



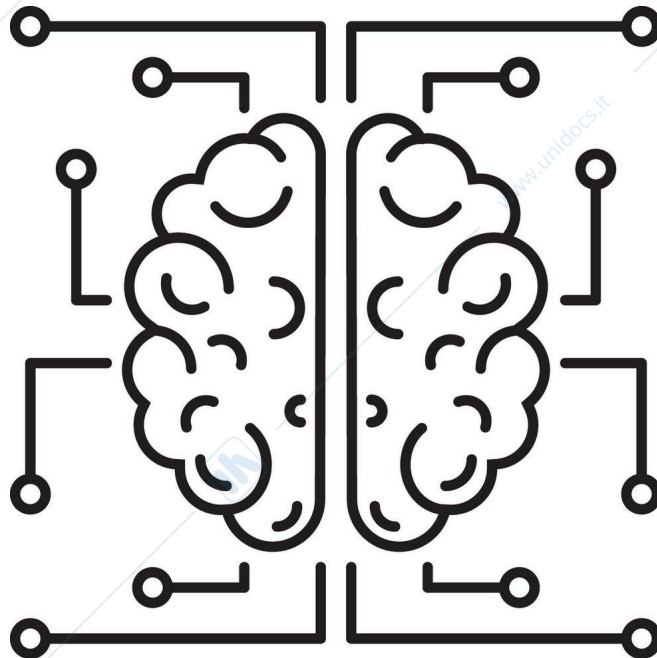
UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
C.d.L. delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione

Anno Accademico 2021-2022

NEUROLOGIA

Prof.ssa GIULIA RICCI



di Chiara Postacchini

NEUROLOGIA

MALATTIE NEUROMUSCOLARI

= condizione patologica caratterizzata da sintomi e segni attribuibili ad alterazioni biochimiche, elettro-fisiologiche o anatomo-patologiche dei costituenti dell'unità motoria ovvero **motoneurone primario o secondario** → **nervo periferico/placca neuromuscolare** → **fibra muscolare**

↳ si parla di **MALATTIE MUSCOLARI** se ad essere colpito è primitivamente il **muscolo**
Queste malattie possono essere **classificate** in:

- **Ereditarie/congenite** → distrofia muscolare, miopatie congenite, miopatie metaboliche, miopatie mitocondriali, canalopatie e miotonie
- **Acquisite** → miopatie infiammatorie, miopatie associate a malattie sistemiche, miopatie tossiche da farmaci (es. statine che danno alterazione a livello muscolare evolvendo in alcuni casi in miosite necrotizzante)

Poichè l'ipotrofia può essere legata anche a denervazione devo svolgere delle **valutazioni**:

- **Cliniche** → età e tipo di esordio, familiarità, pattern di compromissione muscolare, sintomatologia muscolare associata, trofismo muscolare (ipo/pseudo ipertrofia), interessamento di altri organi, anamnesi farmacologica

- **Strumentali** → 1° livello = esami di laboratorio (**aumento CPK e transaminasi** -più facili da notare perchè negli esami di routine-), **EMG** (elettromiografia → tracciato **miopatico** ho sofferenza muscolare | tracciato **neurogeno** ho danno fibra nervosa) e VdC (velocità conduzione)

2° livello = RMN muscolare (vede se c'è infiltrazione adiposa e edema), TC muscolare, test molecolare, biopsia muscolare (per discriminare e valutare il tipo di alterazione)

- **Scala MRC (Medical Resource Council)** → scala da 0 a 5

0/5 = no movimento

3/5 = movimento articolare presente ma non contro resistenza

1/5 = no movimento articolare

4/5 = forza inferiore

2/5 = movimento articolare presente ma non contro gravità

5/5 = forza normale

1. DISTROFIE MUSCOLARI (ereditarie/congenite)

= malattie muscolari **geneticamente** determinate la cui mutazione porta ad alterazione della **cellula muscolare** che va incontro a **degenerazione** con **sostituzione fibro-adiposa** → a seconda del gene mutato cambiano le manifestazioni cliniche

1.1 DISTROFINOPATIE

= mutazione del gene della **DISTROFINA** (= proteina presente a livello della membrana del sarcolemma che ancora la cellula muscolare alla matrice) presente solo sul **cromosoma X** (= colpisce gli uomini, 1 caso su 3.500 maschi vivi) — ce ne sono diversi tipi:

- 1.1.1 **DISTROFIA DI DUCHENNE** = distrofina **non più prodotta**

Forma più grave, esordio precoce (2-3 anni), con elettromiografia il pattern è **miopatico**
Precoci difficoltà deambulatorie, frequenti cadute, andatura **anserina** e precoce **perdita della deambulazione** (12 anni)

Progressivo e **generalizzato** deficit di forza, **conservata motilità distale dita**

Coinvolgimento **asimmetrico**: polpacci pseudo-ipertrofici, retrazioni articolari e scoliosi

Dalla III decade: Insufficienza **respiratoria**

Cardiomiopatia dilatativa e scompenso

Aspirazione e disfagia

Alterazione muscolatura **tratto gastrointestinale**

- 1.1.2 **DISTROFIA DI BECKER** = distrofina **prodotta** con **difetti variabili**

Forma più lieve, esordio tardivo e progressione lenta

Marcata variabilità nella presentazione clinica e nella progressione

Debolezza muscolare prossimale, crampi e mialgie

IperCPKmia persistente

Ipoatrofia/pseudoipertrofia muscolare

Cardiomiopatia 70%

- 1.1.3 **DISTROFIA MIOTONICA DI STEINERT** = 3/15 casi su 100.000

Trasmissione **autosomica dominante** (identificata con test molecolare per espansione tripletta **CTG del cromosoma 19** → più è grande il numero di ripetizioni più è grave la malattia → ciò può cambiare e aumentare nel passaggio generazionale = il figlio ha malattia più grave rispetto alla madre)

Debolezza muscolare (es. disto-proximale degli arti, ptosi) e in fasi avanzate perdita o difficoltà nella deambulazione che diventa **steppante**

Fenomeno **miotonico** = difetto di rilasciamento muscolare che avviene con difficoltà dopo contrazione massimale

Coinvolgimento **SNC**, muscolatura della **deglutizione** e della **respirazione**

Disturbi di **conduzione cardiaca**

Cataratta precoce

Diabete

Facies caratteristica: calvizie frontale e ipotrofia muscoli facciali

- 1.1.4 **DISTROFIA MIOTONICA CONGENITA**

Prima infanzia sintomi evidenti alla nascita

Madre con distrofia miotonica (talvolta in fase subclinica)

Problemi **respiratori** alla nascita

Difficoltà **deglutitoria** con reflusso

Ipotonia (**floppy infant**) scarso controllo del capo

Debolezza facciale con **ipomimia**

Ritardo nell'acquisizione delle **tappe motorie**

Deficit **cognitivo**, alterazioni del **linguaggio**

Più frequente in età **adulta** il **coinvolgimento sistemico**

- 1.1.5 **DISTROFIA MUSCOLARE FACIO-SCAPOLO-OMERALE**

Terzo tipo di distrofia più frequente, ha trasmissione **autosomica dominante** (sia M che F) con alterata espressione di geni localizzati all'interno del **cromosoma 4** che hanno delle sequenze ripetute che, se alterate a livello numerico, possono dare alterazione di diversi tipi di altri geni che si attivano in maniera anomala portando poi la degenerazione muscolare: 11-100 ripetizioni = forma **normale**

1-3 ripetizioni = forma **grave** (esordio nell'infanzia)

4-8 ripetizioni = forma **classica** (esordio entro la II decade)

9-10 ripetizioni = forma **lieve** (esordio tardivo)

Colpisce tipicamente **adolescente**, esordisce in età puberale, l'espressione clinica è variabile MA si ha in generale un fenotipo clinico caratteristico che colpisce con **ipostenia**, spesso in modo **asimmetrico**:

- muscoli della **faccia** = difficoltà chiusura occhi e labbra

- muscoli del **cingolo scapolare** = muscoli fissatori della scapola (scapola alata), muscoli pettorali, bicipiti e tricipiti ipotrofici (MA si conserva il trofismo del deltoide)

- muscolatura del **tronco**

- muscolatura distale **arti inferiori** = in particolare tibiale anteriore dando deficit di dorsiflessione = andatura **steppante**

- 1.1.6 **DISTROFIE DEI CINGOLI**

Progressivo e **variabile** deficit di **forza** e **trofismo** con prevalente interessamento della muscolatura del cingolo **pelvico** e **scapolare**

Nelle forme gravi perdita della deambulazione

Includono forme **cliniche eterogenee** (con base genetica diversa) che sono indicate con tipo 1 (forme dominanti) o 2 (recessive) seguite da lettera dell'alfabeto a indicare il gene

