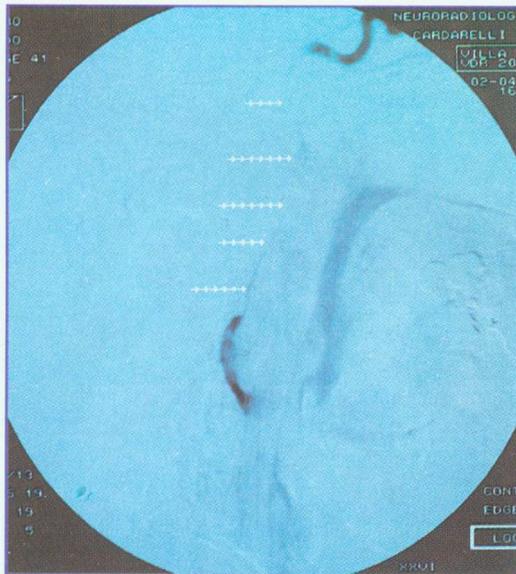


Azienda Ospedaliera “A. Cardarelli” di Napoli Dipartimento di Neuroscienze

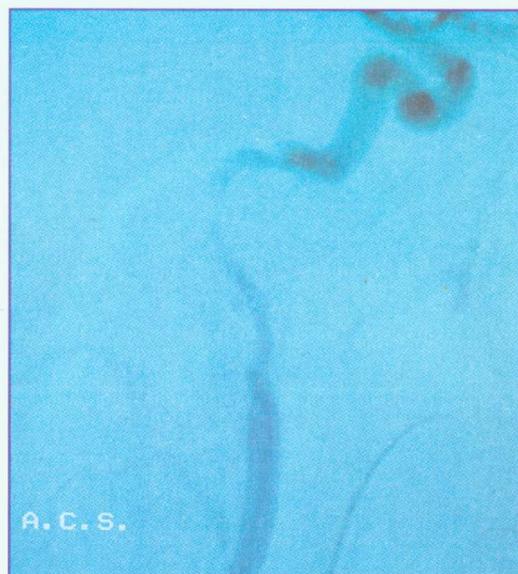
La Capillary Leak Syndrome: clinica e patogenesi postinfettiva e del puerperio.

E' stato un lavoro scientifico alla fine degli anni '90 (J.Immunol 161:3077-3086,1988) a dare una grossa svolta all'approfondimento della patologia da permeazione capillare (CLS) da noi da qualche decennio già in studio quale complicanza di infezioni o vaccinazioni ma **osservata anche durante il puerperio**. Nell'esperimento di questo lavoro topi privati del gene della perforina e dell'apoptosi non sviluppavano la Capillary Leak Syndrome(CLS). Non avevano cioè la permeazione capillare presente invece nei topi di controllo.

Le principali configurazioni cliniche della permeazione capillare postinfettiva e non sono sostanzialmente, **le vasculiti**, qualora l'edema da capillarite dei vasa vasorum “disseca” la parete vasale e, come vediamo sotto, la occlude o le **capillariti**



Aprile '98 - Occlusione completa carotide dx



Aprile '98 - Occlusione quasi completa carotide sn



Luglio '98 - Entrambe le carotidi completamente pervie



quando l'edema che in effetti è una vera e propria infiammazione asettica avviene invece nell'intimo contesto di un parenchima tessutale. Sotto lo vediamo, fisiopatologico, nell'encefalo. Fisiologico è invece nella **puerpera** allorché, come vedremo più avanti, è causa del distacco placentare per necrosi capillaritica.-

