

2

Fisiopatologia della degenerazione del rachide cervicale

Giuseppe Maida

Introduzione

Con il termine di “spondilosi cervicale” si intende genericamente un processo di degenerazione multifattoriale e cambiamenti anatomici a carico della colonna vertebrale cervicale: segmenti vertebrali, dischi intervertebrali, articolazioni, legamenti.

Tale processo tende ad incrementarsi con il progredire dell'età e porta ad un'alterazione definitiva di tutte le strutture anatomiche interessate, con danni a carico del disco intervertebrale, produzione di osteofiti vertebrali, alterazione morfologica e funzionale delle articolazioni, alterazione dei rapporti vertebrali eventualmente fino ad una instabilità vertebrale (1, 2). Ognuna di queste alterazioni, anche singolarmente, può provocare un conflitto diretto o indiretto con le strutture nervose contenute nel rachide cervicale, determinando sindromi cliniche irritative o deficitarie, radicolari o midollari.

La prevalenza della spondilosi cervicale aumenta con l'età ma solo in una ridotta percentuale di casi risulta sintomatica (3).

Richiami di anatomia

La colonna vertebrale cervicale è costituita da 7 vertebre.

Circa il 50% della estensione e della flessione del collo dipende dai rapporti occipito -C1 (atlante), mentre circa il 50% della rotazione assiale del collo dipende dai rapporti C1-C2 (axis) (4); la restante motilità cervicale dipende dalle vertebre sub-axiali, C3-C7.

Una peculiarità dello spazio intersomatico cervicale, rispetto al tratto lombare e toracico, è la presenza dell'uncus: si tratta di un'apofisi ossea pari e simmetrica situata lateralmente alla concavità del piatto somatico superiore. Essa si articola con il margine inferiore e laterale del piatto somatico inferiore della vertebra craniale, costituendo la articolazione unco-vertebrale, pari e simmetrica (detta anche articolazione di Luschka).

Questa articolazione ha un ruolo importante nel ga-

rantire la stabilità assiale dei segmenti vertebrali.

Il disco intervertebrale tende ad essere più alto anteriormente, contribuendo alla normale curva di lordosi, tra i 20° ed i 40° (5).

I peduncoli vertebrali cervicali, pari e simmetrici, sono corti, unendo le lamine alla porzione posteriore del soma vertebrale e convergendo, posterolateralmente, con le masse laterali.

La superficie superiore ed inferiore di ogni massa laterale (pari e simmetriche) costituisce il processo articolare vertebrale; due processi articolari adiacenti, costituiscono una articolazione, con la relativa cartilagine articolare, liquido sinoviale e capsula articolare. Le faccette articolari sono orientate approssimativamente di 40° rispetto al piano frontale (6).

I neuro forami (pari e simmetrici), corrispondenti all'area di uscita delle radici nervose, sono delimitati superiormente ed inferiormente dai peduncoli, posteriormente dalla massa laterale, anteriormente dal disco intervertebrale e dalla articolazione uncovertebrale. Anteriormente ai neuroforami, sono presenti (pari e simmetrici) i forami trasversari, attraversati dalle arterie vertebrali.

La superficie posteriore del soma vertebrale, i peduncoli e le lamine, definiscono il canale midollare, che accoglie il midollo cervicale.

Questi brevi richiami di anatomia, chiariscono i rapporti strettissimi tra le strutture ossee e quelle neurovascolari, premessa anatomica fondamentale delle manifestazioni cliniche derivanti dalla patologia spondilosa (Figura 2.1).

Fisiopatologia

Le alterazioni spondilosiche possono interessare tutti gli elementi anatomici vertebrali. Le dimensioni ridotte del neuroforame, tuttavia, rendono potenzialmente più precocemente sintomatica la spondilosi a tale livello (radicolopatia) che a livello del canale midollare (mielopatia) (7, 8). La progressione della spondilosi, spesso (ma non sempre) in relazione all'aumento dell'età anagrafica, produce alterazioni biochimiche a carico de disco intervertebrale, con ri-