Diagnosi è importante la **biopsia muscolare**

Può esserci coinvolgimento **cardiaco**

2. MIOPATIE CONGENITE (ereditaria/congenita)

= su base genetica, con esordio alla nascita o nelle prime fasi MA si può fare diagnosi anche in soggetti giovani/adulti — **NON** si ha **degenerazione** muscolare MA si ha **alterazione della conformazione/funzionamento della cellula muscolare** che sarà più **piccola** e **debole** → i segni clinici saranno:

- **ipotonia, debolezza** e **ipotrofia muscoli** NON sono progressivi MA **statici** nel tempo
- la **CPK** può essere **normale** o **leggermente alto**

3. MIOPATIE METABOLICHE (ereditaria/congenita)

= dovute a **deficit del metabolismo energetico** per cui il muscolo è sano (NO degenerazione NÉ alterazione) MA ha **difetti genetici di vie enzimatiche** che generano forza all'interno del muscolo

Si manifestano con **dolore, intolleranza allo sforzo, crampi** e **mioglobinuria** = in situazioni di stress eccessivo il muscolo va in crisi dando il via a una **degenerazione rapida** del muscolo definita **rabdomiolisi** che porta ad avere un **aumento** di **CPK**, che escreta a livello renale, dà **urine color Coca-Cola**

Divise in:

- Miopatie da alterazione del metabolismo **lipidico**
- Miopatie da alterazione del metabolismo dei **carboidrati** (= **glicogenosi**), tra cui è presente:

3.1 **MALATTIA DI MCARDLE** = **deficit** enzima **mi fosforilasi** che permette, a livello del muscolo, la scissione da glicogeno a glucosio (metabolismo anaerobio) → se tale scissione iniziale non avviene il paziente farà **fatica all'INIZIO** dell'**esercizio** (poi non si hanno problemi perchè il glucosio è ottenuto in primis dal sangue e poi entrano in gioco altre vie metaboliche = fenomeno **second wind**)

3.2 **MALATTIA DI POMPE** = omozigote recessivo (spesso non c'è familiarità), c'è screening neonatale in Toscana e Lazio ed esiste una **terapia enzimatica sostitutiva** — va in diagnosi differenziale con **distrofia dei cingoli** perchè assomiglia ad una distrofia muscolare in quanto dà **debolezza muscolare progressiva** che spesso coinvolge muscolatura assiale, del cingolo pelvico con **esordio clinico variabile** → caratterizzata da **deficit** dell'enzima **maltasi acida** che scinde glicogeno nei lisosomi che quindi si accumula portando alla rottura dei lisosomi che riversano enzimi litici nel citosol dando **degenerazione muscolare secondaria a deficit enzimatico** e **coinvolgimento** anche **respiratorio**

Si classifica in:

- **forma infantile = classica** → esordio molto precoce (1-2 mesi di vita) — oltre alla debolezza muscolare generalizzata si ha **cardiomiopatia** importante, ipotonia e insufficienza **respiratoria non classica** → esordio entro il 2 anno, progressione lenta e **cardiomiopatia**

meno severa

- **forma late-onset = giovanile** → esordio nella I decade MA senza interessamento cardiaco
- **adulta** → esordio nella II-VI decade MA senza interessamento cardiaco

Diagnosi istologica avviene tramite vacuoli che si colorano con **fosfatasi acida** a livello muscolare, **dosaggio enzimatico muscolare**

↳ si parla di **MALATTIE DEL MOTONEURONE o MOTONEUROPATIE** se ad essere colpito è il **motoneurone**

Sono malattie rare causate dalla degenerazione dei neuroni di moto che sono 2:

- **I motoneurone** il cui soma è presente a livello della corteccia motoria ed il cui assone costituisce i fasci piramidali che decorrono lungo i cordoni laterali del midollo spinale
- **Il motoneurone** che si trova a livello del corno anteriore del midollo spinale ed il cui assone costituisce il nervo motorio periferico che innerva il muscolo scheletrico

1. **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)**

= patologia neuro-degenerativa rara (come Alzheimer e Parkinson) associata alla **progressiva degenerazione** di **I e II motoneurone**, può essere **sporadica** (90%) o **ereditaria** (solo 10%), colpisce persone **giovani** (età media 60 anni) sia M che F, rapidamente **progressiva** (entro 3/5 anni grave disabilità)

Sclerosi = atrofia gliotica

Laterale = interessa 1° motoneurone = i cordoni laterali del midollo spinale

Amiotrofica = interessa 2° motoneurone = determina denervazione muscolare che crea riduzione della massa muscolare

Caratterizzata da **segni** dovuti alla lesione di entrambi i motoneuroni:

- Motoneurone **corticale** (I) → **deficit di forza**, spasticità, labilità emotiva, riflessi osteo-tendinei vivaci, Babinski positivo

- Motoneurone **spinale** (II) → **atrofia**, crampi e fascicolazioni, riflessi osteo-tendinei ridotti/assenti, disfagia, disartria, insufficienza respiratoria

↳ da ciò si potranno avere:

1. **Forma classica o di Charcot** = caratterizzata da segni di I e II motoneurone
2. **Paralisi bulbare progressiva** = colpisce esclusivamente i motoneuroni bulbari (I)
3. **Atrofia muscolare progressiva** = disfunzione del II motoneurone a livello spinale senza danno piramidale

Presenta notevole complessità clinica perchè:

→ Coinvolgimento di **più sistemi funzionali**, quali:

Mobilità
Deglutizione
Fonazione/Comunicazione
Respirazione

→ **Velocità** di **progressione**/difficoltà di adattamento

→ **Imprevedibilità** del decorso

Ad oggi **non** esistono **terapie** che guariscono/bloccano la malattia MA:

- può essere somministrato il **Riluzolo** (antagonista del glutammato) che rallenta la **progressione** e **prolunga** di **3/6 mesi** la **sopravvivenza**

- esistono anche **ausili** che permettono mantenere più a lungo possibile le abilità funzionali e motorie (SENZA questi si va incontro ad un exitus precoce) come **Gastrostomia Endoscopica Percutanea** (PEG = permette alimentazione migliore e evita conseguenze legate alla malnutrizione e insufficienza respiratoria) e **Ventilazione Meccanica Non Invasiva** (NIV)

- il pzt è seguito da **molti specialisti** come logopedista, fisioterapista, nutrizionista, fisiatra

C'è **variabilità clinica** quindi esistono forme più **progressive** e alte più tumultuose → le forme che hanno un esordio **periferico** hanno una prognosi **migliore** mentre quelle che ha interessano il distretto **bulbare** hanno, fin da subito, una **compromissione importante** delle funzioni vitali MA la **funzione cognitiva NON viene intaccata** (tuttavia esistono **rare forme** in cui si può avere **coinvolgimento delle funzioni cognitive esecutive frontali**)

Percorso diagnostico è dato da:

Anamnesi + esame obiettivo → sospetto diagnostico (per escludere situazioni simili es. stenosi canale cervicale) → analisi strumentali, neuro-imaging, analisi di laboratorio (esame del liquor) → utilizzo **scala MRC** (per valutare deficit di forza) e **scala ALS FRS** (per valutare le funzioni alterate)

Diagnosi può essere effettuata tramite:

- **Elettromiografia** = evidenza i segni di sofferenza del II motoneurone
- **Potenziali evocati motori** = evidenza i segni di interessamento della via piramidale
- **Esami ematici**

2. **ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)**

= patologia **genetica autosomica recessiva** (sia M che F) associata alla **progressiva degenerazione** del **II motoneurone** presente a livello delle corna anteriori del midollo spinale dovuto ad una mutazione del **gene SMN1** (ha funzione per la **sopravvivenza** del II motoneurone) MA si HA una **terapia** che agisce invece su **SMN2** (gene copia di SMN1 che differisce per una piccola porzione di sequenza del DNA producendo quindi una proteina biologicamente poco attiva) → con la terapia si ha **modifica** di **SMN2 stabilizzandone il trascritto** in modo tale da far funzionare la **proteina** che andrà a **vicariare** la funzione del **gene** mutato SMN1 → esistono 2 farmaci che possono fare ciò:

1. **Nusinersen** o **Spinraza** = agisce su gene SMN2, deve essere somministrato per via **intratecale** (puntura lombare direttamente nel liquido cefalorachidiano)
2. **Sciroppo** = somministrato per **bocca**

⇒ Se somministrati **precocemente** nel bambino possono **modificare** il **decorso** della malattia mentre, se somministrati nell'adulto **migliorano** la funzione motoria (misurata tramite scale precise quali **scala Hammersmith Functional Motor Scale**)

Va in **diagnosi differenziale** con **distrofia muscolare di Duchenne** (differisce perchè il **CPK** in questo caso è **normale** o lievemente alterato — con elettromiografia il pattern è **neurogeno**)

