

Neuroradiologia clinica

I Edizione

Giorgio Maria Agazzi
21 gennaio 2025

Introduzione	Pagina III
Capitolo 1 Disturbi del movimento	Pagina 5
1.1 Morbo di Parkinson	5
1.2 Atrofia Multi-Sistemica	10
1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS)	11
1.4 Patologia	13
Capitolo 2 Patologia cerebro-vascolare	Pagina 17
2.1 Danno ipossico-ischemico	17
Appendice A Titolo	Pagina 27
Bibliografia	Pagina 29
Indice analitico	Pagina 30

Introduzione

La neuroradiologia clinica è una disciplina straordinaria, in costante evoluzione, che richiede una comprensione approfondita e aggiornata per affrontare al meglio le sfide della pratica quotidiana. Questo libro nasce da un'idea semplice ma ambiziosa: creare una risorsa accessibile a tutti, gratuita e sempre aggiornata, che possa fungere sia da guida per chi si avvicina a questa materia, sia da riferimento affidabile per i professionisti più esperti.

Viviamo in un'epoca in cui la condivisione delle conoscenze è più importante che mai. In questo spirito, questo testo è pensato non solo come un manuale, ma come un progetto di comunità, in cui ogni lettore è invitato a contribuire con idee, suggerimenti e correzioni. Solo attraverso uno sforzo collaborativo possiamo garantire che questo libro rimanga rilevante e utile nel tempo.

Il pubblico a cui si rivolge è ampio e variegato: dagli studenti di medicina e specializzandi in radiologia, che troveranno qui un punto di partenza solido, ai neuroradiologi e clinici esperti, che potranno utilizzarlo come strumento di consultazione e aggiornamento.

Invito tutti voi, lettori e colleghi, a considerare questo libro non solo come un prodotto finito, ma come un cantiere aperto, dove ogni voce ha valore. Ogni contributo, piccolo o grande, arricchirà questa risorsa, rendendola sempre più completa e utile per la nostra comunità professionale.

Grazie per il vostro interesse e il vostro supporto in questo progetto. Insieme, possiamo costruire qualcosa di significativo per la neuroradiologia clinica.

Giorgio Maria Agazzi

Neuradiologia Clinica

Disturbi del movimento

Contents

1.1 Morbo di Parkinson.....5
1.1.1 Definizione 5
1.1.2 Eziologia 5
1.1.3 Epidemiologia 5
1.1.4 Presentazione clinica . . . 6
1.1.5 Approccio diagnostico . . 7
1.1.6 Anatomia patologica . . . 8
1.1.7 Imaging 8
1.1.8 Trattamento e prognosi . 10
1.1.9 Checklist di refertazione . 10
1.1.10 Bibliografia 10
1.2 Atrofia Multi-Sistemica 10
1.2.1 Definizione 10
1.2.2 Eziologia 10
1.2.3 Epidemiologia 10
1.2.4 Presentazione clinica . . . 11
1.2.5 Approccio diagnostico . . 11
1.2.6 Anatomia patologica . . . 11
1.2.7 Imaging 11
1.2.8 Trattamento e prognosi . 11
1.2.9 Checklist di refertazione . 11
1.2.10 Bibliografia 11
1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS).....11
1.3.1 Definizione 11
1.3.2 Eziologia 11
1.3.3 Epidemiologia 12
1.3.4 Presentazione clinica . . . 12
1.3.5 Approccio diagnostico . . 12
1.3.6 Anatomia patologica . . . 13
1.3.7 Imaging 13
1.3.8 Trattamento e prognosi . 13
1.3.9 Checklist di refertazione . 13
1.3.10 Bibliografia 13
1.4 Patologia.....13
1.4.1 Definizione 13
1.4.2 Eziologia 13
1.4.3 Epidemiologia 13
1.4.4 Presentazione clinica . . . 13
1.4.5 Approccio diagnostico . . 13

1.4.6 Anatomia patologica . . . 13
1.4.7 Imaging 13
1.4.8 Trattamento e prognosi . 13
1.4.9 Checklist di refertazione . 13
1.4.10 Bibliografia 13

Lista abbreviazioni

MP	Morbo di Parkinson
RM	Risonanza Magnetica
TC	Tomografia Computerizzata

1.1 Morbo di Parkinson

1.1.1 Definizione

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce il sistema nervoso centrale. È la causa più comune di parkinsonismo, una sindrome clinica caratterizzata da una combinazione di bradicinesia, tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale. La MP è classicamente considerata un disturbo del movimento, ma è ora riconosciuta come una condizione complessa che include anche manifestazioni non motorie che contribuiscono alla disabilità. I sintomi motori sono dovuti alla degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra.

1.1.2 Eziologia

1.1.3 Epidemiologia

Il MP costituisce una delle principali cause di disabilità e mortalità nell'ambito delle patologie neurologiche, con una prevalenza particolarmente elevata negli Stati Uniti e in Canada (160-180 casi/100.000 abitanti). L'incidenza annuale in Nord America oscilla tra 108 e 212 casi ogni 100.000 individui di età ≥ 65 anni, con una prevalenza dello 0,3% nella popolazione adulta ≥ 40 anni e dell'1,6% nei soggetti ultrasessantacinquenni. L'esordio della patologia mostra una significativa correlazione con l'età, manifestandosi tipicamente dalla quinta decade di vita, con un'età media alla diagnosi di 70,5 anni e una finestra di esordio prevalente tra i 45 e i 70 anni. Una variante giovanile può presentarsi tra i 20 e i 40

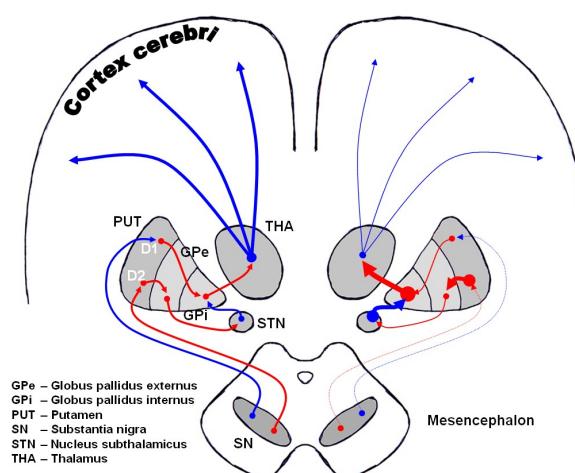


Figura 1.1. L'immagine mostra le vie dopaminergiche del cervello umano in condizioni normali (a sinistra) e nella malattia di Parkinson (a destra). Le frecce rosse indicano la soppressione del bersaglio, quelle blu la stimolazione della struttura bersaglio. Caso per gentile concessione di Wikipedia, Radiopaedia.org, rID: 36286

anni, sebbene l'esordio prima dei 30 anni risulti infrequente. La distribuzione per sesso evidenzia una predominanza maschile, particolarmente accentuata nella fascia d'età 50-60 anni. L'eziologia del MP comprende fattori di rischio genetici, con particolare rilevanza nelle forme ad esordio precoce, e ambientali, tra cui l'esposizione a pesticidi e inquinanti atmosferici. Sono stati identificati fattori protettivi, inclusi il consumo di caffè, l'attività fisica e il fumo di sigaretta. La patologia si presenta prevalentemente in forma sporadica (85-90% dei casi), mentre una minoranza dei casi (10-15%) presenta familiarità positiva.

Fattori di rischio

L'eziopatogenesi del Morbo di Parkinson (MP) presenta una complessa interazione di fattori di rischio genetici, ambientali e non modificabili. L'anamnesi familiare positiva per MP in consanguinei di primo grado comporta un incremento del rischio relativo di 2-3 volte. Le forme monogeniche, rappresentanti meno del 10% della casistica totale, manifestano pattern di ereditarietà autosomica dominante, recessiva o X-linked, caratterizzandosi per un esordio precoce rispetto alle forme sporadiche. Le mutazioni eterozigoti del gene GBA1 costituiscono un significativo fattore di rischio genetico, unitamente ad alterazioni di altri geni codificanti per enzimi lisosomiali. Il coinvolgimento di geni quali SNCA, LRRK2, VPS35, Parkin, PINK1 e DJ-1 è stato ampiamente documentato. Particolare rilevanza assumono le mutazioni del gene Nurr1, determinante per l'identità neuronale dopaminergica, e del gene DJ-1, cruciale nella risposta allo stress ossidativo. Le alterazioni del gene PINK1, codificante per una

chinasi mitocondriale, e del gene Park2, responsabile della sintesi della proteina parkina, sono associate a forme ad esordio precoce. L'esposizione a neurotossine ambientali, inclusi mercurio, manganese, disolfuro di carbonio, solventi organici, MPTP e monossido di carbonio, può indurre degenerazione nigrostriatale e parkinsonismo. L'uso di neurolettici e l'abuso endovenoso di efedrone possono causare sindromi parkinsoniane potenzialmente irreversibili. Traumi cranici ripetuti, pesticidi, solventi e inquinamento atmosferico rappresentano ulteriori fattori di rischio ambientale documentati. Tra i fattori non modificabili, l'età avanzata e il sesso maschile emergono come significativi predittori di rischio, con predominanza nella sesta decade di vita. Comorbidità quali depressione, ansia, stipsi, diabete mellito tipo 2, obesità e alterazioni del metabolismo del ferro sono state correlate a un incrementato rischio di MP. Il consumo di tabacco e caffè, unitamente all'attività fisica regolare, ha mostrato effetti protettivi, sebbene di modesta entità. È fondamentale sottolineare che la maggioranza dei casi di MP rimane idiopatica, suggerendo un'eziologia multifattoriale.

