D., O'NEILL B., WIJICKS E. ET AL.: *Gliomas arising in organ transplant recipients: an unrecognized complication of transplantation?* *Neurology* 57, 1486-1488, 2001.
- SCHIFF D., SUMAN J.V., YANG P. ET AL.: *Risk factors for primary central nervous system lymphoma*. *Cancer* 82, 975-982, 1998.
- SEGAL A.Z., ABERNETHY W.B., PALACIO I.F. ET AL.: *Stroke as a complication of cardiac catheterization: risk factor and clinical features*. *Neurology* 56, 975-971, 2001.
- SHARMA O.P.: *Neurosarcoidosis. A personal perspective based on a study of 37 patients*. *Chest* 112, 220-228, 1997.
- SHAW P.J.: *Neurological abnormalities associated with thyroid disease*. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 26 (70): Systemic Diseases. CG Goetz and MJ Aminoff eds. Elsevier Sciences, Amsterdam 1998: pp 91-107.
- SHORVON S.D., CARNEY M.W., CHANARIN I., REYNOLDS E.H.: *The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia*. *Br. Med. J.* 281, 1036-1038, 1980.
- SIVA A., KANTARCI O.H., SAIP S. ET AL.: *BehVet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement*. *J. Neurol.* 248, 95-103, 2001.
- SNIDER W.D., DEMARIA A., MANN J.D.: *Diazepam and dialysis encephalopathy*. *Neurology* 29, 414-415, 1979.
- STRACCIARI A., GUARINO M., PAZZAGLIA P. ET AL.: *Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 136-137, 2001.
- THOMAS R.H.: *Hypercoagulability Syndromes*. *Arch. Intern. Med.* 161, 2433-2439, 2001.
- TSE S., SAUNDERS E.T., SILVERMANN E.: *Myasthenia gravis and polymyositis as manifestation of chronic graft-versus host-disease*. *Bone Marrow Transplant* 23, 397-399, 1999.
- VANNESTE J., HAGE J.: *Acute severe hypophosphatemia mimicking WernickÈs encephalopathy*. *Lancet* 1, 44, 1986.
- VAUGHAN C.J., DELANTY N.: *Hypertensive emergencies*. *Lancet* 356, 411-417, 2000.
- VELTKAMP R., KUPSCH A., POLASEK J. ET AL.: *Late onset postpartum eclampsia without pre-eclamptic prodromi. Clinical and neuroradiological presentation in two patients*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 824-827, 2000.
- VICTOR M., ADAMS R.D., COLE M.: *The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration*. *Medicine* 44, 345-396, 1965.
- WEINBERGEN H., SCHIELE R., GITT A.K. ET AL.: *Incidence, risk factors and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice*. *Am. J. Cardiol.* 87, 782-785, 2001.
- WEST S.G., EMLLEN W., WENER M.H., ET AL.: *Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests*. *Am. J. Med.* 99, 153-163, 1995.
- WIJICKS E.F.M.: *Neurology of critical illness*. F.A. Davis, Philadelphia 1995.
- WIJICKS E.F.M.: *Neurologic complications in organ transplant recipients*. *Blue Book of practical neurology*, Vol 21. Butterworth-Heinemann, Boston 1999.
- WILLS A.J.: *The neurology and neuropathology of coeliac disease*. *Neuropath. Appl. Neurobiol.* 26, 493-496, 2000.
- WITLIN A.G., MATTAR F., SIBAI B.M.: *Postpartum stroke: a twenty-year experience*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183, 83-88, 2000.
- YOUNG G.B., ROPPER H., BOLTON C.F.: *Coma and impaired consciousness: a clinical perspective*. McGraw-Hill, New York 1998.
- ZUCCALÀ G., ONDER G., PEDONE C. ET AL.: *Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure*. *Neurology* 57, 1986-1992, 2001.

## Appendice

### La sindrome da stanchezza cronica

C. Loeb

È un'entità morbosa caratterizzata da marcata astenia, di durata prolungata, almeno 6 mesi, particolarmente invalidante, non attribuibile a cause patologiche note, cui si aggiungono: dolori muscolo-scheletrici, disturbi del sonno, soggettiva riduzione delle capacità di prestazione intellettuale e soggettivi disturbi di memoria, cefalea, marcata riduzione dell'attività giornaliera rispetto alle prestazioni precedenti.

Il termine «Chronic Fatigue Syndrome» (Sindrome da astenia cronica o Sindrome da stanchezza cronica, SSC) è stato proposto nel 1988 (Holmes et al., 1988).