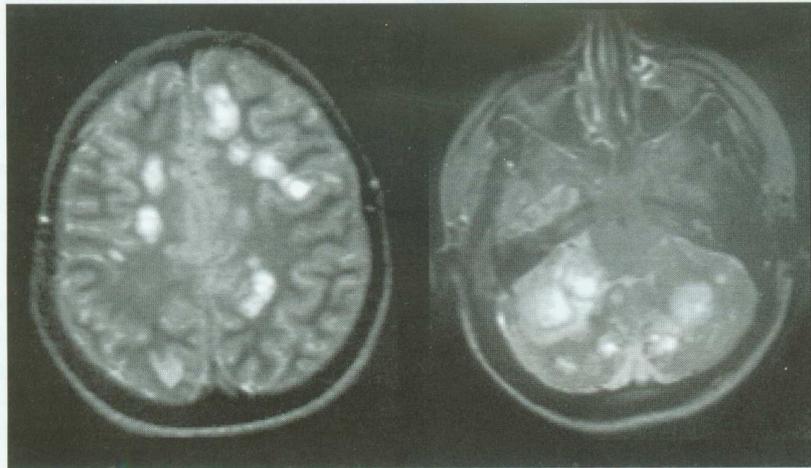


Fig. 6a

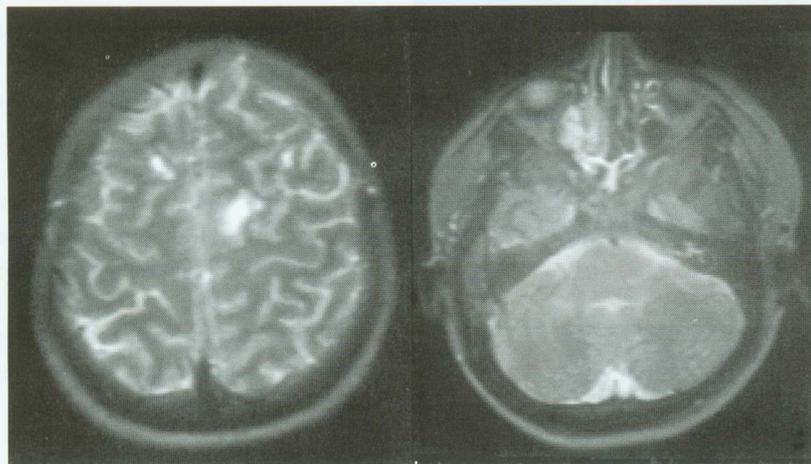
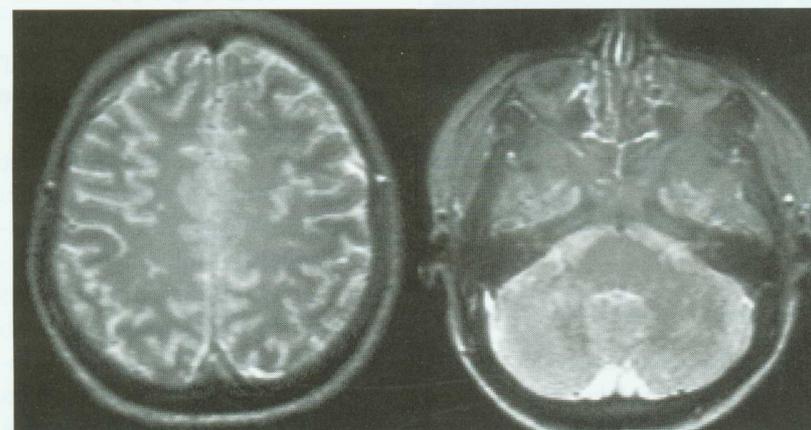


Fig. 6b



Le prime immagini dell'encefalopatia acuta "benigna" post infettiva si riferiscono alla fase acuta. Le ultime due alla fase di persistente guarigione

Si tratta comunque di un edema transitorio quindi "benigno".

Ciò però fino ad un certo punto! Vedi stampa di informazione!

Il piccolo ricoverato all'ospedale di Ivrea già in coma. L'assessore regionale apre un'inchiesta

Influenza killer, muore a 4 anni

Ucciso dalla febbre. Allarme in Piemonte: "Insolita epidemia"

di MEO PONTE

TORINO — Dopo le tre piccole vittime fatte in Sicilia, l'influenza-killer potrebbe avere colpito anche in Piemonte. Potrebbe infatti essere stata la febbre influenzale troppo alta ad originare l'edema cerebrale che il 3 febbraio scorso ha ucciso il piccolo Matteo Fasone che tre giorni dopo avrebbe compiuto quattro anni. Il bimbo che abitava con i genitori e la sorellina Andrea di appena dieci mesi a Romano Canavese, un paesino a pochi chilometri da Ivrea, era improvvisamente entrato in coma il 31 gennaio. Racconta il padre, Franco, 35 anni, operaio all'Olivetti. «Il giorno prima ero andato a prenderlo all'asilo e aveva un po' di febbre. Qualche linea non certo il febbre che aveva avuto il mese prima quando aveva fatto una brutta influenza. La mattina dopo si è svegliato, ha chiesto il latte per far colazione poi è tornato a letto. Mi sono avvicinato a lui per dirgli che il latte era pronto e che si stava freddando e mi sono accorto che aveva gli occhi chiusi come se stesse dormendo ma era scosso da convulsioni. Ho telefonato subito al pediatra ed ero ancora all'apparecchio quando le convulsioni sono aumentate



L'ospedale dei bambini a Palermo

in modo terribile. L'ho portato di corsa all'ospedale di Ivrea».