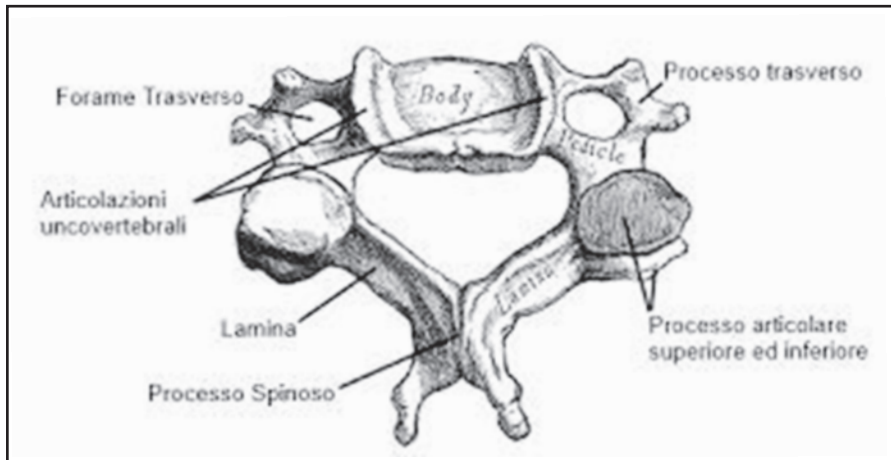


Figura 2.1. Si evidenziano le strutture anatomiche vertebrali descritte nel testo.

duzione della idratazione e del numero dei condrociti. Si concretizzano anche alterazioni dei proteoglicani e della cheratina solfato (9).

Queste alterazioni biochimiche preliminari, determinano “indebolimento” della componente anulare del disco intervertebrale con erniazione del nucleo polposo, riduzione della altezza del disco intersomatico e contatto tra le limitanti somatiche vertebrali, determinando una riduzione dello spazio neuroforaminale (stenosi foraminale): tutto questo può determinare una sofferenza radicolare e, quindi, una radicolopatia (8). Ricordiamo come, a livello cervicale, dal neurofoame emerge la radice nervosa che ha il numero della vertebra caudale (per esempio, tra C5 e C6 emerge la radice C6): fa eccezione C7 e T1 dove emerge la radice nervosa C8. Questo richiamo di anatomia funzionale è importante per l’orientamento dell’esame clinico, volto al riconoscimento di una sd radicolare irritativa/deficitaria, sensitiva /motoria, alla valutazione qualitativa e quantitativa dei riflessi osteo tendinei, alla identificazione del dermatomero di distribuzione della sd radicolare sensitiva (irritativa o deficitaria) (Figure 2.2-2.4).

Va ricordato che, in alcuni casi, pur in presenza di una stenosi laterale, la clinica è dominata da algia cervicale più che da una franca sd radicolare congrua con il livello di stenosi. Tale fenomeno è giustificato, in parte, da uno studio anatomico che ha dimostrato come il disco intervertebrale, il periostio, il legamento longitudinale posteriore il peduncolo, sono innervati dal nervo sinovertebrale, potenzialmente responsabile della algia cervicale (10).

Una revisione di 736 pazienti trattati chirurgicamente per stenosi foraminale, ha dimostrato che il 99% dei pazienti lamentava algia a carico dell’arto superiore, 85% mostrava deficit sensitivi radicolari, 80% algia cervicale, 71% deficit dei riflessi osteotendinei, 68%

deficit motori, 52% dolore scapolare, 18% dolore in regione mammaria anteriore, 10% cefalea, 6% dolore mammario anteriore e dolore radicolare associati, 1% dolore mammario anteriore sinistro associato a dolore radicolare (11). Le alterazioni spondilistiche possono anche interessare le faccette articolari e le articolazioni uncovertebrali, determinando un incremento della motilità vertebrale, elemento che può contribuire ulteriormente alla produzione di osteofiti ed all’aggravamento della stenosi laterale. Progredendo nel processo

degenerativo spondilistico, si possono verificare alterazioni biomeccaniche con riduzione della lordosi cervicale e tendenza alla cifosi: questo evento, associato ad un collasso completo del disco intersomatico, può determinare un impegno del canale midollare da parte di osteofiti somatici mediani e di porzioni legamentose (legamento giallo e legamento longitudinale posteriore) tale da determinare una stenosi del canale midollare stesso e, quindi, una compressione midollare (mielopatia), con segni e sintomi tipici a seconda del livello di stenosi, interessanti due o quattro arti, anche con compromissione delle vie lunghe. Va ricordato che una mielopatia può anche essere provocata da una voluminosa ernia discale mediana, molle, che occupi il canale midollare, dislocando e comprimendo il midollo stesso.