Caratterizzata da **debolezza muscolare** e **atrofia simmetrica** che predomina a livello **prossimale**, dovuto alla disfunzione e perdita del II motoneurone → la debolezza è **progressiva e variabile** (da lieve debolezza agli arti prossimali da adulto fino a grave debolezza generalizzata con insufficienza respiratoria nel periodo neonatale) MA **NON si ha coinvolgimento/ compromissione cognitiva**

Può essere di 4 tipi:

Tipo 1 = più grave, senza terapia si associa a prognosi infausta — dà debolezza ipotonica generalizzata alla nascita o entro 1-3° mese di vita, difficoltà respiratoria con deformazione a campana del torace, pianto debole

Tipo 2 = esordio a 6/18 mesi di vita NON si associa a prognosi infausta, disabilità motoria grave (non acquisiscono capacità di deambulare, non sostengono il capo)

Tipo 3 = esordio a 18 mesi e età adulta — clinica molto variabile, ipostenia distale importante

Tipo 4 = forma più lieve, esordio dopo 20/30 anni

↳ si parla di **NEUROPATIE PERIFERICHE** se ad essere colpiti sono primitivamente i **nervi periferici** (comprendono nervi **cranici**, nervi **spinali**, **gangli annessi alle radici dorsali**, **tronchi nervosi periferici** e le loro diramazioni terminali, SNAutonoma)

[Struttura nervo: manicotto mielinico riveste il prolungamento assonico (di neuroni sensitivi se si trova nei gangli — di neuroni motori se si dirige in periferia) → ciò garantisce corretta progressione dell'impulso

I nervi possono essere classificati in base agli assoni:

- Assoni **lungi mielinizzati** = assoni **motori** e assoni responsabili della sensibilità **vibratoria**, **propriocettiva** e, in parte **tattile**
- Assoni **piccoli mielinizzati** = fibre del **SNAutonoma** e assoni sensitivi responsabili della sensibilità **tattile**, **termica** e **dolorifica**
- Assoni **piccoli non mielinizzati** = assoni **sensitivi**, specializzati nel veicolare alcuni sottotipi di informazioni **dolorifiche** e **termiche**]

Le neuropatie periferiche sono molto frequenti perché spesso sono **secondarie a malattie sistemiche** che colpiscono altre parti del nostro corpo:

- **Neuropatie disimmuni** = determinate da un **processo infiammatorio e autoimmune** (= attivazione anomala del SI) che colpisce selettivamente il nervo periferico, cioè mielinico e costituito dalle cellule di Schwann
- **Neuropatie genetiche** = determinate da **mutazioni del DNA** che vanno ad alterare delle componenti strutturali del nervo periferico, sono trasmissibili geneticamente
- **Neuropatie metaboliche** = come il **diabete mellito** che può compromettere vascolarizzazione dei piccoli vasi sanguigni (= vasa vasorum) portando a sofferenza del microcircolo e quindi ad una neuropatia secondaria che colpisce tipicamente le piccole fibre non mielinizzate responsabili della sensibilità termica e dolorifica
- **Neuropatie carenziali** = causate malnutrizioni, carenze, alterazioni dell'assorbimento gastrico possono provocare squilibri vitaminici (es. complessi vitaminici del **gruppo B**) che hanno poi una ripercussione sul corretto funzionamento e integrità delle fibre nervose
- **Neuropatie disendocrine** = determinate da patologie endocrinologiche che possono nell'alterazione generale innescare quadri di sofferenza del nervo periferico
- **Neuropatie medicamentose** = determinate ad es. da **chemioterapici**
- **Neuropatie tossiche** = determinate ad es. da **vernici** e **coloranti**
- **Neuropatie paraneoplastiche** = molto frequenti ed importanti, al **tumore** si associano altre **manifestazioni secondarie** (es. produzione di ormoni, anticorpi...) che possono essere responsabili di diverse alterazioni tra cui quelle al nervo periferico
- **Neuropatie traumatiche** = determinato da un **trauma** che darà un deficit localizzato del nervo (es. plessoplenie in cui si ha una dislocazione dell'arto superiore che può stirare il plesso brachiale da cui originano tutti i nervi che innervano l'arto superiore dando sofferenza dovuto ad un trauma)

APPROCCIO CLINICO devo valutare:

1. **Semeiologia del deficit** = se è **motorio/sensitivo/misto sistemico** o **localizzato** a 1/2/tutti gli arti
2. **Modalità di insorgenza** = dipende dalle diverse patologie sottostanti la neuropatia
 - acuta** = entro 4 settimane
 - sub acuta** = tra 4-8 settimane
 - cronica** = più 8 settimane
 - recidivante** = con remissioni e ricadute
3. **Distribuzione anatomica**
 - Monoradicolopatia** = interessamento di 1 radice
 - Poliradicolopatia** = interessamento di più radici
 - Mononeuropatia** = interessamento di 1 nervo (es. tunnel carpale dato da restringimento/compressione di un nervo che può dare sintomatologia sensitiva e poi motoria)
 - Polineuropatia** = condizioni che portano a coinvolgimento simultaneo di **più nervi periferici** spesso con distribuzione simmetrica — di solito il coinvolgimento è **distale** con prima interessamento degli **arti inferiori** perché più lunghi e sensibili ad un processo patologico sistemico poi degli **arti superiori** — se la patologia è **demielinizzante** solitamente interessa i **grossi nervi** con un deficit solitamente **sensitivo** e **motorio** mentre se è legata a una **neuropatia in corso di diabete** interessa le **piccole fibre** con alterazione di sensibilità **tattile** e **dolorifica**

4. Sintomi e segni

Disturbi della **motilità** (= fibre motorie)

deficit di forza

ipotrofia muscolare

fascicolazioni (tipiche lesioni del 2° motoneurone ma a volte presenti in neuropatie motorie)

crampi muscolari e spasmi

Disturbi della **sensibilità**

soggettivi: quelli che riferisce il pz (formicolio, parestesie, sensazioni)

oggettivi: solo valutabili oggettivamente nella visita (deficit sensibilità tattile, vibratoria...)

Disturbi **neuro vegetativi** = presenti quando sono interessati i nervi del SNA autonomo da processo infiammatorio generalizzato quindi più frequenti nelle forme disimmuni, danno:

ipo/areflessia profonda: riflesso osteo-tendineo sarà ridotto o assente perché non è più garantito l'integrità tra motoneurone—nervo—risposta muscolare

ipo/atrofia muscolare

5. Diagnosi di laboratorio

I livello: emocromo con formula

Ig totali e frazionate

glicemia e emoglobina glicata

marcatori paraneoplastici

II livello: ormoni tiroidei e auto-anticorpi (come indice di attivazione del SI)

esame **elettroencefalografico** → fondamentale come esame elettrofisiologico in grado di valutare il pattern di contrazione muscolare e dare informazioni circa i danni muscolari = valuta la **velocità di conduzione** dello stimolo (indice di **integrità della mielina**) e l'**ampiezza del potenziale** (indice di **integrità dell'assone**)

[⇒ quindi in una polineuropatia SENSITIVA l'elettromiografia è NORMALE, al massimo potrà avere una compromissione della velocità di conduzione solo dei nervi sensitivi e non motori]

NEUROPATIE DISIMMUNI

= condizioni **infiammatorie** con interessamento delle fibre nervose periferiche mediato da **meccanismi autoimmunitari**, possono essere:

sia **acute** (evento acuto seguito da spegnimento infiam. es. sindrome Guillan-Barrè **SBG**)

che **croniche** (autoimmunità cronica per la presenza di autoanticorpi che continuano ad attaccare nervo periferico es. poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante **CIDP**)

sia **primitive** (es. SGB e CIDP)

che **associate a patologia sottostante autoimmune o infettiva sistemica**

SINDROME DI GUILLAN-BARRÈ

= **1Poli-radicolo-neuropatia** = interessamento di più nervi (sia fibre sensitive che motorie), fin dalle radici, anche in modo simmetrico

2Infiammatoria Demielinizzante = su base autoimmune, causa una degenerazione della mielina costituita da **cellule di Schwann**

3Acuta = forma acuta che poi si spegne

- Causata da **vaccino** o **infezione gastrointestinale** avvenuti 10-15 giorni prima che porta il SI a produrre **autoanticorpi** che aggrediscono in **pochissimo tempo** i **nervi periferici**, sia **sensitivi** che **motori** = **coinvolgimento distale** → l'infiammazione poi si **spegne** pur lasciando **danni** a livello dei nervi che impiegheranno mesi per recuperare la funzione sia motoria che sensitiva)

- Ha un esordio **acuto** che dà prima un **deficit sensitivo** poi un **deficit di forza simmetrico ascendente e progressivo** associato a **ipo/ariflessia osteotendinea** → il deficit può essere anche molto grave e condurre a una **tetraplegia** (difficoltà a deambulare, muovere le braccia, parlare, deglutire, ptosi palpebrale) nell'arco di pochi giorni, fino ad avere con coinvolgimento della **muscolatura respiratoria**