Al pronto soccorso i medici hanno dapprima tranquillizzato l'operaio, somministrando al bimbo del valium e spiegando che le convulsioni erano dovute alla febbre. Solo nel pomeriggio l'esame della Tac ha scoperto la presenza di un edema cerebrale.

Di fronte a questa terrificante scoperta i medici hanno disposto all'immediato trasferimento all'ospedale infantile Regina Margherita di Torino dove il piccolo Matteo che non aveva più ripreso i sensi è stato ricoverato nel reparto di rianimazione e terapia intensiva. Gli sforzi dei medici però non sono serviti a

IPRECEDENTI

I tre bimbi di Palermo

Nei giorni scorsi l'influenza in sole 72 ore ha fatto tre piccole vittime a Palermo: Nicolò, 9 anni, Matteo, di 3, affetto dalla sindrome Down e Marianna, vicinissima al suo settimo compleanno. I tre bimbi sono morti in ospedale, i primi due a Villa Sofia, la terza vittima all'Ospedale dei bambini. I piccoli erano stati ricoverati dopo una impennata dei sintomi, non più governabili a casa. I tre casi hanno provocato allarme e polemiche nel capoluogo siciliano

nulla. Era da poco passata la mezzanotte del 2 febbraio quando Matteo ha smesso di respirare.

«E' probabile che l'edema cerebrale che ucciso quel bambino sia stato causato dall'eccesso di febbre» spiega l'assessore alla Sanità della Regione Piemonte, Antonio D'Ambrosio, che sulla

vicenda ha immediatamente aperto un'inchiesta e attende con ansia i risultati dell'autopsia effettuata sul corpo del piccolo Matteo. E i medici dell'ospedale infantile Regina Margherita confermano: «L'ipotesi di una morte causata dall'influenza è fondata».

E proprio ieri l'assessore D'Ambrosio insieme al presidente dell'ordine dei medici del Piemonte, Michele Olivetti e il segretario regionale dei medici pediatri, Giorgio Capitelli, hanno spiegato che l'influenza in Piemonte ha ormai raggiunto il livello di emergenza. «In questi giorni in tutta la regione almeno un milione di persone, tra adulti e bambini, sono stati colpiti dall'influenza che ha gli aspetti di una vera e propria epidemia di insolita durata e diffusione» ha dichiarato l'assessore regionale.

Un'epidemia che ha messo a dura prova i 440 pediatri di base e i 4200 medici di famiglia, subissati da richieste di intervento al punto da spingere l'assessorato alla Sanità della Regione ad un appello alle famiglie affinché evitino di intasare i centralini della Guardia medica e degli ospedali.

“solo nel pomeriggio l'esame della tac ha scoperto la presenza di un edema cerebrale”

Nel caso invece delle vasculiti l'edema è sicuramente causa dell'indebolimento della parete vasale e quindi di un suo rigonfiamento che può sfociare addirittura nella formazione di un aneurisma e della sua rottura. Quando poi questo si dovesse verificare in un percorso intracanalicolare osseo (per es. la carotide) la protrusione della parete che può avvenire solo nel suo lume è certamente causa di una sua occlusione parziale o totale e cioè di una pseudo trombosi, come si vede sotto.