Il danno midollare si realizza in modi e tempi successivi; si può parlare quindi di due fasi implicate nella patogenesi della lesione midollare:

1. Danno primario: la prima fase è costituita dal cosiddetto danno primario che è determinato dalla combinazione della compressione sulla struttura nervosa, con conseguente deformazione locale, e dall’eventuale compressione statica della struttura stessa. In ogni caso il danno primario è irreversibile e non influenzato dal trattamento.

2. Danno secondario: o meglio il meccanismo secondario, è un processo che dipende dal danno primario e che compare in tempo successivo. Si esplica come un evento a catena ed è caratterizzato da una successione di processi cellulari e biochimici che portano alla morte cellulare.

Il danno secondario può essere prevenuto; esiste una “finestra temporale” in cui è possibile mettere in atto un intervento terapeutico. Sono stati approntati vari agenti farmacologici per bloccare gli eventi patologici specifici del meccanismo secondario, con lo scopo di

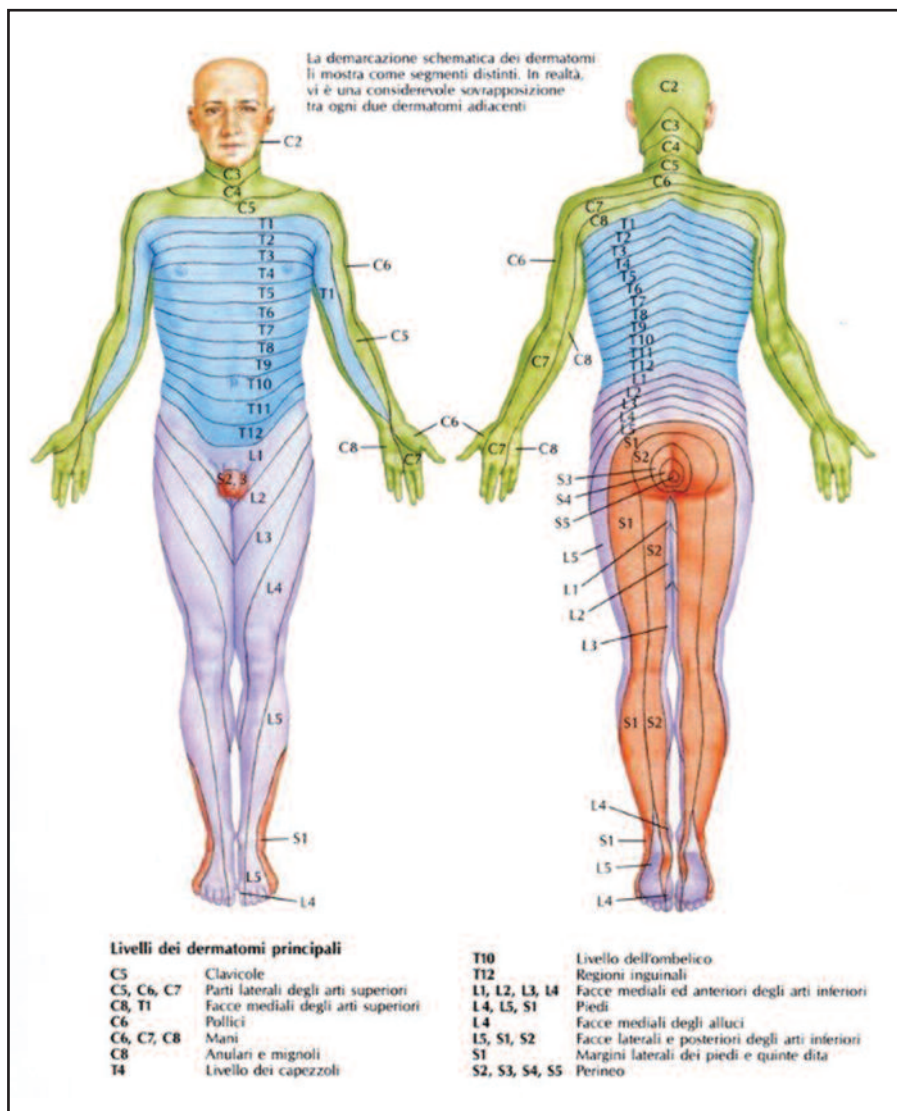


Figura 2.2. Si schematizza il territorio di distribuzione di ogni radice nervosa spinale.