- La diagnosi è confermata con **elettromiografia** (individua compromissione della velocità di conduzione tipica delle forme demielinizzanti)

esame del liquor (se ho infiammazione noto aumento **linfociti**,

aumento IgG = **sintesi intratecale**, aumento proteine = **dissociazione albumino-citologica**)

dosaggio di anticorpi specifici (GM1 e GQ1b) che l'organismo può produrre contro componenti della mielina stessa

SINDROME DI MILLER-FISHER (variante Guillan-Barrè)

= **poli-radico-neuropatia infiammatoria acuta**, che all'esordio colpisce prevalentemente i **nervi cranici** e solo dopo dà interessamento periferico (cfr. Guillan-barrè ha esordio distale) → questa forma è più grave perchè ci dà meno tempo per intervenire

- Altri segni che progressivamente compaiono sono **diplopia asimmetrica**, **disfagia**, **mialgie** e **parestesie**, **areflessia** (100%) e **sindrome vertiginosa** e **atassia** (100%) → si parla anche di **atassia sensitiva** = deficit della sensibilità propriocettiva per cui il pz mostra **deambulazione atassica** secondaria al deficit stesso

⇒ La terapia, sia per Guillan-Barrè che per Miller-Fisher è attuata in **1 solo ciclo** con:

- **Immunoglobuline endovena** = si legano agli anticorpi circolanti per ripulire il sangue
- **Plasmaferesi** = procedura di separazione del plasma sanguigno dagli elementi corpuscolati del sangue e quindi anche dagli anticorpi

POLIRADICOLONEUROPATIA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE CRONICA (CIDP)

= **1Poli-radico-neuropatia** = interessamento di più nervi (sia fibre sensitive che motorie), fin dalle radici, anche in modo simmetrico

2Infiammatoria Demielinizzante = su base autoimmune, causa una degenerazione della mielina costituita da **cellule di Schwann**

3Cronica = una volta instaurata non guarisce ma si deve essere seguiti nel tempo

- Ha un esordio **progressivo** nell'arco di mesi, può colpire sia i **nervi sensitivi** che **motori**
- La diagnosi è confermata con **elettromiografia** (individua compromissione della velocità di conduzione tipica delle forme demielinizzanti)

esame del liquor (identifica **dissociazione albumino-citologica** ed in alcuni casi è possibile individuare la presenza di **autoanticorpi specifici**)

⇒ La terapia è attuata **ciclicamente** con **immunoglobuline endovena** e **cortisone** (soprattutto nelle fasi più acute per aiutare a spegnere questa infiammazione)

NEUROPATIE GENETICHE o EREDITARIE

= neuropatie **ereditaria geneticamente determinate**, la cui causa è da attribuirsi dunque a una **mutazione** di geni che costituiscono **componenti** importanti del nervo periferico

CHARCOT MARIEE TOOTH (CMT)

= sottogruppo di neuropatie geneticamente determinate causate dalla mutazioni di diversi geni che coinvolgono strutture del **nervo periferico** e, in base alla struttura interessata esistono 2 tipi:

Tipo 1 (riguarda **struttura della mielina**) = **neuropatie demielinizzanti** caratterizzate da netta diminuzione della **velocità** di conduzione

Tipo 2 (**struttura dell'assone**) = **neuropatie demielinizzanti** caratterizzate da compromissione dell'**ampiezza** di potenziale

- Ne esistono **vari tipi** proprio perché i geni che alla base sono moltissimi quindi anche la **gravità** è variabile in base al **background genetico**, la maggior parte delle forme sono **autosomico dominanti** (50% possibilità di trasmettere il gene mutato al figlio)

- Ha esordio precoce tra **infanzia** e **adolescenza** (prima dei 20 anni), è **progressiva** e può colpire sia **fibre sensitive** che **motorie** ma i **deficit motori** (prima delle parti distali) sono più **importanti**

- Sintomi: si sviluppa **progressiva debolezza distale** (di solito prima inferiori) associata a **marcata ipotrofia muscolare** (dovuto all'interessamento del nervo periferico)

dolore è un sintomo non sempre presente ma che, se c'è, è invalidante

sono frequenti **malformazioni** osteotendinee come **piede cavo con dita a martello**

- Diagnosi: è confermata con **elettromiografia** (individua compromissione della velocità di conduzione tipica delle forme demielinizzanti)

diagnosi clinica e genetica

↳ PIEDE CAVO

= **alterazione osteo-articolare** data da arco alto del piede che NON si appiattisce sotto carico causato spesso da uno squilibrio tra muscoli agonisti/antagonisti, può essere localizzato a livello di avam-/meso-/retro-piede o in combinazione tra i 3 ed è caratteristico delle **neuropatie geneticamente determinate** o **atassie spino-cerebellari** — spesso si associa a ipotrofia e debolezza muscolare MA a volte può essere l'unico segno iniziale

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

= riguardano alterazioni della circolazione del sangue del SNC

ICTUS CEREBRALE O STROKE

= sindrome ad **esordio improvviso** caratterizzata da un **deficit neurologico focale** di durata inferiore alle 24h attribuibile ad un'alterazione della **vascolarizzazione** del tessuto cerebrale

- Le **manifestazioni cliniche** sono molto **variabili** a seconda del **distretto vascolare** e quindi dell'**area cerebrale** è stata colpita

- È tra le prime **3 cause** di morte, **non** sempre è **mortale** ma spesso dà **disabilità neurologica residua** — colpisce molto spesso gli **anziani** (75% dei casi persone di età maggiore a 65 anni) e la prevalenza tende ad essere leggermente più alta nel **sexo maschile** (le donne fino alla menopausa sono protette dagli estrogeni) MA può accadere anche in soggetti **giovani***

- Bisogna fare una **differenziazione** in base al tipo di alterazione della vascolarizzazione (si capisce in base alla **TAC cranica**):

1. ICTUS CEREBRALE ISCHEMICO (80% casi) = **chiusura** del vaso sanguigno che comporta un'**ischemia** del tessuto cerebrale irrorato da quel vaso sanguigno

↳ talvolta si possono avere situazioni intermedie chiamate **ATTACCHI ISCHEMICI**

TRANSITORI (TIA) = **ostruzione transitoria** e quindi sofferenza ischemica **transitoria** che dura solo poco tempo, dopo di che la **circolazione ricomincia** ed il quadro neurologico regredisce → rappresenta un **campanello d'allarme** molto importante da non sottovalutare ed il paziente dovrà subito iniziare una terapia per ridurre la possibilità di un nuovo attacco

2. ICTUS CEREBRALE EMORRAGICO (20% casi) = **rottura** dell'arteria che irrorava area del parenchima che comporta un **emorragia** di sangue a livello del parenchima cerebrale a causa di **ipertensione arteriosa** o, in pzt **giovani*** che hanno **aneurismi cerebrali** (= dilatazioni di un vaso che possono portare a emorragie sub-aracnoidee)

ICTUS ISCHEMICO

= dovuto a **occlusione > ischemia**, può essere a sua volta sottoclassificato in:

1.1 ICTUS ISCHEMICO SU BASE ATEROTROMBOTICA

= dovuto all'**occlusione** del vaso nel punto in cui è presente **PLACCA ATEROSCLEROTICA** che:

- risente di età e fattori di rischio come ipertensione, diabete, ipercolesterolemia
- rappresenta un'**accumulo colesterolo** e **piastrine** nel lume vascolare che fa divenire il

flusso turbolento portando così alla creazione **trombi** che occludono il vaso (a livello della **placca** o a **valle** a chiudere un vaso più piccolo) dando **ischemia** e quindi manifestazione clinica

→ vengono somministrati **anti-aggreganti piastrinici**

1.2 ICTUS ISCHEMICO SU BASE EMBOLICA o CARDIO-EMBOLICO

= dovuto a **situazioni cardiache** come la **FIBRILLAZIONE ATRIALE** = alterazione della dinamica di contrazione dell'atrio e del ventricolo, che portano ad un ristagno di sangue e ad una

conseguente creazione di **trombi**, a livello del **cuore** o di **placche aterosclerotiche dell'arco aortico**, che possono essere spinti nel circolo arterioso e attraverso le **carotidi** andare ad

embolizzare a valle un **vaso cerebrale** — più frequente negli anziani MA può colpire anche i **giovani*** se si ha l'**apertura del FORAME OVALE PERVIO/DI BOTALLO** che al momento della nascita si chiude ma ciò può non avvenire completamente portando a piccoli emboli all'interno della circolazione venosa che arrivano all'atrio e poi ventricolo sinistro dove, immettendosi nella circolazione arteriosa, vanno a embolizzare piccoli vasi cerebrali = **ischemia paradossa**

→ vengono somministrati **anti-ipertensivi**

ICTUS EMORRAGICO

= dovuto a rottura di un **vaso** che **stravasa** nel parenchima cerebrale a causa di **IPERTENSIONE**