La sindrome non può essere considerata un quadro clinico nuovo e viene comunemente ritenuto che condizioni sovrapponibili, seppure con denominazioni diverse, fossero note anche duecento anni fa.

Vengono riportate le seguenti antiche denominazioni: febricula, neurastenia, encefalopatia mialgica, fibromialgia (termine molto in uso nel Regno Unito), sindrome di Da Costa, brucellosi cronica, ipoglicemia, sindrome allergica totale, candidiasi cronica, infezione cronica di Epstein Barr, sindrome astenica post-virale (Straus, 1991). È certamente discutibile se queste diverse denominazioni si riferiscono a quadri clinici sovrapponibili o simili.

Il termine neurastenia, introdotto da G. Beard nel 1869, e ampiamente usato fino a circa il 1960 in neuropsichiatria, si riferiva a una stanchezza fisica e psichica o mentale, turbe somatiche, attribuite alla mancanza di risorse «nervose», forse troppo stimolate e troppo intensamente utilizzate. Ma la neurastenia, includendo

tanti e in parte diversi sintomi, si poteva distinguere in neurastenia con cenesopatie, con ansia, ma anche in neurastenia riscontrabile dopo o durante malattie organiche gravi.

Per queste ragioni molti negano l'esistenza della SSC, altri la sostengono «con ferocia», altri la correlano alla depressione e a stati ansiosi (Landay et al., 1992).

Del resto anche il concetto di astenia e fatica deve essere definito: l'astenia interviene prima dello sforzo, ed esprime l'estrema difficoltà o l'impossibilità a produrre attività fisica o adempiere compiti cognitivi; la stanchezza e la fatica intervengono dopo lo sforzo e indicano l'impossibilità a mantenere la forza in una determinata attività fisica o in compiti cognitivi (Pelicier, 1994; Wessely, 1994).

Il punto cruciale è che questo tipo di definizioni implica la non misurabilità di queste prestazioni, per cui il loro rilievo non è oggettivo, ma esclusivamente basato sulle dichiarazioni del soggetto.

Recentemente, tuttavia, sarebbero stati rilevati alcuni dati obbiettivi: lo studio della misura della forza e della risposta fisiologica durante l'esercizio motorio in malati con SSC dimostrerebbe, rispetto ai controlli, una riduzione della forza (specie a livello del quadricipite femorale), un ridotto consumo di ossigeno, un ritmo cardiaco accelerato e un aumento del lattato plasmatico (Fulcher e White, 2000); le normali fluttuazioni dell'eccitabilità motoria corticale che accompagnano ripetuti e lievi movimenti delle dita della mano bilateralmente mancano nei malati con SSC (Starr et al., 2000).

**DATI EPIDEMIOLOGICI.** – Oltre alle forme sporadiche, sono state descritte forme epidemiche, o ritenute tali (nel Nevada, nel 1980). Molto probabilmente si tratta di casi etiologicamente diversi, ma considerati simili sulla base dei dati clinici.

Nell'ambito di uno studio trasversale di un vasto campione di soggetti che si rivolgevano a centri di medicina generale di primo livello, è

## 1710 Malattie del sistema nervoso

stato ritrovato circa l'11% di soggetti affetti da SSC, e il 17% in uno studio prospettico, in un campione di soggetti con pregressa diagnosi di affezione virale, nel periodo antecedente di almeno 6 mesi (Mann et al., 1994).

L'esistenza della sindrome nei bambini è discussa, mentre negli adolescenti sono segnalati casi, specialmente associati a disturbi di personalità (Rangel et al., 2000).

**EZIOPATOGENESI.** – Il sospetto più attendibile riguarda l'eziologia virale, anche se usualmente i sintomi non persisterebbero in questa patologia per un tempo così lungo.

Molti e diversi virus sono stati prospettati come responsabili e precisamente: il Citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, l'HHV-6, l'Adenovirus, il Coxsackie B4, il Papovirus BK, lo Spumavirus umano, l'HTLV I-II, HIV-1 e 2. In particolare è stato prospettato un ruolo per il virus della Coxsackie B4, per gli enterovirus (RNA enterovirale sarebbe stato reperito nei muscoli di soggetti con SSC, in alcune ricerche, e negato in altre), il virus di Epstein-Barr. Ma i risultati delle diverse indagini sono contrastanti e bisogna ritenere che non esista, attualmente, la dimostrazione valida per una eziologia virale.