1.1.4 Presentazione clinica

La sintomatologia del Morbo di Parkinson manifesta un quadro clinico caratterizzato da manifestazioni motorie cardinali e sintomatologia non motoria associata. Il complesso sintomatologico motorio comprende tremore a riposo spesso asimmetrico con frequenza di 4-6 Hz, tipicamente descritto come "pill-rolling", bradicinesia manifestantesi con rallentamento motorio, ipomimia e ridotta oscillazione pendolare degli arti superiori durante la deambulazione.

lazione, rigidità muscolare ("lead-pipe" o fenomeno della ruota dentata), e instabilità posturale documentabile attraverso il test della retropulsione. La deambulazione risulta caratterizzata da una progressione a piccoli passi con tendenza allo strascicamento e ridotta oscillazione degli arti superiori. La sintomatologia accessoria include disartria con eloquio esplosivo secondario a incoordinazione linguo-diaframmatica, movimenti involontari della lingua con conseguente difficoltà protrusiva, e incremento della frequenza di ammiccamento palpebrale, quest'ultimo in contrasto con quanto osservato nella corea di Huntington. La disfunzione autonoma, i disturbi olfattivi, la sintomatologia algica, le alterazioni sensitive e i disturbi timici costituiscono il corredo sintomatologico non motorio. Il deterioramento cognitivo, con particolare coinvolgimento delle funzioni attentive, può manifestarsi e progredire nel decorso della patologia. La progressione temporale della malattia evidenzia un esordio tipicamente unilaterale con successiva bilaterizzazione, manifestandosi prevalentemente nella sesta decade di vita. La responsività alla terapia dopaminergica, in particolare alla levodopa, rappresenta un elemento caratteristico, sebbene il tremore possa risultare farmaco-resistente, in contrasto con la significativa risposta della bradicinesia e della rigidità. La variabilità fenotipica interindividuale costituisce un elemento distintivo della patologia.

1.1.5 Approccio diagnostico

L'iter diagnostico della malattia di Parkinson si fonda primariamente sulla valutazione clinica, data l'assenza di biomarcatori patognomonic. La diagnosi richiede la documentazione di bradicinesia associata ad almeno un sintomo cardine tra tremore a riposo o rigidità, valutati mediante la scala MDS-UPDRS standardizzata. L'approccio diagnostico contempla un'accurata anamnesi ed esame obiettivo neurologico, focalizzati sull'identificazione dei sintomi cardinali: bradicinesia, tremore a riposo (4-6 Hz) tipicamente asimmetrico, rigidità e instabilità posturale. La responsività alla terapia dopaminergica, particolarmente evidente per bradicinesia e rigidità, costituisce un elemento diagnostico supportivo significativo, mentre una mancata risposta a dosaggi adeguati di levodopa suggerisce diagnosi alternative. L'esclusione di parkinsonismi secondari richiede particolare attenzione all'insorgenza temporale dei sintomi e alla distribuzione topografica del coinvolgimento motorio. La diagnostica per immagini, sebbene non necessaria nelle presentazioni cliniche tipiche con adeguata risposta alla levodopa, può includere RM cerebrale, particolarmente utile mediante sequenze SWI per la valutazione del "swallow tail sign" nigrostriatale. La

SPECT con 123I-FP-CIT (DaTscan) documenta la disfunzione dopaminergica presinaptica, mentre la PET con FDG consente la differenziazione metabolica tra PD e sindromi parkinsoniane atipiche. L'analisi genetica, indicata in casi selezionati (esordio precoce, familiarità positiva, specifiche etnie), e la valutazione autonoma mediante scintigrafia miocardica con MIBG, che evidenzia la denervazione simpatica caratteristica, completano l'iter diagnostico. L'ecografia transcranica può evidenziare l'ipercogenicità della sostanza nera, supportando la diagnosi differenziale. I criteri MDS stratificano la diagnosi in PD clinicamente stabilita e probabile, bilanciando specificità e sensibilità diagnostica nella pratica clinica.

Osservazione 1.1.1 La scala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) è uno strumento di valutazione clinica ampiamente utilizzato per quantificare la gravità dei sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson. Questa scala è stata sviluppata per migliorare la consistenza nella valutazione dei sintomi e per integrare meglio gli aspetti non motori della PD. Struttura: La scala MDS-UPDRS è composta da quattro sezioni:

Sezione I	Esperienze non motorie della vita quotidiana. Questa sezione valuta aspetti come le capacità cognitive, i disturbi comportamentali e dell'umore
Sezione II	Esperienze motorie della vita quotidiana. Questa sezione valuta l'impatto dei sintomi motori sulle attività quotidiane
Sezione III	Esame motorio. Questa sezione valuta i segni motori della PD attraverso un esame clinico, come il tremore, la rigidità e la bradicinesia
Sezione IV	Complicanze della terapia. Questa sezione valuta le complicanze associate al trattamento farmacologico

Il punteggio totale per le sezioni I-IV varia da 0 (nessuna disabilità) a 199 (disabilità totale). La sezione III, che valuta i sintomi motori, ha un punteggio che varia da 0 a 132. Oltre al-

la scala MDS-UPDRS, esistono altre scale di valutazione utilizzate nella PD, come la scala di Hoehn e Yahr e la scala di Schwab e England. La scala di Hoehn e Yahr valuta la gravità della malattia da 0 (nessuna malattia) a 5 (paziente costretto su sedia a rotelle o allettato senza assistenza).

1.1.6 Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomopatologico il morbo di Parkinson si manifesta attraverso inclusioni proteiche intraneuronali denominate corpi di Lewy, costituiti primariamente da aggregati patologici di alfa-sinucleina, una proteina sinaptica fisiologicamente presente nel sistema nervoso centrale. L'accumulo di queste inclusioni, sebbene non patognomonico del morbo di Parkinson essendo documentabile anche nella demenza a corpi di Lewy, rappresenta una caratteristica istopatologica fondamentale quando localizzato nella substantia nigra, in associazione alla perdita neuronale dopaminergica. L'assenza di corpi di Lewy nelle forme postencefalitiche, caratterizzate invece da grovigli neurofibrillari, e in alcune forme geneticamente determinate, sottolinea l'eterogeneità patogenetica della malattia. La progressione spazio-temporale della patologia, codificata nello staging di Braak, delinea sei stadi evolutivi caratterizzati da una diffusione ascendente delle alterazioni neuropatologiche. Gli stadi iniziali (1-2) coinvolgono il nucleo motore dorsale dei nervi glossofaringeo e vago e il nucleo olfattivo anteriore, precedendo frequentemente la sintomatologia motoria. Gli stadi intermedi (3-4) documentano il coinvolgimento della substantia nigra pars compacta, del prosencefalo basale e della mesocorteccia temporale, correlando con l'esordio clinico della malattia. Gli stadi terminali (5-6) evidenziano una progressione neocorticale diffusa. La patogenesi molecolare implica alterazioni del metabolismo dell'alfa-sinucleina, potenzialmente accelerate da disfunzioni delle proteine heat shock o dall'azione della dopamina. Il coinvolgimento della proteina parkin nella degradazione proteasomica evidenzia meccanismi neurodegenerativi potenzialmente indipendenti dalla formazione dei corpi di Lewy. L'alfa-sinucleina, proteina fisiologicamente localizzata nelle terminazioni presinaptiche neuronali, manifesta nella patogenesi del morbo di Parkinson un processo patologico caratterizzato da misfolding proteico e successiva aggregazione in oligomeri, protofibrille e fibrille, culminante nella formazione dei corpi di Lewy intraneuronali. Questi aggregati proteici, considerati hallmark istopatologico della malattia, evidenziano particolare neurotossicità nella forma protofibrillare, determinando disfunzione e successiva degenerazione neu-

ronale dopaminergica nigrostriatale. L'identificazione di mutazioni nel gene SNCA, codificante per l'alfa-sinucleina, nelle forme familiari di malattia, unitamente alla documentazione di fenotipi clinici particolarmente aggressivi in presenza di duplicazione o triplicazione genica, ha fornito evidenze significative del ruolo causale di questa proteina nella patogenesi della malattia. La documentata capacità di trasmissione transcellulare dell'alfa-sinucleina patologica costituisce il substrato molecolare della progressione anatomopatologica descritta nello staging di Braak. La disfunzione sinaptica correlata all'accumulo di alfa-sinucleina rappresenta un meccanismo patogenetico critico, modulato da fattori quali stress ossidativo, alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma e interazione con il metabolismo dopaminergico. Mutazioni nei geni parkin, PINK1 e DJ-1 influenzano il metabolismo dell'alfa-sinucleina attraverso alterazioni dei sistemi di degradazione proteica. L'alfa-sinucleina costituisce attualmente un promettente target terapeutico, con particolare interesse per lo sviluppo di anticorpi monoclonali specifici e inibitori dell'aggregazione proteica, finalizzati al rallentamento della progressione patologica.