ARTERIOSA = **pressione sanguigna troppo alta**, o in pzt **giovani*** che hanno alterazioni della parete dell'arteria dette **ANEURISMI CEREBRALI** = dilatazioni, che possono portare poi a

emorragie subaracnoidee — nella grande maggioranza dei casi sono colpite le arterie profonde del cervello, chiamate **arterie perforanti**, che irrorano porzioni ben precise del parenchima

cerebrale è questo è il motivo per il quale si parla di **emorragie a sede tipica** MA se invece si sviluppa una **emorragia a sede atipica**, ovvero in un'area anatomica non vascolarizzata dalle

arterie perforanti, si deve sospettare la presenza di malformazioni vascolari che possono indurre alla rottura spontanea del vaso

APPROCCIO CLINICO GENERALE

Fattori di rischio generali:

Non correggibili: **età**: pz anziano ha più probabilità di andare incontro a evento ischemico o emorragico

Familiarità

Razza: gli afroamericani hanno rischio più alto

Sesso: donne fino alla menopausa sono protette dagli estrogeni, poi il rischio aumenta fino a raggiungere quello degli uomini MA proprio perché le donne vivono più a lungo sono alti i numeri di donne colpite

Correggibili: **Iperensione arteriosa**: sia in ictus emorragici che ischemici perché irrigidisce i vasi favorendo la creazione di placche aterosclerotiche

Diabete mellito

Ipercolesterolemia

Fumo sigaretta: facilita la formazione della placca

Cardiopatìa: aumenta il rischio di sviluppare ictus ischemico embolico

Presenza di placca aterosclerotica

Obesità

Alimentazione scorretta

Ridotta attività fisica

Assunzione di alcol e droghe

Assunzione di estrogeni/progestinici

Sintomi e segni generali:

- I sintomi possono essere **transitori** (TIA), **costanti** o **peggiore** nelle ore dopo l'insorgenza e variano in base all'area cerebrale colpita che corrisponde a precisi territori vascolari

- **Esordio improvviso** di **deficit neurologico acuto di un emilato** del cervello (quello opposto all'ostruzione), per cui, se l'ostruzione è a dx l'emilato interessato sarà quello controlaterale di sx e viceversa → es. un'ostruzione a destra determinerà:

Emiparesi e **emiplegia** = debolezza e paralisi metà corpo **controlaterale** alla lesione, colpisce il distretto **facio-brachio-crutale** (faccia, braccio, gamba) MA della **faccia** è interessata solo la componente elastica del faciale **inferiore**

Disartria = difficoltà motoria ad articolare le parole perché l'ictus colpisce le **fibre motorie** che vanno ad innervare anche i muscoli deputati all'articolazione della parola (parola burrattata)

Afasia = difficoltà di comprensione e di costruzione del discorso, si verifica quando l'ictus cerebrale interessa le **aree corticali del linguaggio** nell'emisfero di sinistra (dominante, eccezione fatta per i mancini che possono avere le aree del linguaggio dal lato opposto) — se l'ictus è grande sia ha afasia globale = pzt non parla e non capisce ciò che è detto mentre, se l'ictus è più piccolo e colpisce solo un'area si ha afasia motoria = pzt capisce ma non parla, è colpita solo l'area anteriore o afasia sensitiva = pzt non capisce ma parla, è colpita solo l'area posteriore

Difficoltà a coordinare i movimenti di un braccio = l'ictus è a livello del **cervelletto**

Difficoltà a mantenere l'equilibrio

Difficoltà nella visione = se l'ischemia o emorragia colpisce il lobo occipitale

Insorgenza di mal di testa violenti/cefalea = tipico dell'ictus **emorragico subaracnoideo** perché l'aneurisma può determinare lo stiramento delle meningi la cui manifestazione è una forte cefalea mentre, nell'ictus ischemico dovuto a ipertensione non si ha quasi mai mal di testa essendo un'emorragia cerebrale profonda

Diagnosi e trattamento:

- L'ictus è un'**urgenza** quindi è necessario recarsi in pronto soccorso per iniziare la **terapia non oltre 3/4 ore** dopo l'esordio dei sintomi, il **timing** infatti è fondamentale perché più passa il tempo, meno il tessuto riceve sangue e più l'ischemia è irreversibile (in questo caso i farmaci anticoagulanti diventano addirittura dannosi col rischio di far sanguinare la lesione)

- **TAC cerebrale** in acuto nell'ictus **ischemico** risulta **NEGATIVA** (perché la necrosi tissutale appare dopo 12/24 ore come un'area ipodensa) → si deve fare **angio-TAC** che permette di vedere col contrasto tutto l'asse arterioso intracranico e notare il vaso chiuso dal trombo che:

se è un vaso piccolo va curato con **terapia endovenosa anticoagulante sistemica** che scioglie il trombo detta **fibrinolisi/trombolisi sistemica** entro 3 ore dai sintomi se più di 80 anni o entro 4ore30min se meno di 80 anni → molto spesso il danno cerebrale è molto piccolo e il pzt recupera il deficit

se è un grosso vaso oltre alla **fibrinolisi sistemica** si può fare anche procedura endovascolare di **trombolisi meccanica** detta **endoarteriectomia** entro 6 ore o entro 12 ore se si tratta dell'arteria basilare, che consiste nell'introdurre un catetere dentro l'arteria occlusa entrando dall'arteria femorale per poi aspirare il trombo → molto spesso il danno si verifica con esiti neurologici permanenti più o meno gravi a seconda della lesione

[Schema riassuntivo:

Fibrinolisi/trombolisi sistemica = su base farmacologica

Trombolisi meccanica/trombectomia = procedura endovascolare in sala angiografica

Trombolisi RESCUE = fibrinolisi sistemica (farmaco) + trombolisi meccanica (procedura endovascolare)

Trombectomia primaria = solo trombectomia (NON fibrinolisi perchè è arrivato tardi o può essere fibrillante ed ha un parametro della coagulazione alterato)]

in acuto nell'ictus **emorragico** risulta **POSITIVA** (perchè sangue subito visto) → si sente il neurochirurgo, si somministrano **anti-ipertensivi**

⇒ tutte queste procedure vanno fatte rispettando i **giusti tempi** ma non è comunque detto che la % di recupero sia totale, infatti nel **75%** dei casi si ha comunque una **disabilità neurogena residua**, che potrà poi variare per gravità, e che verrà seguita con un processo di **riabilitazione fisioterapico** fin da **subito**

Valutazione:

- **NIH Stroke Scale** = da punteggio al pzt con ictus (deficit neurologico focale) per quantificare, inquadrare il ptzt e diventa anche misura di esito per vedere se al termine della procedura il punteggio è migliorato o peggiorato rispetto alla fase acuta — si dà un punteggio a diversi item, quali:

1a. **Vigilanza** = se pzt vigile, soporoso ma obbedisce, stuporoso o non dà risposta

1b. **Orientamento** → valuta anche il linguaggio

1c. **Comprende ed esegue ordini semplici** → valuta anche il linguaggio

2. **Sguardo** = motilità oculare → nelle lesioni ischemiche che coinvolgono porzione dell'emisfero si ha deviazione coniugata degli occhi dal lato opposto rispetto al deficit neurologico ma dallo stesso lato della lesione (es. se ho lesione a sx avrò emiparesi a dx e deviazione oculare a sx)

3. **Campo visivo** = riguarda le lesioni che interessano emisfero occipitale, per cui il deficit campimetrico detto **emianopsia** potrà essere assente, parziale, completa, bilaterale (se ho lesione del lobo occipitale di dx avrò emianopsia di sx perchè il chiasma ottico decussa)

4. **Paralisi facciali** = insieme al deficit di forza degli arti superiori/inferiori indica coinvolgimento delle vie motorie — nelle lesioni **centrali** la paralisi facciale coinvolge solo la **parte inferiore** della faccia perchè i muscoli della metà superiore ricevono doppia innervazione (sia emisfero dx che sx)

5a. **Motilità arto superiore sinistro**

5b. **Motilità arto superiore destro**

6a. **Motilità arto inferiore sinistro**

6a. **Motilità arto superiore destro**

- **plegia** = arto non si muove, in fase iperacuta è

→ distinzione: associata a ipotonia e poi si sviluppa ipertono

- **paresi** = interessa emilato e ha diversi gradi

7. **Atassia** = disordine di equilibrio e coordinazione motoria, tipica delle lesioni **cerebellari** (cfr. atassia sensitiva se ho neuropatie periferiche con alterazione delle afferenze sensitive) a cui si può associare la **dismetria** = alterazione movimenti fini maggiormente presente in lesioni emisferiche

8. **Sensibilità**

9. **Linguaggio** = **deficit dell'area corticale** che colpisce emisfero di sx (eccezione mancini) dando **afasia** di vari tipi quali **sensitiva**, **motoria** o **globale** di vari gradi

10. **Disartria** = **deficit motorio** con difficoltà nell'articolare parole, può essere di grado lieve fino alla forma più grave dove c'è **anartria** (es. presente nella SLA)