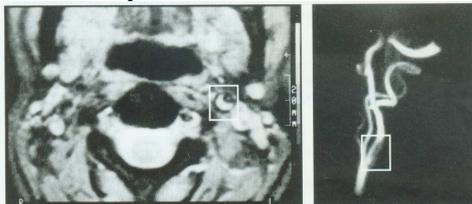


Fig. 11A

Fig. 11B

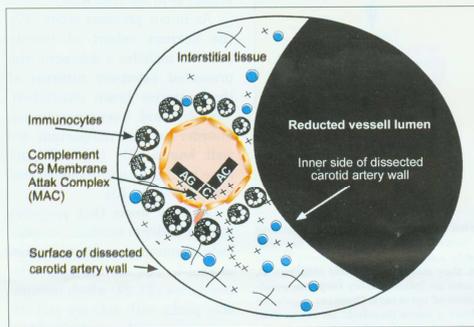


Fig. 11C - Post infectious carotid dissection. A - MR transversal section, B - MR longitudinal section, C - schematic representation of A. - A and B from ref. 19 (with permission).

Si tratta quindi di un processo che anche quando transitorio può diventare clinicamente drammatico o addirittura mortale.

Eventi mortali sono possibili anche quando il processo “capillaritico” interessa il parenchima come per es. un edema che interessa un nucleo vitale cerebrale oppure se, per es., è colpito il tessuto nerveo-muscolare che conduce lo stimolo per la contrazione del muscolo cardiaco. Di ciò noi ne abbiamo esperienza diretta per un bambino ricoverato nel reparto di rianimazione e morto per sofferenza del nucleo respiratorio del troncoencefalo. Oppure per una adolescente affetta da CLS sistemica iatrogena (somministrazione di immunoglobuline durante una polinevrite) che si salvò del tutto ma anche da un arresto cardiaco in quanto, perché monitorata in reparto di rianimazione, fu subito soccorsa.-

La clinica della permeazione capillare, come si può desumere, era da tempo sotto nostra osservazione e, poiché i casi più frequenti erano quelli facenti seguito a processi infiammatori infettivi od a vaccinazioni, la loro causa era ascritta alla attivazione del complemento (Cochrane C. J. Exp. Med. 134.75, 1971). Solo qualche anno più tardi da Nature fu data notizia che del complemento era la frazione C9, denominata appunto proteina Killer “perforina”, a determinare la permeazione capillare. A confortarci comunque in queste nostre osservazioni, ***che purtroppo ancora oggi stentiamo a divulgare***, non era solo la ricerca di base ma anche quella clinica. Agli inizi degli anni '80, infatti, Autori Francesi riportarono dodici casi di **“Vasculite cerebrale acuta benigna” (la Presse Medicale Ed It. 11-18, 1984) sei dei quali verificatesi in corso di malattia influenzale e sei in corso di puerperio.***

○ Masson, 1984

ARTICOLO ORIGINALE

P. Rousseaux, B. Scherpereel, M.H. Bernard, J.F. Guyot

Angiopatia cerebrale acuta benigna

Sei osservazioni

Nel soggetto giovane l'associazione di ripetuti attacchi di cefalea ed emideficit transitori, e la presenza di stenosi segmentaria “a salsiccia” delle arterie cerebrali di medio calibro all'arteriografia, rappresentano una nuova entità nosologica? (P.M.)

Scopo di questo lavoro è la presentazione di 6 casi che, con altri della letteratura, ci sembrano costituire un quadro nosologico particolare per il quale proponiamo il termine di angiopatia cerebrale acuta benigna.

L'elemento in comune a questi 11 casi è il quadro radiologico e clinico. Le arteriografie evidenziavano stenosi segmentarie a salsiccia a carico delle arterie cerebrali a valle delle biforcazioni del poligono di Willis e prima delle arteriole terminali, a distribuzione multifocale e asimmetrica; le alterazioni arteriose scomparivano entro un mese e presentavano i caratteri radiologici d'una arterite delle arterie cerebrali di medio calibro. La sintomatologia clinica richiama l'emorragia subaracnoidea o l'edema acuto cerebro-meningeo, con accessi di cefalea acuta caratteristici per la ripetitività e l'intensità, agitazione e obnubilamento; in qualche caso abbiamo osservato crisi epilettiche generalizzate e deficit neurologici transitori.

Nella metà dei casi si è osservata una emorragia subaracnoidea confermata dalla

rachicentesi legata, sembra, all'alterazione della barriera ematomeningea secondaria all'angiopatia; è possibile anche che si sviluppi un ematoma cerebrale facendo porre delle riserve circa la benignità abituale della sintomatologia clinica che evolve solitamente in modo favorevole nel giro di alcuni giorni.