1.1.7 Imaging

TC

La TC manifesta un'utilità clinica circoscritta nella valutazione diagnostica primaria del MP, assumendo rilevanza nell'esclusione di patologie strutturali mimiche quali lesioni espansive, idrocefalo o alterazioni vascolari, particolarmente in presenza di presentazioni cliniche atipiche o "red flags" suggestive di diagnosi alternative. Nel contesto della gestione terapeutica, la TC assume particolare rilevanza nella valutazione post-chirurgica della stimolazione cerebrale profonda (DBS), consentendo la verifica del corretto posizionamento degli elettrodi nel nucleo subtalamico (STN), tipicamente localizzati a 9mm dalla linea mediana, e l'identificazione di eventuali complicanze post-procedurali quali eventi emorragici, ischemici o fenomeni infiammatori transitori, questi ultimi caratterizzati da aree ipodense perilettriche a risoluzione graduale. L'utilità della metodica nel follow-up routinario post-DBS risulta secondaria. La sensibilità subottimale della TC nella diagnosi differenziale tra PD e sindromi parkinsoniane atipiche, incluse atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva, nonché nella distinzione dal tremore essenziale, ne limita significativamente l'applicazione clinica in questo contesto diagnostico.

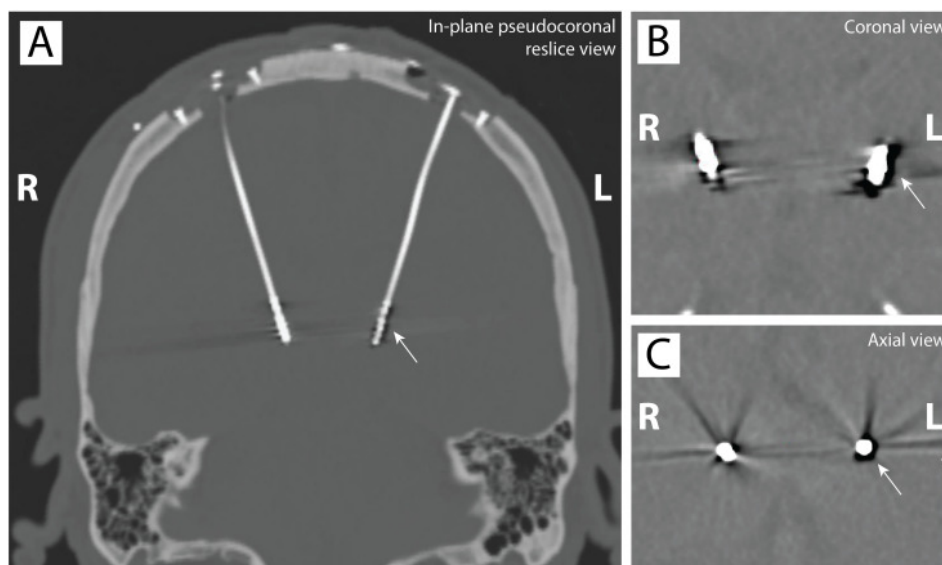


Figura 1.2. (A, B) TC della testa non a contrasto coronale (rifatta lungo il piano dell'elettrocattetero sinistro) e (C) assiale (rifatta ortogonalmente al piano dell'elettrocattetero sinistro) dopo l'impianto di stimolazione cerebrale profonda del nucleo intermedio ventrale che mostra una bolla d'aria che circonda l'elettrodo sinistro. Da Cureus. 2022 Jan 23;14(1):e21518. doi: 10.7759/cureus.21518

RM

La RM è frequentemente normale nelle sequenze convenzionali (T1, T2, FLAIR) nelle fasi iniziali di malattia. L'implementazione di sequenze susceptibility-weighted imaging (SWI) o T2*-weighted ad alta risoluzione consente la visualizzazione del nigrosoma-1, struttura caratterizzata dal patognomiconico "swallow tail sign", la cui perdita correla con la degenerazione dopaminergica nigrostriatale. L'accumulo patologico di ferro nella substantia nigra, quantificabile mediante sequenze SWI/T2* e incrementato del 50% rispetto ai controlli, costituisce un ulteriore marker diagnostico, complementato dall'imaging della neuromelanina mediante sequenze T1 con impulsi di trasferimento di magnetizzazione (MTC). Le sequenze di imaging con neuromelanina (NM) rappresentano una metodica di risonanza magnetica (RM) specificamente sviluppata per la visualizzazione della sostanza nigra (SN) e di altre strutture cerebrali contenenti neuromelanina, un pigmento caratteristico dei neuroni dopaminergici nigrali. Nella malattia di Parkinson (PD), queste sequenze rivestono un ruolo diagnostico cruciale, poiché consentono la visualizzazione diretta della SN, che appare fisiologicamente come un'area iperintensa nelle sequenze NM a causa dell'elevata concentrazione di neuromelanina. La degenerazione neuronale dopaminergica caratteristica della PD si manifesta attraverso una significativa riduzione del segnale NM e del volume della SN rispetto ai controlli sani. Di parti-

colare rilevanza diagnostica è il nigrosoma-1 (N1), una sottostruttura della SN che nelle scansioni ad alta risoluzione presenta una caratteristica iperintensità dorsolaterale, denominata "aspetto a coda di rondine", la cui attenuazione o scomparsa è altamente indicativa di PD. L'entità della riduzione del segnale NM mostra una correlazione diretta con la severità clinica della malattia, configurandosi come potenziale biomarker di progressione. Sul piano della diagnosi differenziale, le sequenze NM si dimostrano particolarmente utili nella distinzione tra PD e altri parkinsonismi, come l'atrofia multisistemica (MSA), attraverso pattern specifici di degenerazione neuronale e caratteristiche morfologiche distintive, tra cui il grado di atrofia putaminale. La valutazione dell'integrità del nigrosoma-1 emerge come elemento diagnostico differenziale di particolare specificità per la PD.

La diagnosi differenziale delle sindromi parkinsoniane atipiche beneficia significativamente dell'imaging RM. L'atrofia multisistemica (MSA) evidenzia caratteristica atrofia putaminale, pontica e cerebellare, con ipointensità putaminale T2/SWI e "hot cross bun sign" pontino. La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) manifesta atrofia mesencefalica con alterazione del rapporto mesencefalo-ponte, mentre la degenerazione corticobasale (CBD) presenta atrofia frontoparietale asimmetrica con iperintensità della sostanza bianca subcorticale. Metodiche avanzate quali Diffusion Tensor Imaging (DTI) e risonanza magnetica funzionale (fMRI)

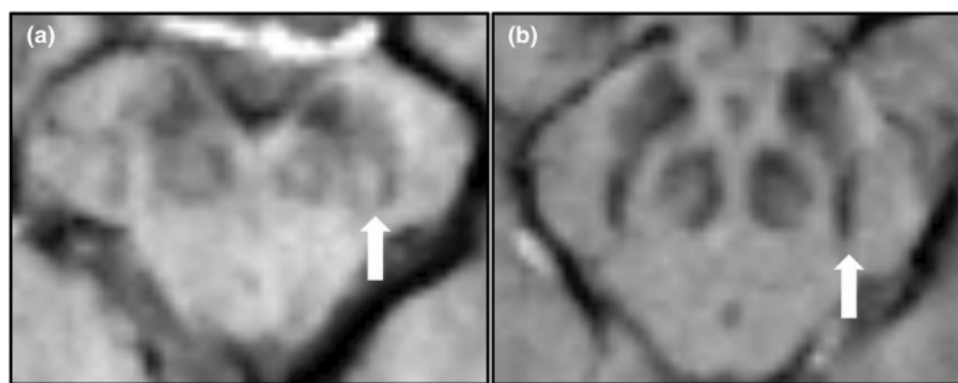


Figura 1.3. Esempi di segno della coda di rondine (STS) in un individuo malato (a) e di STS assente in un individuo sano (b). Sono mostrate sezioni assiali del mesencefalo mappate tramite imaging pesato con suscettibilità (SWI). Le frecce bianche indicano la diversa configurazione del Nigrosoma-1 (N1). Da Brain Behav. 2021 May 24;11(7):e02202. doi: 10.1002/brb3.2202

consentono la caratterizzazione delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca e delle modificazioni funzionali cerebrali, sebbene la sensibilità nell'identificazione della progressione patologica e nella valutazione della risposta terapeutica necessiti ulteriore validazione. Le limitazioni metodologiche includono variabilità interindividuale e sovrapposizione dei reperti radiologici nelle diverse sindromi parkinsoniane.