SITO DELLA LESIONE	RIFLESSI PROFONDI	RIFLESSI SUPERFICIALI	RIFLESSI PATOLOGICI
Muscolo/ Giunzione neuromuscolare	Normali o ridotti	Normali	Assenti
Nervo periferico	Ridotti o assenti	Ridotti o assenti	Assenti
Tratto cortico-spinale	Iperattivi	Ridotti o assenti	Presenti
Sistema extrapiramidale	Normali	Normali	Assenti
Cervelletto	Pendolari (lenti, policinetici)	Normali	Assenti
Psicogeno	Normali, aumentati	Normali o aumentati	Assenti

Figura 2.3. Si definiscono i rapporti tra la sede della lesione ed il tipo di alterazione dei riflessi osteo tendinei.

attenuare gli effetti della “cascata biochimica” innescata dal danno primario. Tali presidi farmacologici hanno mostrato proprietà neuro protettive e neuro rigenerative su modelli animali.

Se sia possibile agire farmacologicamente e/o chirurgicamente, tramite una decompressione midollare precocissima, sulla fisiologia del danno secondario nell'uomo non è ancora chiaro, poiché mancano studi prospettici, randomizzati, eseguiti correttamente. Una sostanziale mole di dati provenienti da studi eseguiti su modelli animali supporta il concetto di neuro protezione, intesa come intervento terapeutico teso a ridurre gli eventi fisiopatologici sopra menzionati; tuttavia nell'uomo una definitiva azione neuro protettiva farmacologica-chirurgica non è stata ancora dimostrata. I principali meccanismi del danno secondario sono:

a) Perossidazione lipidica e radicali liberi. La perossidazione e formazione di radicali liberi hanno un effetto esiziale sulle cellule neuronali: ipoperfusione midollare, edema, blocco della conduzione assonale e blocco del metabolismo energetico. I radicali liberi sono molecole che possiedono un elettrone libero nell'orbita esterna, per cui sono dotati di un'elevata reattività. Una produzione incontrollata che superi la capacità di tamponamento degli antiossidanti e del sistema enzimatico endogeno, come si verifica in occasione del trauma midollare, causa la perossidazione lipidica della membrana cellulare del sistema nervoso centrale con un danno cellulare. Il sistema nervoso centrale (SNC) è particolarmente vulnerabile all'azione dei radicali liberi, sia perché le membrane cellulari sono ricche di catene di acidi grassi polinsaturi sia per la

Manifestazioni cliniche delle radicolopatie cervicali in base alle radici interessate					
Radice	Spazio discale	Distribuzione dolore	Alterazioni		
			Motorie	Sensorie	Riflessi
C4	C3-C4	Collo - trapezo	NO	Cervicali e spalla	NESSUNO
C5	C4-C5	Collo - spalle - braccio lateralmente	Deltoide Flessione gomito	Braccio lateralmente	bicipitale
C6	C5-C6	Collo braccio dorso-lateralmente pollice	Bicipite Estensione polso	Avambraccio laterale Pollice	Brachioradiale
C7	C6-C7	Collo - avambraccio 2°, 3° e 4° dito	Tricipite Flessione polso	Avambraccio dorsale	Tricipitale
C8	C7-C8	Collo - avambraccio, 4° e 5° dito	Flessione dita	Avambraccio mediale	Nessuno
T1	C8-T1	Avambraccio mediale	Intrinseci dita	Avambraccio mediale	Nessuno

Figura 2.4. Si schematizzano i rapporti tra ogni singola radice spinale, il punto di emergenza dal rachide, segni e sintomi dipendenti d una sua eventuale lesione.

scarsa capacità del SNC di difesa antiossidante. I radicali liberi danneggiano sia la membrana cellulare dei neuroni che quelle della glia.

b) Alterazioni vascolari. A livello locale si assiste ad una drastica riduzione dell'apporto ematico nella sede della compressione. Tale ischemia si protrae per ore ed è dovuta a fenomeni di vasospasmo di natura meccanica e biochimica, secondari al rilascio di amine vasoattive; danni diretti sull'endotelio e trombosi secondaria da aggregazione piastrinica; edema vaso genico da alterazione della barriera ematoencefalica. È probabile che nella componente ischemica della genesi del danno giochi un ruolo di primo piano anche la sopra citata perdita di autoregolazione del flusso sanguigno midollare.