Non è stata trovata nessuna delle cause comuni d'arterite cerebrale: infezioni intracraniche, collagenosi, angioiti allergiche o tossiche. Sono state pure scartate le pseudoarteriti, in particolare lo spasmo che segue la rottura di aneurisma. All'origine degli 11 casi non si è riscontrato nessun fattore eziologico comune; è notevole la frequenza di un parto recente (6 casi su 11) come pure l'esistenza di un'infezione virale benigna precedente o coesistente alle manifestazioni neurologiche dei nostri 6 casi; cionondimeno ci sembra che la direzione più interessante della ricerca riguardi il ruolo di brevi crisi ipertensive acute.

Presse Méd., ed. it., 1984, 1, pp. 11-15

“ALL'ORIGINE DEGLI 11 CASI NON SI È RISCONTRATO NESSUN FATTORE EZIOLOGICO COMUNE; È NOTEVOLE LA FREQUENZA DI UN PARTO RECENTE - 6 CASI SU 11 - COME PURE L'ESISTENZA DI UN'INFEZIONE VIRALE BENIGNA PRECEDENTE O COESISTENTE ALLE MANIFESTAZIONI

Quest'ultimo aspetto non ci meravigliò in quanto le emorragie inspiegabili, le flebiti-arteriti, le pericardio-miocarditi, persino transitorie psicosi (CLS con edema del mesencefalo?) e naturalmente le meningi encefaliti ed altro ancora, sono frequenti nel periodo del puerperio.

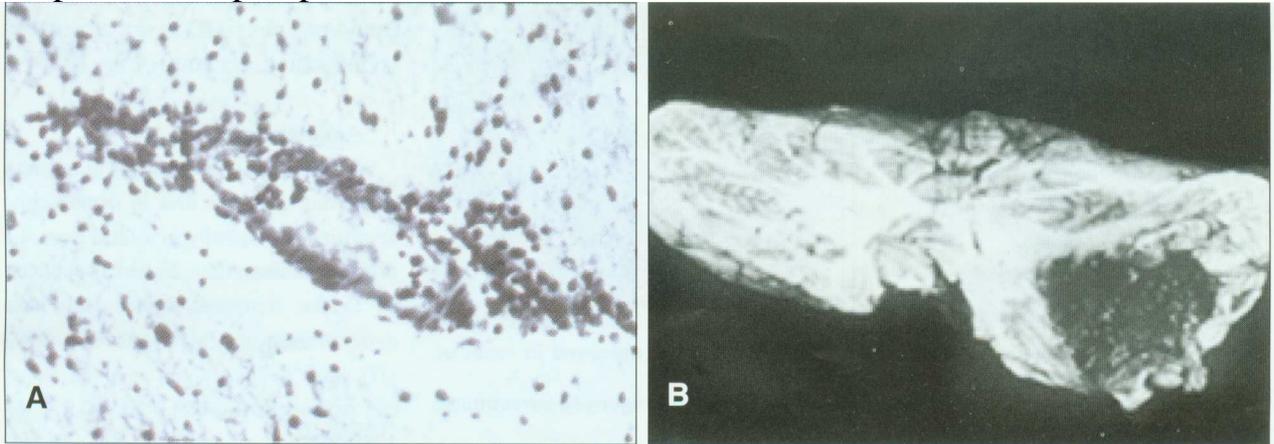
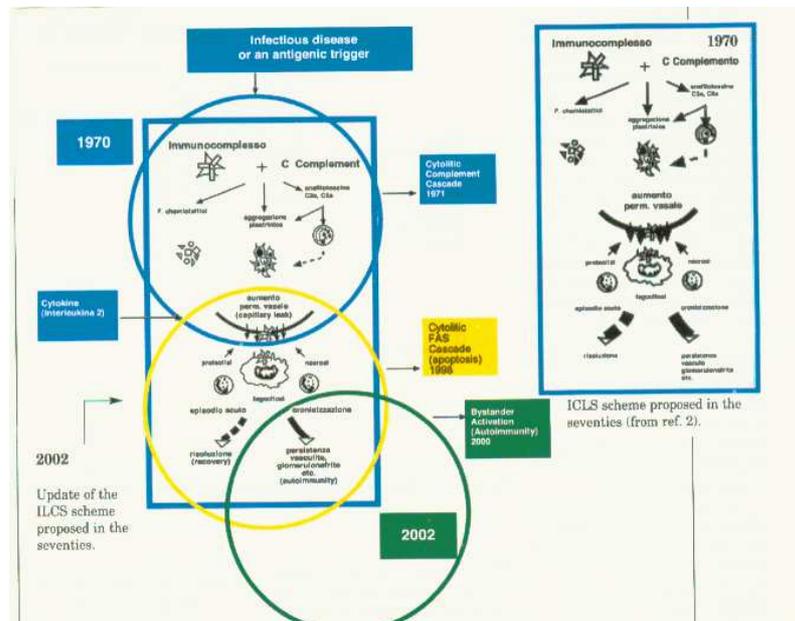