Imaging nucleare

La scintigrafia con ^{123}I -FP-CIT (DaTscan) evidenzia, mediante legame ai trasportatori dopaminergici presinaptici, la caratteristica riduzione dell'uptake striatale nei parkinsonismi presinaptici, manifestando elevata sensibilità e valore predittivo negativo nella diagnosi differenziale con condizioni non-dopaminergiche. La morfologia fisiologica "a virgola" dell'accumulo striatale presenta caratteristica degenerazione "a punto" nella MP, sebbene la metodica non consenta discriminazione tra diverse sindromi parkinsoniane presinaptiche. La tomografia ad emissione di positroni con ^{18}F -fluorodeossiglucosio (FDG-PET) documenta peculiari pattern metabolici, caratterizzati da ipermetabolismo pallido-putaminale posteriore e pontino associato a ipometabolismo fronto-parieto-occipitale nella MP, consentendo accurata differenziazione dalle sindromi parkinsoniane atipiche mediante identificazione di specifici pattern di compromissione metabolica regionale. La scintigrafia miocardica con meta-iodobenzilguanidina (MIBG) evidenzia la caratteristica denervazione simpatica cardiaca nella MP, costituendo criterio diagnostico supportivo nella distinzione da altri parkinsonismi neurodegenerativi.

Ecografia

L'ecografia transcranica documenta iperecogenicità della substantia nigra nel 90% dei pazienti con MP, rappresentando un potenziale marker di rischio per lo sviluppo della patologia, sebbene necessiti ulteriore validazione metodologica.

1.1.8 Trattamento e prognosi

1.1.9 Checklist di refertazione

- ☐ Escludi altre cause di parkinsonismo (es ictus)
- ☐ Controlla il segnale dei nigrosomi
- ☐ Controlla il trofismo delle strutture sottotenziali

1.1.10 Bibliografia

AMS

Atrofia Multi-Sistemica

Nota a margine
Nota a margine
colorata

1.2 Atrofia Multi-Sistemica

1.2.1 Definizione

L'atrofia multisistemica (AMS) è una malattia neurodegenerativa progressiva che si caratterizza per la degenerazione neuronale in diverse aree del sistema nervoso centrale. L'AMS è considerata una sinucleinopatia, una categoria di malattie neurodegenerative caratterizzate dall'accumulo anomalo di alfa-sinucleina

1.2.2 Eziologia

1.2.3 Epidemiologia

L'atrofia multisistemica rappresenta una patologia neurodegenerativa di rara incidenza, gli studi epidemiologici hanno documentato un'incidenza annuale di 0,6 casi per 100.000 persone-anno nella popolazione generale, con un incremento significativo a 3 casi per 100.000

persone-anno nella popolazione ultracinquantenne. La prevalenza della patologia si attesta tra 2 e 5 casi per 100.000 abitanti, evidenziando una frequenza approssimativamente decimale rispetto alla malattia di Parkinson. L'esordio clinico si colloca tipicamente tra i 54 e i 60 anni d'età, sebbene siano stati documentati casi di insorgenza precoce. Dal punto di vista demografico, la distribuzione della MSA presenta un pattern ubiquitario a livello globale, senza evidenti predilezioni etniche, razziali o di genere. L'eziologia della patologia risulta prevalentemente sporadica, con rare manifestazioni familiari documentate che suggeriscono una potenziale componente genetica in specifici casi.

1.2.4 Presentazione clinica

L'atrofia multisistemica presenta un quadro clinico eterogeneo caratterizzato dalla degenerazione progressiva di molteplici sistemi neurologici, manifestandosi attraverso una costellazione di sintomi autonomici, parkinsoniani, cerebellari e piramidali. La dicotomia fenotipica principale si articola nelle varianti MSA-P e MSA-C: la forma parkinsoniana (MSA-P) si caratterizza per bradicinesia, rigidità e tremore con risposta subottimale alla levodopa, mentre la variante cerebellare (MSA-C) manifesta prominente atassia, disturbi dell'equilibrio e disartria. La disfunzione autonoma, elemento patogenomico della patologia, si esprime attraverso ipotensione ortostatica, alterazioni vescico-sfinteriche, disturbi della sudorazione e disfunzione erettile nel sesso maschile. Il coinvolgimento piramidale si evidenzia mediante iperreflessia, segno di Babinski e spasticità. Il quadro clinico si arricchisce ulteriormente per la presenza di disturbi del sonno REM, stridor respiratorio - indicatore prognostico sfavorevole - camptocormia, antécollis, disfagia, disfonia, nistagmo e compromissione cognitiva di grado variabile. La progressione accelerata della patologia, confrontata con altre sindromi neurodegenerative, determina un rapido declino delle funzioni motorie, autonome e respiratorie. La complessità diagnostica deriva dalla sostanziale sovrapposizione sintomatologica con altre sinucleinopatie, particolarmente la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy. L'identificazione precoce dell'MSA richiede il riconoscimento di sintomi cardine, tra cui il parkinsonismo levodopa-resistente, l'atassia cerebellare, la disfunzione autonoma e i segni piramidali, supportati da neuroimaging e valutazione clinica sistematica per l'esclusione di condizioni fenotipicamente simili.

1.2.5 Approccio diagnostico

1.2.6 Anatomia patologica

1.2.7 Imaging

1.2.8 Trattamento e prognosi

1.2.9 Checklist di refertazione

1.2.10 Bibliografia

- ☐ Primo elemento

- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS)

1.3.1 Definizione

La sindrome tremorigena/atassica associata all'X fragile (FXTAS) è una malattia neurodegenerativa che si manifesta in età adulta.

1.3.2 Eziologia

La sindrome tremore/atassica associata all'X fragile (FXTAS) è causata da un'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 (fragile X mental retardation 1). Questa espansione, che rientra nel range di premutazione (da 55 a 200 ripetizioni CGG), è la principale causa della patologia. La premutazione si distingue dalla mutazione completa (>200 ripetizioni CGG), che è responsabile della sindrome dell'X fragile (FXS). L'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 porta a un aumento dei livelli di mRNA FMR1. Questo aumento dell'mRNA è ritenuto un fattore chiave nella patogenesi della FXTAS, in quanto l'accumulo di mRNA tossico interferisce con la normale funzione cellulare e causa neurodegenerazione. In particolare, l'mRNA FMR1 elevato è stato collegato alla formazione di inclusioni intranucleari che si trovano nei neuroni e negli astrociti di tutto il cervello, sono una caratteristica patologica distintiva della FXTAS e sono positivi all'ubiquitina all'immunostochimica. Le inclusioni contengono materiale granulofilamentoso, oltre a oltre 20 proteine e mRNA FMR1. La presenza di queste inclusioni contribuisce alla disfunzione cellulare e alla neurodegenerazione osservata nella FXTAS. Diversi altri meccanismi fisiopatologici sono stati identificati come fattori che contribuiscono all'eziologia della FXTAS, tra cui la disfunzione mitocondriale, l'accumulo di ferro in specifiche regioni del cervello come il putamen, il plesso coroideo e il nucleo dentato del cervelletto, il dismetabolismo del calcio, le anomalie vascolari che includono la malattia dei piccoli vasi cerebrali, micro sanguinamenti e spazi perivascolari allargati, e la tossicità dell'RNA causata dagli elevati livelli di mRNA FMR1. È importante notare che non tutti i portatori di premutazione sviluppano la FXTAS. La penetranza della FXTAS aumenta con l'età e la lunghezza della ripetizione CGG nel gene FMR1. Altri fattori, come il sesso (i maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine) e fattori genetici non ancora completamente identificati, possono anche influenzare il rischio di sviluppare la FXTAS. In sintesi, l'eziologia della FXTAS è legata all'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 che porta a livelli elevati di mRNA tossico, con conseguente neurodegenerazione e patologia vascolare.

1.3.3 Epidemiologia

La FXTAS presenta un quadro epidemiologico ben definito, caratterizzato dalla frequenza della premutazione del gene FMR1 nella popolazione generale, con una frequenza stimata di 1 donna su 209 e 1 uomo su 430 portatori della premutazione (55-200 ripetizioni CGG), con alcune fonti che riportano frequenze leggermente diverse di 1 su 250-300 femmine e 1 su 750-850 maschi. La prevalenza della premutazione risulta maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Per quanto riguarda l'incidenza della FXTAS, non tutti i portatori di premutazione sviluppano la sindrome. Nei maschi portatori, circa il 20-33% sviluppa la FXTAS, con una probabilità che aumenta significativamente con l'età: circa il 40% dopo i 50 anni, fino a raggiungere il 75% dopo i 70 anni. Le donne portatrici sono invece meno colpite, con una percentuale che varia tra l'8 e il 16%, e alcune fonti indicano una penetranza inferiore al 10% nelle donne oltre i 50 anni, con manifestazioni cliniche generalmente meno gravi rispetto agli uomini. L'età media di insorgenza dei sintomi si colloca intorno ai 60 anni, con la maggior parte dei casi che si manifesta nella settima decade di vita. La manifestazione può essere preceduta da sintomi iniziali spesso sottovalutati, come lievi disfunzioni cognitive. La maggiore protezione delle donne dalla malattia è attribuibile alla presenza di un cromosoma X normale che esprime il gene FMR1. Le donne che sviluppano la FXTAS tendono ad avere un'inattivazione del cromosoma X non casuale, con una maggiore frazione di cellule che esprimono una premutazione attiva. Nella popolazione generale, la prevalenza della premutazione è stimata in circa 1 su 813 maschi, con una prevalenza a vita per lo sviluppo di FXTAS tra i maschi di circa 1 su 8000, rendendo questa patologia comparabile ad altre malattie neurodegenerative come le atassie ereditarie. I principali fattori di rischio includono l'età avanzata e il numero elevato di ripetizioni CGG nella premutazione, mentre l'allele APOE ϵ 4 potrebbe rappresentare un fattore genetico predisponente allo sviluppo della sindrome.