A sua volta, l'ischemia contribuisce alla formazione dell'edema. In aggiunta, la barriera ematoencefalica viene ad essere compromessa e a ciò consegue un ulteriore aumento dell'edema. In situazioni di normalità, la sostanza grigia viene irrorata con un rapporto quantitativo di 3 a 1 rispetto alla sostanza bianca circostante; in seguito all'insulto si verifica una drastica e preesistente diminuzione dell'apporto sanguigno nella sostanza grigia a fronte di una minore compromissione, sia quantitativa che temporale dell'irrorazione della sostanza bianca.

Una particolare attenzione è stata rivolta dai ricercatori verso quella zona, definita "zona di penombra" che circonda la zona centrale di necrosi. Questa regione è sede di una progressiva sofferenza che porta alla morte cellulare, per questo può essere il bersaglio di un eventuale intervento terapeutico.

c) Alterazioni biochimiche/elettrolitiche. Gli studi dimostrano che la lesione midollare acuta è caratterizzata da un'alterazione delle concentrazioni elettrolitiche e del contenuto di acqua nelle cellule assonali. Le concentrazioni intracellulari di sodio e di calcio aumentano e la perdita del fisiologico equi-

librio elettrolitico causa una depolarizzazione cellulare con conseguente blocco della conduzione nervosa, edema citotossico, acidosi intracellulare ed aumentata permeabilità di calcio. Entro pochi minuti dal trauma, lo spazio extracellulare a livello della lesione registra un aumento della concentrazione del potassio. L'aumento intracellulare del calcio è rilevabile entro pochi minuti dalla lesione per raggiungere la massima concentrazione entro otto ore e, quindi, rimanere stabile per almeno una

settimana. L'aumento del calcio intracellulare provoca l'attivazione delle fosfolipasi C e A2 che, a loro volta, aumentano i fattori di aggregazione piastrinica e producono una riduzione del flusso sanguigno ed una compromissione della barriera ematoencefalica. L'idrolisi delle fosfolipasi ha come conseguenza la produzione di radicali liberi, con la conseguente azione deleteria sulle componenti fosfolipidi che della membrana cellulare.

d) Eccitotossicità. Gli amminoacidi eccitotossici, come il glutammato e l'aspartato, hanno un ruolo fondamentale come mediatori della morte cellulare neuronale. A seguito della lesione midollare si assiste ad un aumentato rilascio in circolo di aminoacidi eccitatori. Il glutammato, in particolare, ha effetti neurotossici sui neuroni e le cellule gliali, favorendo l'apoptosi nel periodo che va dalle 24 ore ai 7 giorni dopo il danno acuto. La tossicità del glutammato si esplica attraverso recettori quali il N-metil-D-aspartato e l'acido alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo-propionico.

e) Apoptosi. La cellula può morire con due meccanismi: la necrosi e l'apoptosi. Il tradizionale meccanismo della necrosi, detta anche "morte cellulare accidentale", consiste nel rigonfiamento cellulare passivo, con perdita delle riserve di energia, danno mitocondriale severo ed alterazione della omeostasi interna, seguiti infine dalla lisi della membrana e dalla rottura cellulare. L'apoptosi, detta anche "morte cellulare programmata", è una sorta di suicidio cellulare nel quale la cellula uccide se stessa attivamente. È caratterizzata da una contrazione del volume cellulare e nucleare e da una frammentazione del DNA. A differenza della morte per necrosi, l'apoptosi è un processo attivo che, oltre a procedere secondo una precisa scala temporale, richiede energia e specifiche sintesi macromolecolari.

Le cellule apoptotiche vengono osservate soprattutto

nella sostanza grigia, dove sono rilevabili già da un'ora dal trauma. Alcuni studiosi hanno descritto la presenza di cellule apoptotiche ai margini dell'epicentro della lesione midollare e nella sostanza bianca adiacente. Si pensa che soprattutto gli oligodendrociti vadano incontro a questo particolare tipo di decesso che avviene ad una distanza dall'evento lesivo oscillante dalle 24 ore alle 3-8 settimane e la cui severità pare sia correlabile al grado di deficit neurologico. Il processo di apoptosi post-traumatica viene innescato da vari fattori esogeni: ipossia, attivazione della microglia, eccito tossine e radicali liberi.