La possibile genesi immunologica gode i favori di alcuni internisti e immunologi e, a riprova, si sottolinea la riduzione delle cellule «natural killer», dei macrofagi, alterazione della sottopopolazione dei linfociti B e attivazione delle cellule CD8. La conclusione, attualmente possibile, è che la sindrome sia associata ad un'attivazione del sistema immunitario (Landay et al., 1992).

Gli aspetti psichiatrici, caratterizzati da segni depressivi e ansiosi, sono, per alcuni, sintomi che fanno parte del quadro della SSC, per altri rappresentano solo il quadro somatico della depressione (Wessely, 1994).

Una ragionevole conclusione è che la SSC non è ancora chiaramente definita, l'eziologia è ritenuta ragionevolmente multifattoriale, e

appare probabile l'esistenza di quadri di SSC dovuti a cause diverse.

### SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia è caratterizzata da una marcata astenia che dura almeno da 6 mesi, particolarmente invalidante poiché riduce di almeno il 50% l'attività che il soggetto svolgeva precedentemente, associata a disturbi neuropsichiatrici e internistici.

I disturbi di pertinenza psichiatrica sono rappresentati da: irritabilità spiccata, alterazioni del sonno, caratterizzate da iposonnio o ipersonnia, difficoltà nell'attività di apprendimento-memoria, disturbi di tipo depressivo con depressione del tono timico e ansia.

I disturbi neurologici sono: cefalea, mioclonie, disturbi dell'equilibrio.

I disturbi internistici più rilevanti si riferiscono a: artralgie e mialgie, dolori addominali e gastrointestinali, nausea, brividi e febbre (in genere sui 37,5° C e comunque non superiore a 38,6° C), dolore linfonodale, faringodinia.

Considerata la genericità dei sintomi sopra indicati, appare accettabile e utile l'elaborazione di alcuni criteri clinici utilizzati per individuare un caso di SSC (Holmes et al., 1988).

Una diagnosi di SSC deve rispecchiare *due criteri maggiori oltre a sei segni soggettivi* e almeno *2 segni clinici obiettivi*, oppure, oltre ai *due criteri maggiori, almeno 8 segni clinici soggettivi*.

#### A. I criteri maggiori sono due:

1) *astenia persistente*, da almeno 6 mesi, con una riduzione di almeno il 50% delle capacità di attività precedente,

2) *possibilità di escludere*, attraverso gli esami clinici e gli esami complementari, l'*esistenza di altre patologie* responsabili della sintomatologia lamentata, e, in particolare, indagini clinico-laboratoristiche e radiologiche, capaci di escludere: neoplasie, malattie infiammatorie,

malattie virali, malattie autoimmuni, malattie neurologiche dei nervi periferici e dei muscoli, alcoolismo cronico, tossico-dipendenza.

**B. I criteri minori** si riferiscono ai sintomi soggettivi e sono i seguenti:

- 1) *febbricola* (riferita dal paziente)
- 2) *dolore alla gola*
- 3) *dolore linfo-nodale* (cervicale o ascellare)
- 4) *stanchezza muscolare generalizzata e inspiegabile*
- 5) *debolezza rilevante dopo sforzo*
- 6) *mialgie*
- 7) *artralgie migranti* (senza gonfiore e rossore)
- 8) *cefalea* (diversa da quella di cui il paziente eventualmente soffre)
- 9) *sintomi neuropsichiatrici* (fotofobia, scotomi transitori, difficoltà di apprendimento, di memoria, mioclonie, depressione, ansia, irritabilità eccessiva)
- 10) *disturbi del sonno* (ipo-ipersonnia).

**C. Sintomi oggettivi:**

- 1) *Febbricola* registrata dal medico (tra 37,6° C e 38,6° C; rettale tra 37,8° C e 38,8° C)
- 2) *Faringite non essudativa*
- 3) *Linfonodi cervicali o ascellari palpabili* (entro i 2 cm).

**DIAGNOSI ED ESAMI COMPLEMENTARI** – Dopo quanto illustrato è evidente che la diagnosi di SSC comporta l'esclusione di una serie di quadri morbosi, e precisamente: neoplasie, patologia cronica di vari organi e apparati (polmoni, cuore, fegato, rene, sangue), malattie autoimmuni, patologia batterica subacuta o cronica (borreliosi, tbc, ecc.), patologia fungina e da parassiti (istoplasmosi, toxoplasmosi), malattie infiammatorie croniche (sarcooidosi, ecc.), malattie neuromuscolari (miastenia, polineuropatie, miodistrofie), patologia endocrina (tiroide, surrene), alcoolismo cronico e dipendenza da sostanze psicoattive o da farmaci, patologia tossica (da ambiente o alimenti).