1.3.4 Presentazione clinica

I sintomi motori della sindrome rappresentano il quadro clinico primario, con il tremore come manifestazione iniziale predominante. Tale tremore si caratterizza per la sua natura intenzionale, posturale o cinetica. La progressione della patologia comporta lo sviluppo di atassia cerebellare, manifestantesi attraverso compromissioni dell'equilibrio, della coordinazione e del pattern deambulatorio. Il quadro può includere manifestazioni parkinsoniane, quali bradicinesia e rigidità, seppur generalmente di entità contenuta. La sfera cognitiva presenta alterazioni significative, con deficit mnemonici, attentivi e delle funzioni esecutive. Il deterioramento cognitivo manifesta un decorso progressivo, potendo evolvere verso quadri di severità variabile, talora sovrapponibili a sindromi demenziali. Le alterazioni cognitive precoci tipicamente coinvolgono le capacità di pianificazione, organizzazione e decision-making. Il quadro sintomatologico si completa con manifestazioni neurologiche periferiche, quali parestesie e algie

agli arti, disfunzioni autonome caratterizzate da ipotensione postprandiale, e alterazioni neuropsichiatriche comprendenti depressione, ansia, irritabilità e labilità emotiva. Sono frequentemente riscontrabili disturbi del sonno, includenti insonnia e movimenti periodici degli arti inferiori. La presentazione clinica evidenzia una significativa eterogeneità fenotipica, con predominanza variabile di tremore, atassia, declino cognitivo, neuropatia o sintomatologia psichiatrica. La sequenza temporale di insorgenza sintomatologica presenta considerevole variabilità interindividuale. L'esordio insidioso e progressivo della sindrome, caratterizzato da sintomi inizialmente sfumati e aspecifici, può ostacolare la diagnosi precoce. La presenza di anamnesi familiare positiva per FXTAS o disturbi neurologici analoghi, particolarmente nella linea maschile, costituisce un elemento di rilevanza diagnostica significativa.

1.3.5 Approccio diagnostico

L'approccio diagnostico per la FXTAS si basa su una combinazione di valutazioni cliniche, esami radiologici e test genetici. L'obiettivo è identificare i segni caratteristici della malattia e distinguerla da altre patologie con sintomi simili. L'anamnesi deve porre particolare attenzione alla storia familiare di disturbi neurologici, tremore, atassia, problemi cognitivi o disturbi psichiatrici. La valutazione clinica neurologica deve verificare la presenza di tremore, osservando il tipo (intenzionale, posturale, cinetico) e la localizzazione. La presenza di un'eventuale atassia, valutando l'equilibrio, la coordinazione e l'andatura. Si utilizzano scale di valutazione standardizzate come la Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). La valutazione neurologica approfondita comprende l'identificazione di manifestazioni parkinsoniane, con particolare attenzione alla presenza di bradicinesia e rigidità, unitamente all'analisi delle alterazioni neurologiche periferiche evidenziate da modificazioni della sensibilità e dei riflessi osteotendinei. Il protocollo diagnostico include la valutazione della funzionalità autonoma, con focus specifico sui fenomeni di ipotensione ortostatica, mentre il profilo cognitivo viene esaminato mediante una batteria standardizzata di test neuropsicologici comprendente il Mini-Mental State Examination, la Frontal Assessment Battery per le funzioni esecutive, il Symbol Digit Modalities Test per la velocità di elaborazione dell'informazione e il Behavioral Dyscontrol Scale per l'attenzione e l'inibizione della risposta. L'assessment psichiatrico si concentra sulla rilevazione di manifestazioni depressive, ansiose e alterazioni comportamentali, mentre la disabilità fisica viene quantificata attraverso scale validate specifiche per la valutazione dell'impatto funzionale del tremore e dei deficit dell'equilibrio. L'analisi molecolare del gene FMR1 costituisce un elemento diagnostico imprescindibile per la conferma della FXTAS, mediante la determinazione quantitativa delle ripetizioni CGG nella regione promotrice. La metodologia diagnostica prevede l'identificazione della premutazione, caratterizzata da un'espansione compresa tra 55 e 200 ripetizioni CGG, attraverso l'impiego sinergico di tecniche di PCR e Southern blot, con particolare riferimento a protocolli

PCR ottimizzati per la rilevazione di espansioni a bassa abbondanza. Il medesimo approccio analitico consente la discriminazione dalle mutazioni complete del gene FMR1, definite da espansioni superiori a 200 ripetizioni CGG, associate alla sindrome dell'X fragile (FXS). La biopsia cutanea, eseguita con microscopia elettronica, può rivelare inclusioni intranucleari filamentose, un reperto che si riscontra anche nella malattia da inclusione intranucleare neuronale (NIID); per questo motivo è essenziale integrare il dato con il test genetico per il gene FMR1. Altri esami utili includono test neuropsicologici per valutare il declino cognitivo, una valutazione psichiatrica per rilevare sintomi come depressione e ansia, l'elettromiografia (EMG) per identificare la presenza di neuropatia periferica e una valutazione del sonno per indagare problematiche come i movimenti periodici delle gambe.

Criteri diagnostici

La diagnosi di FXTAS si basa sulla presenza di specifici criteri clinici e radiologici, in combinazione con la dimostrazione della premutazione del gene FMR1.

FXTAS probabile	presenza di due criteri clinici maggiori, oppure un criterio clinico maggiore e uno minore (parkinsonismo o deficit cognitivo), oppure un criterio clinico minore e un criterio radiologico maggiore
FXTAS possibile	presenza di un criterio clinico maggiore e un criterio radiologico minore (lesioni della sostanza bianca cerebrale o atrofia cerebrale)

È fondamentale considerare che i sintomi della FXTAS possono sovrapporsi con quelli di altre malattie neurodegenerative, come la malattia di Parkinson, l'atrofia multisistemica (MSA) e le atassie spinocerebellari. Pertanto, è necessario eseguire un'attenta diagnosi differenziale. Inoltre, in caso di sospetto di FXTAS, è importante fornire consulenza genetica al paziente e alla famiglia.

1.3.6 Anatomia patologica

1.3.7 Imaging

RM

Il segno RM più frequente nei pazienti con FXTAS è l'iperintensità della sostanza bianca nel peduncolo cerebellare medio (MCP), noto come segno del peduncolo cerebellare medio (MCP sign), rappresenta un criterio diagnostico rilevante, anche se non sempre presente, essendo osservato nel 60% dei maschi affetti. Altri reperti includono iperintensità della sostanza bianca nel cervelletto e nel tronco encefalico, iperintensità dello splenium del corpo calloso (CCS) come criterio diagnostico mag-

giore aggiuntivo, lesioni della sostanza bianca in aree periventricolari, subcorticali, pontine e insulari, atrofia cerebrale e cerebellare, e atrofia della sostanza grigia subcorticale, che coinvolge il talamo, il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido. Altri segni radiologici includono un aumento degli spazi perivascolari, soprattutto nei gangli della base, micro sanguinamenti cerebrali più frequenti nei pazienti con FXTAS e segnali iperintensi visibili sulla *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) lungo la giunzione corticomidollare. Inoltre, la quantificazione delle immagini MRI consente di misurare i volumi cerebrali e le lesioni della sostanza bianca. In alcuni casi selezionati, l'utilizzo del Magnetic Resonance Parkinson Index (MRPI) può aiutare a distinguere la FXTAS da altre malattie neurodegenerative. *Specificità peduncolo cerebellare medio

1.3.8 Trattamento e prognosi

1.3.9 Checklist di refertazione

1.3.10 Bibliografia

Ultima modifica: 2025/01/21

- ☐ Primo elemento
- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

Nota a margine

Nota a margine colorata

1.4 Patologia

1.4.1 Definizione

1.4.2 Eziologia

1.4.3 Epidemiologia

1.4.4 Presentazione clinica

1.4.5 Approccio diagnostico

1.4.6 Anatomia patologica

1.4.7 Imaging

1.4.8 Trattamento e prognosi

1.4.9 Checklist di refertazione

1.4.10 Bibliografia

- ☐ Primo elemento
- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

Nota a margine

Nota a margine colorata

Neuroradiologia Pediatrica

Patologia cerebro-vascolare

Contents

2.1 Danno ipossico-ischemico	17
2.1.1 Definizione	17
2.1.2 Eziologia	17
2.1.3 Epidemiologia	17
2.1.4 Presentazione clinica . . .	18
2.1.5 Approccio diagnostico . .	18
2.1.6 Anatomia patologica . . .	18
2.1.7 Imaging	18
2.1.8 Trattamento e prognosi .	22
2.1.9 Checklist di refertazione .	23
2.1.10 Bibliografia	23

Lista abbreviazioni

2.1 Danno ipossico-ischemico

2.1.1 Definizione

Il danno ipossico-ischemico pediatrico si riferisce a una combinazione di lesioni ipossiche e ipoperfusione al cervello fetale o neonatale. Questa condizione è una delle cause più comuni di paralisi cerebrale e altri gravi deficit neurologici nei bambini, con un'incidenza di 2-9 su 1000 nati vivi.