Nei pazienti giovani la clinica e l'andamento progressivo della stessa possono risultare non difficili da identificare.

Nei pazienti anziani, invece, a volte, soprattutto se la clinica non ha un andamento rapidamente progressivo, la cosa può risultare più difficile, attribuendo spesso molti segni e sintomi al fisiologico processo di invecchiamento della persona stessa. L'esordio può essere caratterizzato da facile affaticabilità a carico dei quattro arti, dalla riduzione della fine manualità (difficoltà a maneggiare monete o bottoni), dalla facile caduta di oggetti dalle mani, da dolorabilità a carico dei quattro arti, senza una franca topografia radicolare o dermatomerica. Spesso la deambulazione non è sicura, come se la persona fosse "ubriaca". Non sempre, in fase iniziale, è presente dolore cervicale o a carico degli arti. La progressione della patologia, porta alla manifestazione dei chiari segni e sintomi da sofferenza delle vie lunghe, con iperelicitabilità dei riflessi osteo-ten-dinei (Figura 2.3), positività della manovra di Lhermitte, turbe sfinteriche. In caso di una sd midollare anteriore si avrà un deficit motorio e sensitivo superficiale sottollesionale bilaterale con integrità della sensibilità profonda; in caso di una sd midollare posteriore (cordonale), si avrà un deficit della sensibilità profonda bilateralmente e sottollesionale, con integrità della funzionalità motoria e sensitiva superficiale; in caso di una sd midollare laterale si avrà una per-

dità della funzione motoria e sensitiva profonda sottollesionale ed omolaterale alla lesione, perdita della funzione sensitiva superficiale sottollesionale ma controlaterale. La storia naturale della radicolopatia è la remissione spontanea, dopo adeguata terapia farmacologica (eventualmente anche infiltrativa) e riabilitativa (12-15). Diversamente, per la mielopatia, se vi è corrispondenza tra clinica ed imaging, la soluzione chirurgica precoce può evitare peggioramenti e migliorare l'outcome. La nostra conoscenza della dinamica e della biochimica della "cascata degli eventi degenerativi" della spondilosi è ormai abbastanza approfondita e completa (Figura 2.5). Tuttavia restano alcune importanti lacune da colmare. Certamente il ruolo di fattori genetici ed ambientali, la identificazione clinica/radiografica del "punto di non ritorno" che, da una iniziale degenerazione discale, possa condurre ad una instabilità e perdita della lordosi, il reale rapporto tra cifosi e mielopatia (16).