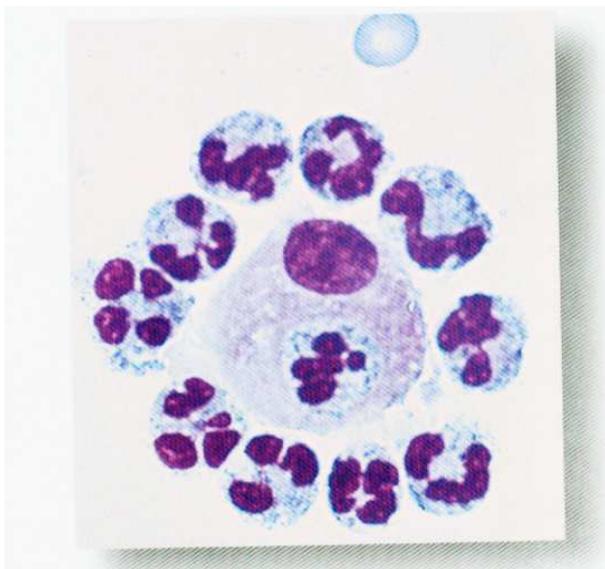
Fig. 13 - Histological report of a small vessel affected by arteritis in pregnant women A, dead for cerebellar haemorrhage B.

In una puerpera morta per decerebrazione clinica nel nostro reparto rinvenimmo i segni di una arterite capillare(A) dei vasi afferenti al focolaio emorragico cerebellare(B) confermato all'autopsia quale causa della decerebrazione e del decesso.

La grossa svolta che all'inizio abbiamo citato fu determinata dal fatto che nella ormai quotidiana osservazione dei casi clinici di (CLS) dovevamo tener conto per l'attivazione della permeazione capillare non solo della già citata **perforina** del complemento ma anche dell'altra concausa, l'**apoptosi**, venuta fuori nel lavoro sperimentale citato all'inizio. Ecco allora che il **neutrofilo** imbarazzante compagno di viaggio nei nostri casi clinici divenne un prezioso aiuto non solo nell'identificare precocemente questi casi ma anche a chiarirne definitivamente la patogenesi molecolare. Riteniamo infatti che i neutrofili prodotti in eccesso dall'innesco antigenico, per es. infettivo, morendo per apoptosi liberano proteine killer (granzimi) responsabili ulteriori della permeazione capillare. Permeazione che, come osservato sperimentalmente, non si verifica nei topi privati dei geni della perforina e dell'apoptosi. D'altra parte ciò è ben visibile anche nell'originale schema proposto nel '70 da G. Tridente e da Noi successivamente elaborato fino al 2002

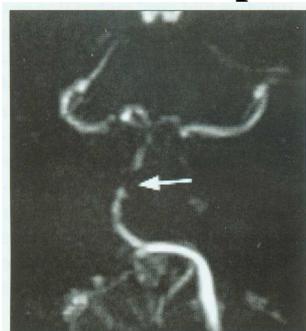


ed anche confermato ulteriormente nella sua seconda parte (cellulare) attraverso la sedimentazione dei neutrofili del liquor cerebrospinale proprio di pazienti affetti da CLS al nevrasso*.