2.1.2 Eziologia

L'ipossia-ischemia, una delle principali cause di encefalopatia neonatale, si verifica quando il flusso sanguigno al cervello è ridotto (ischemia) e l'ossigenazione del sangue è compromessa (ipossiemia). Questa condizione può portare a gravi conseguenze neurologiche e persino alla morte.

Le cause alla base del danno ipossico-ischemico sono varie, e possono essere raggruppate in base al momento in cui si verificano:

- **Fattori antepartum:** includono condizioni materne come ipotensione, trattamenti per l'infertilità, gravidanze multiple, infezioni prenatali e malattie della tiroide.
- **Fattori intrapartum:** si riferiscono a complicazioni durante il travaglio, come parto con forcipe, estrazione podalica, prolasso del cordone ombelicale, distacco della placenta, cordone ombelicale stretto attorno al collo e febbre materna.

- **Fattori postpartum:** comprendono complicanze che si manifestano dopo la nascita, come distress respiratorio grave, sepsi o shock.

Indipendentemente dalla causa specifica, i processi fisiopatologici sottostanti al danno ipossico-ischemico sono simili e includono una cascata di eventi:

- **Riduzione del flusso sanguigno cerebrale (ischemia):** porta a un passaggio dal metabolismo aerobico a quello anaerobico, causando una rapida deplezione di ATP e un accumulo di lattato nelle cellule.
- **Rilascio di neurotrasmettitori eccitatori:** come il glutammato, che attiva i recettori NMDA, provocando un afflusso di calcio nei neuroni postsinaptici.
- **Formazione di radicali liberi:** che danneggiano i costituenti cellulari, come i mitocondri, peggiorando la produzione di ATP e portando alla morte cellulare.
- **Edema citotossico:** causato dallo stress osmotico, con conseguente redistribuzione dell'acqua dallo spazio extracellulare a quello intracellulare.

Inoltre, è importante considerare che la maturità del cervello neonatale al momento dell'insulto influisce sul tipo e sulla gravità del danno. Nei neonati pretermine, l'ipoperfusione porta a lesioni della sostanza bianca periventricolare, mentre nei neonati a termine, le lesioni si verificano principalmente nella sostanza bianca subcorticale e nella corteccia parasagittale. In caso di ipoperfusione grave, le aree vulnerabili includono il talamo e il tronco encefalico nei neonati pretermine e il talamo laterale, il putamen posteriore, l'ippocampo, il tronco encefalico e la corteccia sensomotoria nei neonati a termine.

2.1.3 Epidemiologia

L'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) è una delle principali cause di morbidità e mortalità neonatale, nonché di disabilità neurologiche a lungo termine.

Epidemiologia:

- L'HIE colpisce dall'1 al 6 ogni 1000 nati vivi. In particolare, nei paesi sviluppati, si stima un'incidenza di 1-3 casi ogni 1.000 nati vivi.

- Nei neonati a termine, l'HIE è responsabile del 15-20% della mortalità neonatale.
- Nei neonati pretermine nati prima della 32esima settimana di gestazione, la mortalità può arrivare fino al 50%.
- Circa il 50% dei casi di paralisi cerebrale sono osservati in neonati prematuri.
- Nonostante un calo di mortalità perinatale e materna, l'incidenza di paralisi cerebrale non è cambiata negli ultimi 40 anni.
- Tra il 15% e il 20% dei neonati che soffrono di HII muoiono nel periodo neonatale e un ulteriore 25% sviluppa deficit neurologici permanenti.

2.1.4 Presentazione clinica

La presentazione clinica del danno ipossico-ischemico (HII) nei neonati può variare a seconda della gravità e della durata dell'insulto, nonché dell'età gestazionale del neonato al momento dell'evento. I segni e i sintomi possono essere aspecifici nelle prime ore di vita e tendono a evolvere nel corso dei giorni.

Ecco alcuni aspetti chiave della presentazione clinica:

- **Anamnesi perinatale:** Spesso si riscontra un evento stressante perinatale noto, come un parto complicato o difficile, che porta a sospettare un HII. I neonati possono nascere con grave acidemia metabolica o mista, che si manifesta con un basso pH nel sangue del cordone ombelicale (<7), bassi punteggi di Apgar (<3) a 0 e 5 minuti dopo la nascita.
- **Segni neurologici:**
 - **Depressione della coscienza:** I neonati possono mostrare un livello di coscienza depresso.
 - **Ipotonia:** È frequente la presenza di ipotonia, soprattutto in caso di lesione delle regioni corticali.
 - **Alterazioni del tono muscolare:** I neonati possono presentare ipotonia o ipertonia.
 - **Riflessi vivaci:** In alcuni casi si possono osservare riflessi vivaci.
 - **Convulsioni:** Le convulsioni sono comuni, verificandosi nel 50-70% dei neonati asfittici e generalmente iniziano entro le prime 24 ore.
 - **Apnea e respiro periodico:** Nei primi giorni dopo un grave insulto, i neona-

ti possono presentare respiro periodico con apnea.

- **Alterazioni dello stato di vigilanza:** Si possono osservare ipereccitabilità o prolungata veglia.

- **Anomalie autonome:** I neonati possono mostrare segni di disfunzione autonoma, come bradicardia o tachicardia.
- **Altri sintomi:** I neonati possono manifestare alterazioni metaboliche come ipoglicemia, ipocalcemia e squilibri idro-elettrolitici. Possono inoltre verificarsi alterazioni renali, cardiache, polmonari e intestinali.
- **Esami elettrofisiologici:** L'elettroencefalogramma (EEG) può risultare anormale. Un EEG anormale può essere utile per prevedere l'esito clinico, inclusa la probabilità di morte e gravi sequele neurologiche a lungo termine.
- **Variazioni temporali:** I sintomi possono comparire dopo un periodo iniziale in cui il neonato sembra relativamente normale.

È importante sottolineare che:

- La gravità della presentazione clinica è correlata all'estensione e alla gravità del danno cerebrale.
- L'ipotermia terapeutica, iniziata entro 6 ore dall'asfissia perinatale, può ridurre significativamente la mortalità e la morbidità, diminuendo l'incidenza di disabilità, paralisi cerebrale e ritardi dello sviluppo.

In sintesi, la presentazione clinica dell'HII può essere complessa e variabile. I neonati con sospetta HII richiedono un'attenta valutazione clinica e, spesso, esami di neuroimaging per confermare la diagnosi e determinarne la gravità.

2.1.5 Approccio diagnostico

2.1.6 Anatomia patologica

2.1.7 Imaging

TC

L'imaging tramite tomografia computerizzata (TC) ha un ruolo limitato nella valutazione dell'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) neonatale, soprattutto se confrontato con l'ecografia (US) e la risonanza magnetica (RM). **Limiti nella visualizzazione del danno da HIE:** La TC è generalmente considerata **poco sensibile** nella valutazione dell'HIE neonatale. In particolare, la TC ha diverse limitazioni:

- **Difficoltà nel rilevare danni alla sostanza bianca:** La TC ha una bassa sensibilità nella rilevazione del danno alla sostanza bianca e della necrosi neuronale, che sono caratteristiche dell'HIE. La normale bassa attenuazione della sostanza bianca neonatale, dovuta all'elevato contenuto d'acqua, può mascherare l'edema o altri segni precoci di danno.
- **Difficoltà nel rilevare lesioni sottili:** La TC può non evidenziare lesioni sottili, come quelle che si manifestano nella fase acuta o subacuta dell'HIE.
- **Esposizione a radiazioni ionizzanti:** La TC espone il neonato a radiazioni ionizzanti, cosa che non avviene con l'ecografia o la RM. Questo è un fattore importante, specialmente nei neonati che sono più vulnerabili agli effetti delle radiazioni.