11. **Inattenzione**

SCALE CLINICHE e MISURE DI OUTCOMES

= sono **patologia specifiche**, devono essere **facili, standardizzate e riproducibili** dando uno score al deficit e permettendo di misurare la **storia** naturale della malattia e testare un **intervento terapeutico** → è importante conoscere la malattia, e ciò avviene quando si raccolgono dati in maniera razionale inoltre si dovrebbero confrontare i risultati di outcome con altri parametri come:

- **biomarcatori (CPK)**, che si correlano alla malattia
- indagini strumentali come la **risonanza muscolare** (diagnosi e outcome)
- nuove **tecnologie e digitalizzazione** del sistema (tipo solette plantari)

Si può compiere:

- valutazione **sogettiva** del fisioterapista riguardo il pzt
- valutazione **sogettiva** del pzt (questionari come **SF36** che l'obiettivo di quantificare lo stato di salute e misurare la qualità della vita correlata alla salute)
- valutazione **oggettiva** del pzt (scale)

↳ Con le **scale** possiamo valutare come si **manifesta** la malattia, come si **muove** il pz, come **evolve** nel tempo, come **regredisce** (sono fondamentali per l'intervento terapeutico e i trial clinici) — il tempo impiegato per fare la valutazione con scala va da 30 a 60 minuti, ma è molto variabile in base all'età (bambino o adulto)

Nella **SMA (motoneuropatia)** la valutazione oggettiva avviene con scale che in principio sono nate sul bambino (perché la patologia inizia alla nascita e c'è terapia farmacologica) e sono:

- **CHOP INTEND** (nel pzt pediatrico) = Valutare le **abilità motorie** dei pazienti di bambini solitamente affetti da SMA di tipo I — 16 items sono valutati con un punteggio da 0 a 4
- **HAMMERSMITH** (nel pzt adulto) = Valutare le **abilità motorie** dei pazienti affetti da SMA di tipo II e SMA di tipo III dai 13 anni in su — 33 items sono valutati con un punteggio da **0** (non è in grado di svolgere la prova) a **2** (la prova è svolta interamente e correttamente), proporzionali con le capacità del bambino, per un punteggio totale di 66
⇒ CHOP e HAMMERSMITH sono quelle più **sensibili**
- **RULM** = Valutare la **movimento degli arti superiori** in pzt con SMA — 19 item
- **NINE-HOLE PEG TEST (9-HPT)** = Valutare le **abilità motorie** con un **test di destrezza**, utilizzato anche per altre patologie, in cui il pzt deve inserire e poi togliere dei bastoncini in dei buchi valutando il tempo impiegato
- **SCALA FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS) e SCALA DI BORG** = Valutare la **fatica**, sono tipicamente soggettive MA la prof sta facendo degli studi sperimentali per renderla oggettiva
- **SCALA VAS, PUNTO SU UNA LINEA, FACCINA :) o :(** = Valutare il **dolore**
- **TIMED UP AND GO (TUG)** = Valutare il livello di **mobilità** di una persona e richiede abilità di bilanciamento statico e dinamico
- **SPIROMETRIA** = Valutare la **respirazione polmonare**
- **THE 6-MINUTE WALK TEST (6MWT)**
- **QoL** = Valutare la **qualità della vita**
- **SCALA MRC (medical resource council)** = Valutare **forza/debolezza muscolare** a livello di tutti i distretti esaminati (va da 0 a 5 con normalità al 5)

PATOLOGIE NEURO-DEGENERATIVE

= condizioni associate a progressiva degenerazione neuronale

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

(Vedi sopra pg. 4)

MALATTIA DI PARKINSON

= associate a progressiva degenerazione neuronale dei **NUCLEI DELLA BASE** comportando una demodulazione dell'attivazione tra via diretta e indiretta del circuito motorio

- Triade clinica: Caratterizzata da ¹**tremore**

²**bradicinesia**

³**rigidità o ipertonia plastica** coinvolge il circuito dei nuclei della base quindi interessa sia flessori che estensori di tutti gli arti (vs. ipertonia spastica che interessa vie piramidali e dà ipertono in flessione per arti superiori e estensione per arti inferiori)

+ **instabilità posturale**

- Tipica dell'**età anziana**, ha esordio tra **60 e 70** anni → in tarda età spesso sono **forme miste** secondarie a sofferenza vascolare cronica del tessuto cerebrale che può compromettere i circuiti deputati alla fluidità del movimento

- Classificazione: c'è da fare una distinzione tra (...) → per cui cambierà anche l'approccio terapeutico

Malattia di Parkinson = malattia neuro-degenerativa selettiva dei neuroni dopaminergici della **sostanza nigra** che porta ad una **riduzione** di **dopamina** che ha azione stimolante a livello del circuito dei **nuclei della base** quindi la ridotta eccitazione/inibizione (a seconda che questa si leghi a recettore D1 o D2) porta a compromissione dei programmi motori che si esplica dal punto di vista clinico con **ipocinesia** (= rallentamento movimenti) e **ipertrofia plastica** → terapia con somministrazione di dopamina o dopamino-agonisti in modo da fornire la parte che manca

Parkinsonismi iatrogeni = sindromi con segni e sintomi simili ma con cause diverse (es. sofferenza vascolare, indotti da farmaci es. neurolettici) → terapia varia secondo strutture coinvolte

- Cause: non sono chiare, perché si conoscono i pathway che portano a morte i neuroni ma non si sa cosa innesca il processo, si ipotizza ci debba essere:

Predisposizione genetica = avvalorata da forme geneticamente determinate, anche se hanno percentuale molto bassa, dovute a mutazioni con funzione vitale del neurone della sostanza nigra + altri **fattori di rischio** generalmente considerati come predisponenti

- Sintomi: **Tremore** = ha frequenza di **4-8 cicli** al secondo, **regolare** e **oscillante**, più localizzato all'arto superiore a livello delle **mani**

è **caratteristico** MA può anche essere assente

spesso è **asimmetrico** perché processo degenerativo stesso non è simmetrico più presente a **riposo**, si riduce con movimenti **intenzionali**

aggravato da sforzo fisico, emozioni, concentrazione, **scompare** nel sonno

Rigidità Parkinsoniana = aumento della **resistenza** alla **mobilitazione passiva** in tutte direzioni per tutto movimento dato da cocontrazione estensori/flessori = fenomeno **ruota dentata**

Ipertono plastico = mantenimento/**blocco** in una nuova **posizione** dopo il movimento

Bradicinesia = sintomo più debilitante, coinvolge **tronco** e **arti** ma dà anche una **facies ipomimica** e progressiva **riduzione** degli **atti deglutitori**

dà progressivo **rallentamento** nell'iniziare, eseguire e terminare movimenti volontari e automatici → fenomeni di festinazione e freezing, alterazione riflessi di addrizzamento

riduzione ampiezza dei movimenti e **aumento tempo** di azione/reazione

alterazione attività che richiedono uso di azione **ripetitive** e **sequenziali**

Alterazioni postura = atteggiamento **camptocormico** = pzt è piegato su se stesso, tronco flesso in avanti con braccia e ginocchia piegate

Parola = l'ipomimia si esprime anche a livello del tono di voce, si avranno poi **alterazione di ritmo** e **frasi più povere**

Disturbi non motori = dovuti a coinvolgimento SNA importanti da riconoscere perché sono costanti e tendono a essere più evidenti nelle fasi iniziali come **stipsi**, **ipotensione ortostatica** (= brusco calo di pressione da clinostatismo a ortostatismo), **ipersalivazione**

- Diagnosi: clinica per esclusione con parkinsonismi iatrogeni, avviene tramite:

Test farmacologico = somministrazione **L-DOPA** che in un malato permette una risposta pronta con riduzione di tremore e bradicinesia

Esami Strumentali = **TAC o RMN encefalo** permettono di fare diagnosi differenziale ed escludere altre cause (infiammatorie, plastiche, infettive...)