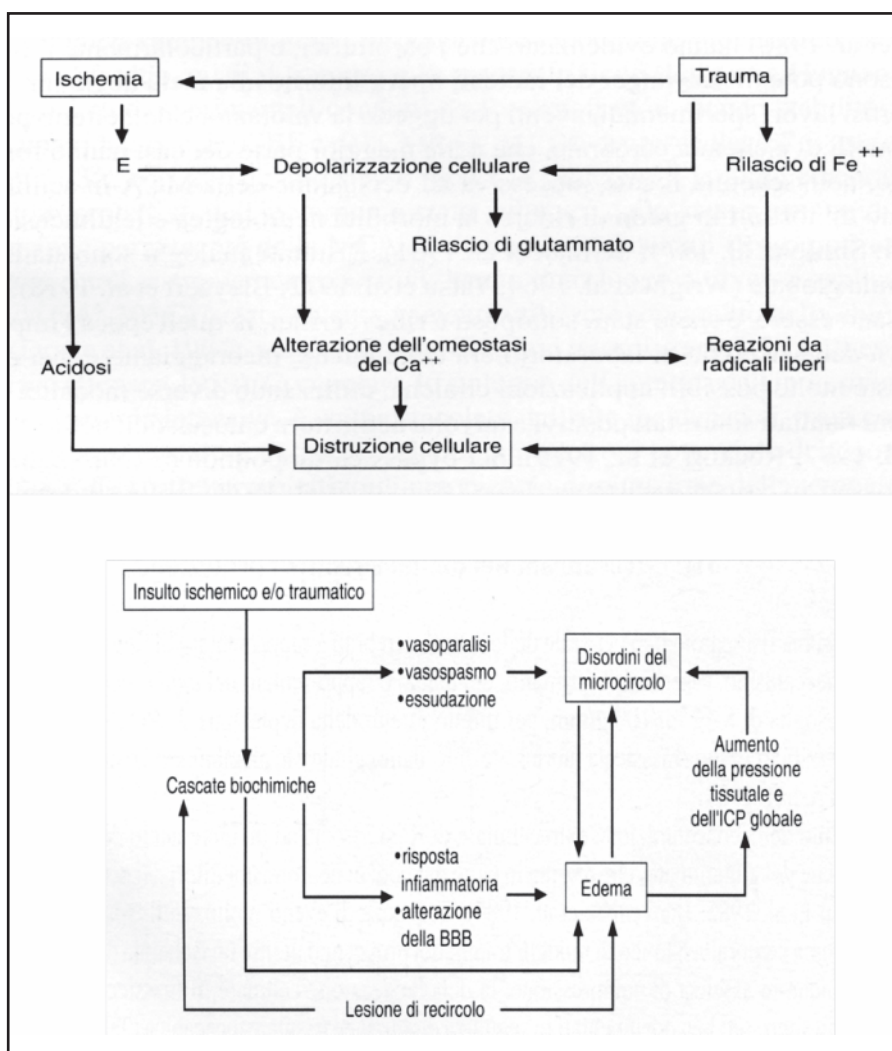


Figura 2.5. Si schematizza il substrato biochimico del danno midollare, a partire da un episodio ischemico/compressivo.

Bibliografia

1. Tan LA, Straus DC, Traynelis VC. Cervical interfacet spacers and maintenance of cervical lordosis. *J Neurosurg Spine*. 2015;22(5):466-9.
2. Ferrara LA. The biomechanics of cervical spondylosis. *Adv Orthop*. 2012;2012:493605.
3. Nakashima H, Yukawa Y, Suda K, et al. Abnormal findings on magnetic resonance images of the cervical spines in 1211 asymptomatic subjects. *Spine*. 2015;Volume 40(6):392-398.
4. Hoppenfeld S, Hutton R. Physical examination of the spine and extremities. New York Appleton-Cntury-Crofts.1976.
5. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, et al. Roentgenographic findings of the cervicale spine in asymptomatic people. *Spine*. 1986;11(6):521-524.
6. Panjabi MM, Oxland T, Takata K, et al. Articular facets of the human spine. Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine*. 1993;18(10):1298-1310.
7. Ebraheim NA, An XS, Xu R, et al. The quantitative anatomy of the cervical nerve root groove and in the vertebral foramen. *Spine*. 1996;21(14):1619-1623.
8. Humphreys SC, Hodges SD, Patwardhan A, et al. The natural history of the cervical foramen in symptomatic and asymptomatic individuals aged 20-60 years as measured by magnetic resonance imaging.a descriptive approach. *Spine*. 1998;23(20):2180-2184.
9. Rho JS, Teng AL, Yoo JU, et al. Degenerative disorders of lumbar and cervical spine. *Orthop Clin North Am*. 2005;36(3):255-262.
10. Bogduk N, Windsor M, Inglis A. The innervation of the cervical intervertebral disc. *Spine*. 1988;13(1):2-8.
11. Henderson CM, Hennessey RG, Shuey HM Jr, et al. Posteriore lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: a review of 846 consecutively operated cases. *Neurosurgery*. 1983;13(5): 504-512.
12. Lees F, Turner JW. Natural history and prognosis of cervical spondylosis. *Br Medical J*. 1963;2(5373):1607-1610.
13. Radhkrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy a population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(pt2):325-335.
14. Saal JS, Saal JA, Yurth EF. Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy. *Spine*. 1996;21(6):1877-1883.
15. Sampath P, Bendebba M, Davis JD, et al. Outcome in patients with cervical radiculopathy: prospective, multicenter study with independent clinical review. *Spine*. 1999;24(6):1877-1883.
16. Zdeblick TA, Bohlman HH. Cervical kyphosis and myelopathy. Treatment by anterior corpectomy and strut-grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:170182.