RM

I pattern di danno ipossico-ischemico (HII) nel cervello neonatale variano significativamente a seconda dell'età gestazionale e della maturazione cerebrale al momento dell'insulto. La maturità del cervello influenza la sua vulnerabilità alle lesioni, determinando quali aree saranno maggiormente colpite. In generale, l'HII non colpisce tutte le aree cerebrali uniformemente, ma mostra una "vulnerabilità selettiva", con alcune regioni più suscettibili al danno rispetto ad altre. I pattern di danno possono essere suddivisi in base all'età gestazionale del neonato:

Neonati pretermine (meno di 36 settimane di gestazione):

- **Ipoperfusione lieve-moderata:** il danno si manifesta principalmente nella sostanza bianca periventricolare (PVL). Ciò è dovuto alla vascolarizzazione ventricolopeta del cervello immaturo, in cui i vasi sanguigni penetrano dalla superficie del cervello verso le regioni periventricolari. La PVL può evolvere con un quadro di necrosi, cavitazione e sviluppo di cisti, che con il tempo possono collassare con conseguente gliosi e riduzione del volume della sostanza bianca. La PVL si osserva più frequentemente in prossimità dei trigoni dei ventricoli laterali e dei forami di Monro.
- **Ipoperfusione grave:** le lesioni coinvolgono principalmente le strutture della sostanza grigia profonda, come il talamo e il tronco encefalico. In particolare, il talamo, il verme anteriore del cervelletto e il tronco encefalico dorsale sono le aree più frequentemente colpite. È stato osservato che, nei neonati nati prima delle 32 settimane, il coinvolgimento dei gangli basali è meno grave rispetto al talamo. I gangli basali tendono a cavitare e ridursi senza cicatrizzazione. In questi

casi si possono osservare anche emorragie della matrice germinale.

Neonati a termine (36 settimane di gestazione o più):

- **Ipoperfusione lieve-moderata:** si osserva un pattern di danno "periferico" o "a spartiacque" (watershed). Le lesioni interessano principalmente la corteccia cerebrale e la sostanza bianca sottocorticale nelle zone di confine tra i territori vascolari delle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore. Queste zone sono più vulnerabili a causa della ridistribuzione del flusso sanguigno a favore delle aree metabolicamente più attive.
- **Ipoperfusione grave:** il pattern di danno è definito "dei gangli basali-talamo". Questo tipo di danno è associato ad eventi ipossici o ischemici più gravi e di breve durata. Le aree più colpite sono il talamo laterale, il putamen posteriore, l'ippocampo, i tratti cortico-spinali e la corteccia sensomotrice. Inoltre, si può osservare una perdita del normale segnale iperintenso nella branca posteriore della capsula interna sulle immagini T1-pesate (segno della branca posteriore assente).

Fattori che influenzano il pattern di danno:

- **Maturità cerebrale:** La maturità del cervello al momento dell'insulto è uno dei principali fattori che determinano il pattern di danno. Il cervello pretermine è più vulnerabile alla PVL a causa della predominanza di pre-oligodendrociti, mentre il cervello a termine è più suscettibile al danno corticale e sottocorticale. Le aree con maggiore mielinizzazione e attività metabolica tendono ad essere più vulnerabili al danno.
- **Gravità dell'insulto:** episodi di ipossia-ischemia grave tendono a causare modelli di lesione più diffusi, con coinvolgimento delle strutture della sostanza grigia profonda. In particolare, nei neonati pretermine, un insulto grave può coinvolgere il talamo, il tronco cerebrale e il cervelletto, mentre nei neonati a termine un insulto severo coinvolge il talamo laterale, il putamen posteriore, l'ippocampo e la corteccia sensomotrice. Insulti meno severi interessano maggiormente la sostanza bianca periventricolare nei pretermine e le aree di spartiacque nei neonati a termine.
- **Durata dell'insulto:** insulti di breve durata spesso non causano danni cerebrali, mentre eventi prolungati portano a lesioni più estese.

Inoltre, i modelli di lesione possono essere influenzati dai meccanismi di ridistribuzione del flusso ematico cerebrale. In caso di ipossia, il flusso sanguigno viene reindirizzato verso le aree più vitali e metabolicamente

attive come il tronco cerebrale e il talamo, a scapito di altre aree.

Le lesioni in HII possono evolvere nel tempo. Nella fase acuta, le lesioni possono essere caratterizzate da edema e restrizione della diffusione all'imaging DWI. Con il passare del tempo, può verificarsi un danno cellulare, con gliosi, atrofia e deposizione di minerali.

Gli infarti venosi periventricolari sono secondari alla trombosi delle vene midollari che drenano il parenchima cerebrale periventricolare e sono solitamente identificati come lesioni triangolari unilaterali con emorragia interna sulle immagini coronali. I neonati prematuri con infarti venosi periventricolari che coinvolgono la regione peritrigonale con associata assenza di mielinizzazione negli arti posteriori della capsula interna hanno una maggiore probabilità di sviluppare emiplegia congenita.

SWI e T2*GE sono particolarmente utili nell'imaging del cervello neonatale per identificare microemorragie e per migliorare la valutazione del danno ipossico-ischemico (HII).

- **Microemorragie:** Le sequenze SWI sono in grado di identificare **microemorragie** sia nella sostanza grigia che nella sostanza bianca. Queste emorragie possono non essere evidenti con le sequenze RM convenzionali e possono fornire informazioni importanti sulla tempistica e sull'estensione del danno.
- **Emorragie della matrice germinale:** Sia le sequenze GRE che le SWI possono evidenziare **emorragie della matrice germinale**, che sono più frequenti nei neonati pretermine. Le SWI possono essere superiori nel rilevare la componente emorragica di tali lesioni. L'emorragia della matrice germinale può essere associata a emorragie intraventricolari e può complicare ulteriormente il decorso clinico del neonato.
- **Trombosi venosa:** Le sequenze GRE e SWI possono essere utili nell'identificare la **trombosi venosa durale**, condizione che può associarsi a ischemia e danno cerebrale. La trombosi venosa si manifesta tipicamente con assenza di flusso nei seni venosi e, a volte, con emorragie correlate.
- **Depositi di emosiderina:** In caso di emorragie pregresse, le sequenze GRE e SWI possono evidenziare la presenza di **depositi di emosiderina**, un prodotto di degradazione dell'emoglobina, che può persistere a lungo dopo l'evento emorragico. I depositi di emosiderina possono essere utili per datare l'evento emorragico.
- **Coinvolgimento cerebellare:** Le sequenze SWI sono utili nell'identificare il coinvolgimento cerebellare, che è un reperto che può essere presente in casi di emorragia della matrice germinativa.

Le sequenze GRE e SWI sono più sensibili nel rilevare emorragie rispetto alle sequenze T1 e T2 convenzionali perché sono in grado di evidenziare anche piccole quantità di prodotti ematici. Le emorragie appaiono come aree di ipointensità nelle immagini GRE e SWI.

La spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) è una tecnica di imaging avanzata che fornisce informazioni sul metabolismo cerebrale e può essere uno strumento prezioso nella valutazione del danno ipossico-ischemico (HII). A differenza della risonanza magnetica (RM) convenzionale che si concentra sulle immagini strutturali, la MRS analizza i livelli di determinati metaboliti nel tessuto cerebrale, offrendo indicazioni sulla funzione cellulare e sul danno metabolico.

- **Rilevamento precoce del danno:** La MRS è particolarmente utile nelle prime 24 ore dopo un evento ipossico-ischemico, quando le tecniche di imaging convenzionali possono non mostrare anomalie significative. La MRS può rivelare cambiamenti metabolici, come l'aumento del lattato, anche quando l'imaging strutturale è normale.
- **Valutazione della gravità del danno:** La MRS può essere più sensibile rispetto alla RM convenzionale nel valutare la gravità del danno cerebrale nelle prime ore dopo l'insulto. L'entità delle alterazioni metaboliche riscontrate con la MRS può essere correlata alla severità della lesione.
- **Misurazione del lattato:** La MRS è in grado di rilevare l'aumento del lattato (Lac) nelle aree cerebrali colpite. Il lattato è un indicatore di metabolismo anaerobico, che si verifica quando il tessuto cerebrale non riceve sufficiente ossigeno. Un picco di lattato a 1,3 ppm (a 1,5 T) è un reperto tipico in caso di lesione ipossica-ischemica acuta.
- **Identificazione di altri metaboliti:** La MRS può identificare anche altri metaboliti che cambiano a seguito di danno ipossico-ischemico come glutammina-glutammato, e può mostrare una diminuzione di N-acetil-aspartato (NAA), un marker di integrità neuronale. In alcuni casi si possono identificare alterazioni specifiche di alcuni disturbi metabolici. Per esempio, un picco a 0,9 ppm è tipico della malattia delle urine a sciroppo d'acero, e un picco di glicina a 3,56 ppm può essere presente nell'iperglicinemia non chetotica.
- **Valutazione prognostica:** Le alterazioni metaboliche rilevate con la MRS, come l'aumento del lattato e la diminuzione del NAA, sono state correlate con gli esiti neuroevolutivi nei neonati con HII. La combinazione di MRS e di altri esami di imaging può essere utile per predire il decorso neurologico a breve termine.

- **Distinzione tra lesioni ipossiche e metaboliche:** La MRS può essere utile nella diagnosi differenziale, ad esempio tra HIE e patologie metaboliche, permettendo di identificare pattern metabolici specifici di alcune malattie. In caso di sospetti disturbi metabolici, una sequenza MRS appropriata (ad esempio, con un tempo di eco breve, TE 30-35ms) può consentire l'identificazione di specifici picchi di metaboliti caratteristici di tale disturbo.
- **Limitazioni:**
 - La MRS richiede più tempo rispetto all'imaging RM convenzionale.
 - La MRS può studiare solo regioni di interesse specifiche.
 - Le alterazioni dei metaboliti possono evolvere rapidamente, per questo sono consigliabili studi ripetuti nel tempo.
 - L'interpretazione dei risultati può essere influenzata dall'ipotermia terapeutica, che attualmente rappresenta il trattamento di elezione per questa patologia.