Esami Funzionali = **scintigrafia cerebrale** che valuta presenza recettori dopaminergici

- Diagnosi Differenziale: associata a **tremore essenziale, parkinsonismi secondari e atipici**

- Trattamento e terapia: = vasto e eterogeneo ma sfrutta sempre il principio di fornire dopamina ovvero il neurotrasmettitore che manca a causa della degenerazione dei neuroni, avviene con:

Farmaci dopamino-agonisti = stimolano il recettore della dopamina

Levodopa = somministra direttamente dopamina

Altri farmaci = azione indiretta sul metabolismo della dopamina aumentandone l'emivita

→ queste terapie dopo **5-10 anni** si devono modificare (inizio basse **dosi** che poi vanno aumentate) > effetti **collaterali** = **riduzione** dosaggio > introduzione altri farmaci che a parità di dosaggi **aumentano** l'azione della dopamina stessa riducendo effetti collaterali o in situazioni estreme si può ricorrere a **trattamenti neurochirurgici** o **impianti stimolatori** della strutture deputate a determinare i meccanismi inibitori sul circuito della base

- Storia Della Malattia: è progressiva, la terapia può contrastare ma c'è necessariamente una progressione quindi l'**attività motoria** è molto utile perchè volta a contrastare i danni secondari nelle fasi iniziali della malattia

DEMENZE

= sindrome clinica acquisita e di natura organica caratterizzata dalla **progressiva perdita** delle capacità sia **cognitive** (memoria a breve e lungo termine) che **comportamentali** (almeno 1 tra pensiero astratto, capacità critica, linguaggio, orientamento spazio-temporale) [se è compromessa sono la memoria si parla di **Mild Cognitive Impairment*** = declino cognitivo lieve]

- Possono essere divise in:

- **corticali** = si ha precoce alterazione della memoria e successiva perdita del pensiero astratto, agnosia, afasia, aprassia (es. Alzheimer)

- **sottocorticali** = più precoce rallentamento dei processi cognitivi, minore perdita della memoria, alterazioni della personalità con apatia (es. tipiche di disordini vascolari che danno un decadimento generale)

- Di vari tipi come **Alzheimer** (50%, su base degenerativa)

demenza vascolare (10-20%, su base vascolare)

forme miste (10-20%, quadro degenerativo a cui si associa disturbo vascolare)

demenza a corpi di Lewy o demenza fronto-temporale (10-20%)

demenze secondarie a patologie reversibili (10%)

MALATTIA DI ALZHEIMER

= demenza **neuro-degenerativa** con progressiva perdita di neuroni in specifiche aree nel SNC, prevalentemente a livello della **neocortex**, che portano alla creazione di:

- **placche senili** = depositi di **proteina amiloide** che si accumula in sede extra-neuronale definite così perché si formano fisiologicamente nel cervello che invecchia MA nel malato Alzheimer sono maggiori, più precoci e localizzate in aree specifiche

- **grovigli neurofibrillari** = grovigli di **proteina tau fosforilata** che si accumula nei neuroni dando degenerazione

- Interessa il **lobo temporale** (legato a **sistema limbico** e circuito deputato alla **memoria**) e il **lobo parietale** (progressivo interessamento del linguaggio) e poi **frontale** (interessamento comportamentale)

- L'incidenza aumenta con l'età, i primi casi si hanno tra **60 e 70** anni

- Evoluzione (-8-10y): **Prima fase*** → deficit memoria a breve termine con modifica caratteriale (irritabile o apatico), calo degli interessi MA consapevolezza conservata

Seconda fase → modifica personalità, disorientamento spaziale e temporale, disturbi linguaggio e si iniziano a verificare disturbi prassici (vestirsi, cucinare, segno della croce)

Terza fase → perdita completa autonomia, linguaggio a singole parole, mancata capacità di interagire con ambiente esterno, affaccendamento inoperoso / apatia, segni piramidali, crisi convulsive generalizzate, mioclonie

- Terapia: Si deve intervenire con la terapia nella prima fase* in cui si somministrano **farmaci** che, **aumentando il livello ACH**, stimolano le funzioni cognitive rallentando la progressione di malattia (per 2-3 anni) MA, quando il decadimento supera un certo livello, anche le terapie devono essere sospese altrimenti si avrà azione negativa

- Etiopatogenesi: **90%** = esordio **tardivo** dopo 65 sono forme **sporadiche** a **eziologia multifattoriale** anche se le **donne** hanno probabilità **minore** grazie all'azione neuro-protettiva degli estrogeni
- 6-7%** = esordio **precoce** di natura **familiare** con età inferiore a 65 → causate da geni mutati coinvolti nel met. amiloide = placche senili si creano più velocemente e precocemente
- Diagnosi: Per escludere altre cause di demenza è necessario compiere:
 - anamnesi**
 - esami **ematochimici**
 - valutazione **neuro-psicologica** (tramite test** si conferma il deficit cognitivo definendo con precisione l'area colpita e monitorando nel tempo il decadimento)
 - esami **strumentali** quali **TAC** e **RM** = inizialmente normali poi atrofia aree corticali
 - SPECT** e **PET** = glucosio usato come tracciante è ipocaptato nelle aree corticali che vanno incontro degenerazione precedendo l'atrofia visibile tramite TC/RM
 - esame del liquor** = permette il dosaggio diretto delle proteine tau e amiloide (marcatori di neuro-degenerazione) che si accumulano a livello delle placche senili e dei grovigli neurofibrillari individuando la patologia anche negli stadi iniziali

DEMENTIA VASCOLARE

- = forma di decadimento cognitivo secondaria a **encefalopatia** su base **ischemica** o **emorragica**
 - **Esordio improvviso**
 - Decorso a **scalini** in relazione a successivi episodi ictali
 - Segni neurologici **focali**
 - Alterazioni di strutture sottocorticali con globale rallentamento psicomotorio e deficit delle funzioni esecutive (attenzione, pianificazione, ragionamento)

DEMENTIA A CORPI DI LEWY

- = demenza di natura neurodegenerativa caratterizzata da diffusa deposizione di corpi di Lewy ovvero inclusioni citoplasmatiche formate da neurofilamenti sia a livello della corteccia che delle strutture sottocorticali
- Caratterizzata da decadimento cognitivo in cui prevalgono disturbi dell'attenzione, della capacità critica e di giudizio insieme a un deficit della memoria che nella fase iniziale può essere assente
- Sintomi: andamento fluttuante e presenza di segni extrapiramidali

DEMENTIA FRONTO-TEMPORALE

- = gruppo di demenze degenerative etero geni sul piano clinico e neuro patologico con disfunzione precoce dei lobi frontali e della porzione anteriore dei lobi temporali
- Caratterizzata da disturbi comportamentali (apatia, disturbi ossessivo-compulsivi...) preponderanti nella fase iniziale rispetto ai deficit di memoria che si vedono nell'Alzheimer

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT o DECLINO COGNITIVO LIEVE*

- = rappresenta un **intermedio** tra l'**invecchiamento fisiologico** e la possibilità di sviluppare **demenza conclamata** → deve essere monitorato nel tempo per vedere se rimane stabile o progredisce rappresentando quindi un possibile fattore di rischio
- ↳ quando viene riconosciuto, per ciò che riguarda la malattia di Alzheimer, si potrà compiere un **esame del liquor** che permetterà di valutare alterazione dei marcatori rappresentati dalle proteine amiloide e tau facendo dunque **diagnosi precoce** da cui si potrà instaurare anche una **terapia precoce**

Mini Mental State Examination (MMSE)**

- = test neuro-psicologico rapido che dà subito idea del **quadro cognitivo** del pzt infatti valuta orientamento **temporale**, orientamento **spaziale** poi si chiedono di svolgere serie di **compiti** valutando memoria, scrittura, parola,
- ↳ Se il valore è tra **25 e 30** è **normale**, se **sotto 21** è **demenza grave** e si utilizza per decidere quando sospendere la terapia (sotto 20)

MALATTIA INFIAMMATORIA

= malattia del SNC su base **infiammatoria** e **disimmune**

SCLEROSI MULTIPLA (SM)

= malattia su base **infiammatoria cronica demielinizzante** del **SNC** caratterizzata da meccanismo di **autoimmunità** che porta ad avere **placche sclerotiche** (forma attiva)/**cicatrici** (pregresse, forma inattiva) **infiammatorie multiple** disseminate nella **sostanza bianca** di **encefalo** e **midollo spinale** che vanno a colpire la guaina mielinica costituita dagli **oligodendrociti** [cfr. a livello del **SNP** con **Guillan-Barrè** o **CIDP** in cui si ha attivazione del SI contro le cellule di **Schwann**]

- Epidemiologia: Essendo infiammatoria e disimmune risente di **latitudine** e **fattori ambientali** MA può comunque influire anche la **predisposizione genetica**

È maggiormente presente nel sesso **femminile** (prima manifestazione 20-30-40 anni, in forme atipiche l'esordio è in tarda età) MENTRE per il sesso **maschile** è meno probabile MA se presente rappresenta un fattore prognostico negativo poichè è più aggressivo

- Sintomi: Variegati a seconda di dove si formano le placche sclerotiche infiammatorie:

Debolezza muscolare (**ipostenia**) di solito di più da un lato e **disturbo della minzione**

Parestesie, iper-riflessia

Neurite ottica (perchè il nervo ottico è l'unico nervo cranico che ha mielina fornita da oligodendrociti) che dà improvviso calo visivo, spesso come 1° sintomo

Segno di Lhermitte = sensazioni di scossa elettrica avverte alla brusca flessione del capo

Diplopia (= visione doppia) legata a nuclei dei nervi oculo-motori per interessamento della sostanza bianca