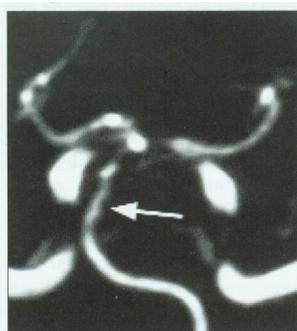
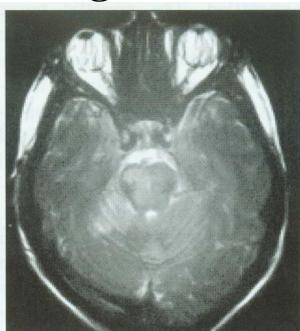


Macrofago intento al suo lavoro (fagocita i granulociti)

LA FISIOPATOLOGIA DEL PUERPERIO tuttora poco conosciuta e poco indagata



Arterite della basilare in puerpera (subocclusa)



ricanalizzata

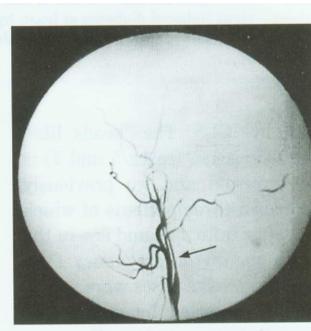


Fig.12 - "Mouse tail" carotid dissection in puerpera.from Ref. 21 (with permission).

è anch'essa presumibilmente dovuta a **vasculo-capillarite da CLS**.- L'ipotesi che segue ha se non altro il merito di stimolare la ricerca di base che notoriamente spesso stenta ad affiancare quella clinica.

Fin dal lontano anno '75 e successivamente dal 2002 (Natural killer and Pregnancy: Nature Review Immunology, 2:656,2002) si sa che durante lo stato di gravidanza si ha un rapporto di crescita invertito fra i T ed i B linfociti che si normalizza all'atto dell'espletamento del parto (Puerperio) presumibilmente per apoptosi dei neutrofili in eccesso. Ed anche qui, secondo la nostra ipotesi, potrebbero essere proprio le proteine killer (i granzimi) dei neutrofili, morti per apoptosi, la causa della necrosi capillaritica da CLS dell'interfaccia placenta utero a sua volta causa del distacco placentare che altrimenti non avrebbe luogo.

Tutto quindi rientrerebbe in un grosso e per gran parte sconosciuto processo biologico che può anche non essere benefico per l'organismo in puerperio allorché provoca per un eccesso di edema capillaritico una sporadica sofferenza (fisiopatologica) di svariati organi, ma certamente è causa di due effetti fisiologici vitali: evitare durante l'iter gravidico il rigetto del feto che essendo un allotrapianto è "non self" per la madre e provocare al puerperio il rigetto della placenta. Ci troviamo fra l'altro di fronte ad un ennesimo esempio di come la natura agisce spesso in economia servendosi di uno stesso processo biologico per ottenere scopi diversi, in questo caso addirittura opposti. Lo stesso processo, infatti, che nell'arco della gravidanza ha protetto il feto dal rigetto per incompatibilità genetica, essendo metà del suo corredo genetico paterno, alla fine di questo compito viene invece adoperato proprio per provocare un rigetto, quello della placenta, non più utile in quanto il suo prezioso compito di dare nutrimento al feto si è esaurito.-

Questo argomento, presentato al Congresso SNO di Neuroscienze - ROMA 2012 -, è tratto dal saggio EPPUR SI MUOREle proteine killer



FIRENZE ATHENEUM
Collezione Oxford 205

MEF

Questo saggio di Vincenzo dell'Aria, avvincente quasi come un romanzo, tocca uno dei temi tra i più delicati e oscuri dell'ultimo secolo della medicina moderna. Mette a punto un argomento fondamentale, quale la "fisiopatologia della permeazione capillare", chiarendo definitivamente genesi e cura di malattie balzate anche agli onori della cronaca come, ad esempio, il "Morbo della mucca pazza". La lettura del saggio, inoltre, per usare le parole dell'Autore, ci dà un lungo, interessante spaccato di vita professionale svolta nel reparto di neurologia del "Cardarelli" di Napoli.

Vincenzo Dell'Aria vive a Napoli. Medico primario (specializzato in Neurologia, Psichiatria e Neuropsichiatria infantile) è stato per quaranta anni neurologo dell'Azienda Ospedaliera "A. Cardarelli" di Napoli, ricoprendo negli ultimi cinque anni la funzione di Direttore del Dipartimento di Neuroscienze. Ha al suo attivo oltre cinquanta pubblicazioni scientifiche derivate per la maggior parte dalla ricerca nel campo della Neuroimmunopatologia.

Copertina: Mef Studio



Euro 8,00