Ecografia

L'ecografia transcranica (US) è uno strumento di screening potente e ampiamente disponibile per la valutazione dei neonati con sospetta encefalopatia ipossico-ischemica (HIE). Nonostante la risonanza magnetica (RM) sia considerata il "gold standard" per l'imaging cerebrale neonatale, l'US ha diversi vantaggi che la rendono utile nella pratica clinica.

- **Screening e diagnosi precoce:** L'ecografia è una tecnica **economica, portatile e facilmente accessibile**, che può essere eseguita al letto del paziente senza la necessità di sedazione. Questo la rende particolarmente utile per lo screening iniziale e la valutazione precoce dei neonati a rischio di HIE, soprattutto nei centri non accademici e nei paesi a basso reddito, o quando il paziente è troppo instabile per essere trasferito per una RM. L'US può identificare precocemente **segni di danno cerebrale** nei neonati con HIE, consentendo di iniziare tempestivamente le cure necessarie.
- **Valutazione del pattern e dell'estensione del danno:** L'US può contribuire a determinare il **pattern, il timing e l'estensione del danno** in caso di HIE. Questo è fondamentale per le implicazioni terapeutiche e per la previsione degli esiti neuroevolutivi. L'US può distinguere tra di-

versi tipi di lesioni, come l'**emorragia intraventricolare**, la **leucomalacia periventricolare** (PVL) e l'**infarto cerebrale**.

- **Monitoraggio nel tempo:** L'US può essere ripetuta nel tempo per definire l'**evoluzione delle lesioni** e per monitorare la risposta al trattamento. Studi ecografici seriali consentono di valutare la progressione o la regressione delle lesioni, così come la comparsa di eventuali complicanze come idrocefalo.
- **Valutazione dell'integrità vascolare:** L'ecografia Doppler può essere utilizzata per valutare le **dinamiche vascolari cerebrali** e l'**integrità dell'autoregolazione cerebrale**, tramite il calcolo dell'indice di resistenza (RI). Un RI anormale (inferiore o uguale a 0.55) nelle prime 72 ore di vita è associato a una prognosi sfavorevole (morte o disabilità grave). L'indice resistivo diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale e deve essere correlato all'età gestazionale per ottenere risultati accurati. Tuttavia, il valore predittivo di un RI basso diminuisce durante l'ipotermia terapeutica e ritorna una volta che il neonato viene riscaldato.
- **Identificazione di lesioni specifiche:**
 - L'US può rilevare **aree di iperecogenicità** nella sostanza bianca periventricolare in caso di PVL. Nelle fasi iniziali della PVL (2-10 giorni di vita), si osserva una maggiore ecogenicità della sostanza bianca periventricolare, successivamente si possono formare delle cisti. Può essere presente edema cerebrale e aspetto assottigliato dei ventricoli laterali.
 - In caso di danno corticale, l'US può rivelare **regioni iperecogene a forma di cuneo** nelle zone di confine.
 - L'US può essere utilizzata anche per lo screening di **emorragie intracraniche**.
- **Limiti dell'ecografia:** Nonostante i suoi vantaggi, l'US presenta dei limiti rispetto alla RM. In particolare, **l'US ha una sensibilità inferiore rispetto alla RM** per la rilevazione di lesioni sottili, come le lesioni della sostanza bianca nel caso di danno ipossico-ischemico lieve o moderato e **non è in grado di visualizzare le strutture cerebrali con la stessa chiarezza** della RM. La RM è più accurata nell'individuazione di lesioni corticali e nel distinguere tra diversi pattern di danno.

2.1.8 Trattamento e prognosi

Leucomalacia periventricolare

La leucomalacia periventricolare (PVL) è una lesione della sostanza bianca cerebrale che si verifica comunemente nei neonati pretermine, ma può essere osservata anche nei neonati a termine. La patogenesi della PVL è complessa e multifattoriale, e coinvolge sia l'ischemia che la vulnerabilità delle cellule oligodendrogliali.

- **Vulnerabilità degli oligodendrociti:** La PVL è causata dalla **vulnerabilità selettiva** delle cellule della linea degli oligodendrociti a lesioni ipossiche-ischemiche. In particolare, i **pre-oligodendrociti**, precursori degli oligodendrociti maturi, sono particolarmente suscettibili ai danni da stress ossidativo e da eccitotossicità causati dall'ipossia. Questo è significativo perché, prima dell'inizio della mielinizzazione, la sostanza bianca è popolata principalmente da questi precursori. La PVL si manifesta più frequentemente nelle aree adiacenti ai trigoni dei ventricoli laterali e ai forami di Monro.
- **Ischemia:** In passato si credeva che la PVL fosse causata principalmente da **ischemia nelle zone di confine** della sostanza bianca periventricolare, in particolare nelle zone dove la vascolarizzazione è limitata. Si ipotizzava che la sostanza bianca nel cervello fetale immaturo fosse rifornita da arterie che penetravano dall'esterno verso i ventricoli, rendendo la sostanza bianca profonda più vulnerabile a diminuzioni della perfusione. Questa teoria è stata messa in discussione, tuttavia studi anatomici hanno evidenziato una bassa vascolarizzazione della sostanza bianca cerebrale fino a 32 settimane di gestazione, suggerendo un ruolo dell'ipovascolarizzazione nello sviluppo della PVL.
- **Eventi ipossico-ischemici:** Gli eventi ipossico-ischemici portano a una serie di eventi a cascata che contribuiscono allo sviluppo della PVL. Questi eventi causano un **danno alle cellule endoteliali** dei capillari della matrice germinativa, con conseguente perdita dell'integrità capillare. La riperfusione cerebrale successiva all'evento ipossico-ischemico può portare a **emorragie**, che possono essere rilevate con l'ecografia o la RM.
- **Inflammatione:** L'infezione o l'infiammazione possono peggiorare la PVL. Il rilascio di **citochine infiammatorie** può disturbare l'autoregolazione vascolare cerebrale, aumentando la suscettibilità al danno ipossico-ischemico.

Evoluzione della PVL:

- **Fase iniziale:** Inizialmente, si osserva **necro-**

si, con aree di aumentata ecogenicità all'ecografia nelle regioni periventricolari entro le prime 48 ore.

- **Fase di normalizzazione:** Segue un periodo transitorio di relativa normalizzazione, generalmente dalla seconda alla quarta settimana di vita.
- **Formazione di cisti:** Successivamente, si sviluppano **cisti periventricolari** tra le 3 e le 6 settimane di vita. Queste cisti possono evolvere in pori encefalici.
- **Fase tardiva:** Con il tempo, le cisti si riducono e si sviluppa **gliosi**, con una significativa riduzione del volume della sostanza bianca nelle regioni periventricolari. La sostanza bianca periventricolare assume un aspetto iperintenso in T2 nelle immagini RM, e le pareti dei ventricoli possono apparire irregolari.
- **Stadio finale:** La fase finale della PVL è caratterizzata da **ventricolomegalia** con dilatazione dei trigoni, e un contorno irregolare dei ventricoli, con la perdita di volume della sostanza bianca periventricolare. Può esserci assottigliamento del corpo calloso, in particolare nella porzione posteriore e nello splenio.

Reperti di imaging:

- **Ecografia:** L'ecografia può rilevare inizialmente un'aumentata ecogenicità periventricolare, seguita dalla comparsa di cisti.
- **RM:** La RM consente una migliore visualizzazione delle anomalie della sostanza bianca periventricolare rispetto all'ecografia, specialmente quando ci sono aree non cistiche. La RM può evidenziare focolai di ipersignal T1, circondate da zone di ipersignal T2, che rappresentano l'astroglisi reattiva e possibili depositi di mineralizzazione. La diffusione e la spettroscopia RM possono aiutare nella valutazione della lesione.
- **TC:** La TC non è utile nelle prime fasi della PVL, ma può essere utile per confermare i reperti di PVL allo stadio finale, come la riduzione di volume della sostanza bianca e la ventricolomegalia.

La gravità della PVL e l'estensione delle lesioni sono associate a un aumentato rischio di deficit neurologici a lungo termine, come la paralisi cerebrale. I deficit più comuni sono quelli motori e visivi, a causa del coinvolgimento delle vie motorie e visive che attraversano le regioni più colpite della sostanza bianca.

2.1.9 Checklist di refertazione**2.1.10 Bibliografia**

- ☐ Primo elemento
- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

Nota a margine
Nota a margine
colorata

Appendici

There once was a very smart but sadly blind duck. When it was still a small duckling it was renowned for its good vision. But sadly as the duck grew older it caught a sickness which caused its eyesight to worsen. It became so bad, that the duck couldn't read the notes it once took containing much of inline math just like its favoured equation: $d = u_c \cdot k$. Only displayed equations remained legible so it could still read

$$d = ra^k e.$$

That annoyed the smart duck, as it wasn't able to do its research any longer. It called for its underduckling and said: "Go, find me the best eye ducktor there is. He shall heal me from my disease!"

Bibliografia