Vertigini

- Diagnosi: Molto spesso le cicatrici infiammatorie sono già presenti MA essendo localizzate in aree non eloquenti non danno segni o sintomi — esami che possono essere fatti per identificarle sono:

All'**esame del liquor** vedo segni dell'infiammazione = aumento intratecale di **linfociti attivati** e **IgG** che danno **bande oligoclonali** (cfr. **Guillan-Barrè** o **CIDP** hanno **dissociazione albumino-citologica**) — utile anche in diagnosi differenziale per escludere l'**infezione**

Alla **RM** si possono notare le **placche sclerotiche** che, se sono attive, captano anche il contrasto (la **TAC** cranica spesso è **negativa**) — in alternativa si possono registrare i **potenziali evocati** con elettrodi posizionati a livello della teca cranica (soprattutto in caso di neurite ottica)

↳ in generale la diagnosi di sclerosi multipla deve soddisfare 2 criteri:

1. **Criterio di disseminazione spaziale** = se trovo un'unica lesione NON posso fare diagnosi, o meglio, devo seguire la pzt perchè capire se oltre a tale sintomo si aggiungono anche altre lesioni nei vari distretti (visibili con RM)

2. **Criterio di disseminazione temporale** = se ho una lesione devo capire prima tramite RM normale e poi con contrasto quali sono le lesioni più recenti (placche sclerotiche attive visibili al contrasto) e quali quelle pregresse (esiti cicatriziali non visibili al contrasto)

- Tipi di progressione della malattia: Possono essere presenti 4 tipi di progressione della SM:

1. **Recidivante-remittente** = più classica, dopo evento **acuto** e i vari sintomi l'infiammazione si **spegne** grazie alla terapia e il pzt è in **remissione** può recuperare del tutto il deficit (in casi rari possono rimanere **esiti** a seconda dell'entità della lesione)

2. **Primariamente progressiva** = dopo evento **iniziale** si **continua** a produrre infiammazione per cui **NON** ci sono **MAI** momenti di **remissione**

3. **Secondariamente progressiva** = **inizio recidivante e remittente** MA poi **cambia** l'aggressività e **NON** ci sono momenti di **remissione**

4. **Recidivante progressiva** = si manifesta con episodi di ri-acutizzazione e ogni volta **NON** ci sono momenti di **remissione**

- Terapia: Molti farmaci, di solito il **cortisone ad alto dosaggio** in vena si utilizza in fase **acuta** per spegnere infiammazione mentre **altri farmaci immuni-modulanti** e **immuno-soppressori** si utilizzano in **cronico** a secondo di caratteristiche della malattia, numero di lesioni del paziente

- Diagnosi differenziale: con altre lesioni SNC con esordio sub-/acuto di sintomo neurologico (es. **ictus**)

- Prognosi **favorevole**: sesso **femminile**, esordio recidivante-remittente, recupero completo, lungo intervallo tra gli attacchi, bassa frequenza di attacchi nel decorso iniziale, **giovane** età

- Prognosi **peggiore**: sesso **maschile**, esordio polisintomatico motorio, recupero incompleto, breve intervallo dagli attacchi, elevata frequenza di attacchi nel decorso iniziale, età **avanzata**



EPILESSIA

= malattia/patologia neurologica che si manifesta con **crisi epilettiche ripetute** che rappresentano delle manifestazioni **NON deficitarie MA irritative** dovute a **eccessiva o asincrona attività neuronale (EEG si desincronizza, aumenta in ampiezza e compaiono le caratteristiche anomalie punta onda)** — distinta in:

1. **Forme generalizzate** = caratterizzate da **attivazione abnorme dei neuroni corticali** sia dell'emisfero di dx che di sx fin dall'inizio che porta **crisi generalizzata + perdita di coscienza**
 - ↳ Manifestazioni cliniche: **Convulsive** = sono caratterizzate da manifestazioni **motorie** che possono interessare tutti e 4 gli arti OPPURE un lato può essere più interessato dell'altro, possono essere:
 - **Miocloniche** = tremori
 - **Spasmi** = movimenti tonici in flessione o estensione
 - **Toniche** = crisi che dà irrigidimento di breve durata con sospensione della coscienza e revulsione bulbi oculari
 - **Tonico-cloniche** = crisi classica che dà perdita di coscienza, fase **tonica** generalizzata ai 4 arti con irrigidimento, morso della lingua, rilascio sfinteriale (EEG molto attivo) SEGUITA DA fase **clonica** caratterizzata da intervento dei meccanismi di inibizione che portano ad alternanza tra contrazioni ritmiche rapide e in successione e la loro risoluzione (EEG tracciato che si sta diradando) fino ad arrivare ad una fase **post-critica** in cui il pzt appare confuso e spesso si addormenta (EEG tracciato ridotto in ampiezza, scompaiono le punte)
 - **Atoniche** = crisi con brusca perdita del tono posturale
 - **Crisi di assenza o piccolo male** = tipiche del **bambino** asilo/elementari poi regrediscono con lo sviluppo cerebrale, sono crisi brevi e frequenti caratterizzate da improvvise sospensioni della coscienza, NON hanno alterazione del tono posturale MA ci possono essere automatismi motori in **crisi di assenza atipiche** (EEG caratteristico, prima normale poi nella crisi con tante punte e onde alterante a cicli di 3 Hz)
 - **Convulsioni febbrili** = crisi convulsive in corso di malattia febbrile $>38^{\circ}\text{C}$ nei bambini tra 6 mesi e 6 anni, esistono forme semplici e complesse (gestione ospedaliera), spesso con storia familiare positiva

Non convulsive = senza manifestazioni motorie

2. **Forme focali** = interessa una porzione limitata delle aree corticali quindi si può **NON** avere alterazione della **vigilanza** (ad eccezione delle crisi parziali complesse) MA **solo sintomi focali** che sono più frequentemente su base organica (es. cicatrice, trauma, tumore) e saranno differenti a seconda dell'area corticale interessata (es. motori se interessata area motoria [se crisi a dx l'emisfero coinvolto è a sx], visivi se interesse area visiva, uditivi..., somatosensoriali...) (EEG caratterizzato da onde-punte localizzate in una porzione precisa)
 - **Eziologia**: può avere **basi organiche** (asfissia, traumi, malformazioni) = nei bambini più piccoli essere **idiopatica** = nei bambini più grandi, assenza di deficit neurologici e lesioni cerebrali, remissione spontanea o con rapido controllo farmacologico, non sono genetiche MA alcune sono ereditarie
 - **Diagnosi**: programmare corretto iter diagnostico-strumentale con **imaging cerebrale**
 - **Fattori predisponenti**: Se presenti predispongono il soggetto ad avere crisi come stimolazioni **luminose**, privazione di **sonno**, abuso o interruzione brusca di sostanze **alcoliche**, alterazioni **metaboliche** o **elettrolitiche** (= iper-/iposmolarità)
 - **Diagnosi differenziale**: **Lipotimia/sincope**
 - Emicrania**: mal di testa associato ad aura visiva o sensitiva, il pzt può avere dispercezioni visive di 5-10 minuti e poi inizia il mal di testa
 - Attacco ischemico transitorio**
 - Attacco di panico**: perchè ci sono crisi che si manifestano con nausea, epigastralgia, fobia ma hanno una durata molto breve — si differenziano con l'anamnesi

STATO DI MALE EPILETTICO

= quando il pzt ha **crisi epilettiche subcontinue senza una sospensione** tra una crisi e l'altra perchè i meccanismi inibitori fisiologici del nostro cervello non funzionano — può avere cause **secondarie** (tumore cerebrale, importanti emorragie o situazioni organiche importanti che portano il cervello a una continua irritazione) o in pzt **epilettici** che compiono una brusca **sospensione** della **terapia**

- **Terapia**: Può essere costituita da 3 aspetti: **farmacologica** (fondamentale) + **dieta chetogenica** (soprattutto nel bambino) + **chirurgia**

CEFALEA

= sensazione **dolorosa** a carico della **testa** o di una **parte** di essa che origina dalla **stimolazione di fibre** che innervano, all'interno della scatola cranica, i **vasi sanguigni** che stanno a contatto con le **meningi** — distinte in:

1. **Primarie** (90%) = NON hanno cause organiche, sono diverse:

- **Emicrania** = più frequente nel sesso femminile in età fertile, dolore pulsante che può coinvolgere tutto il cranio o un emilato, varia in durata ed intensità, ha quadro sintomatologico tipico costituito da **cefalea**, **aura** (compare prima dell'emicrania, dà disturbi visivi a vetro bagnato, dura 10/15 minuti), **nausea**, **fotofobia** o **fonofobia** (dà noia luce a rumore)

- **Cefalea di tipo tensivo**

- **Cefalea a grappolo** e altre **cefalee autonome trigeminali**

2. **Secondarie** = hanno cause organiche, quindi sono manifestazioni di un'altra patologia sottostante (es. trauma, disturbo vascolare come emorragia, assunzione sostanze, infezioni)