Appare utile sul piano diagnostico anche la valutazione obbiettiva della temperatura e del peso corporeo (una riduzione maggiore del 10% del peso corporeo, in soggetto che non esegue dieta suggerisce una diagnosi diversa dalla SSC).

Gli esami complementari da eseguire, ad un primo livello, sono: urine, morfocromocitometrico completo del sangue, glicemia, azotemia, creatininemia, elettroliti serici, calcemia, fosforemia, bilirubinemia, transaminasi seriche, gamma GT, elettroforesi, velocità di sedimentazione, test LE, esami della funzionalità tiroidea, radiografia del torace in due proiezioni ed eventualmente TC toracica, ecotomografia epatica e addominale. Sono state descritte alterazioni alla RM, caratterizzate da lesioni puntiformi della sostanza bianca sottocorticale, specie frontale, ma questo rilievo non permette alcuna considerazione conclusiva.

Recentemente, viene segnalato che i malati con SSC, fibromialgia, patologia temporo-mandibolare hanno molti segni in comune (stanchezza, mialgie, turbe del sonno, riduzione della attività usuale) per cui anche questi quadri clinici devono esser presi in considerazione nel processo diagnostico differenziale (Aaron et al., 2000; White et al., 2000).

**PROGNOSI.** – È considerata favorevole, ma il decorso è lungo. Se la sindrome dura ancora dopo 4 anni la prognosi diventa sfavorevole (Bonner et al., 1994).

**TERAPIA.** – Il trattamento di prima scelta è quello con gli antidepressivi, anche se studi controllati esistono solo per la denominazione «fibromialgia». Uno studio recente, non controllato, riporta benefici effetti con la sertralina, un inibitore della ricattura della serotonina.

Tra le terapie di tipo immunologico la cura con immunoglobuline è stata considerata non efficace, anche se spesso impiegata.

Il riposo, usualmente raccomandato, non è consigliabile, mentre l'esercizio programmato

## 1712 Malattie del sistema nervoso

sarebbe in grado di rompere il circolo vizioso: fatica, riposo, evitare l'attività. Un regime di esercizi quotidiani di tipo riabilitativo, progressivamente più intensi, permetterebbe di far incamminare il soggetto verso la ripresa di una attività (Wessely, 1994).

### Riferimenti bibliografici

AARON L.A., BURKE M.M., BUCHWALD D.: *Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and temporo-mandibular disorder*. Arch. Int. Med. 160, 221-227, 2000.

BONNER D., RON M, CHALDER T., WESSELY S.: *Chronic Fatigue Syndrome: a follow up study*. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 57, 617-621, 1994.

FULCHER K.Y., WHITE P.D.: *Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome*. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 69, 302-307, 2000.

HOLMES G. ET AL.: *Chronic fatigue Syndrome: A Working Case Definition*. Ann. Int. Med. 108, 387-389, 1988.

JOHNSON S.K. ET AL.: *Chronic fatigue syndrome: reviewing the research findings*. Ann. Behav. Med. 21, 258-271, 1999.

LANDAY A.L. ET AL.: *Chronic Fatigue Syndrome*. Lancet 338, 707-712, 1991.

LANGER G. ET AL.: *Neuroimaging in chronic fatigue syndrome*. Am. J. Med. 105 (suppl 1), 50-53, 1998.

MANN A.H. ET AL.: *Etude épidémiologique de la fatigue chronique en lieu de soins primaires*. Encephale 20, 575-579, 1994.

PELICIER Y.: *Les concepts d'asthénie et de fatigue*. Encephale 20, 541-544, 1994.

RANGEL L., GARRALDA E, LEVIN M., ROBERTS H.: *Personality in adolescents with chronic fatigue syndrome*. Eur. Child Adolesc. Psych. 9, 39-45, 2000.

STARR A. ET AL.: *Motor cortex excitability in chronic fatigue syndrome*. Clin. Neurophys. 111, 2025-2031, 2000.

STRAUS S.E.: *History of Chronic Fatigue Syndrome*. Rev. Infectious Dis. 13, 1, 2-7, 1991.

WESSELY S.: *Le syndrome de fatigue chronique (SFC)*. Encephale 20, 581-595, 1991.

WHITE K.P., SPEECHLEY M., HARTH M., OSTBYE T.: *Coexistence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study*. Scand. J. Rheumatol. 29, 44-51, 2000.