

Paraplegie spastiche ereditarie

C. Coignon, G. Banneau, C. Goizet

Le paraplegie spastiche ereditarie (PSE), o malattia di Strümpell-Lorrain, sono caratterizzate da una spasticità e debolezza progressive degli arti inferiori. Esse sono legate a una degenerazione distale retrograda e bilaterale dei fasci corticospinali. L'evoluzione è, in genere, lenta e graduale, con notevoli variazioni relativamente a età di insorgenza e gravità. Si distinguono le forme pure dalle forme complesse. Le PSE sono trasmesse secondo tutte le modalità ereditarie e oltre 70 geni sono stati successivamente localizzati o identificati. Diversi meccanismi fisiopatologici sono stati via via individuati, tra cui le alterazioni del trasporto intracellulare, le anomalie dello sviluppo assonale e della mielina, le disfunzioni mitocondriali e il metabolismo anomalo di alcuni lipidi. Questo articolo si propone di riassumere le attuali conoscenze, in continua evoluzione, nel vasto campo delle PSE.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Paraplegie spastiche ereditarie; SPG; Neurogenetica; Neurodegenerazione; Trasporto assonale; Mitocondri; Fosfolipidi

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Aspetti clinici	1
Spettro fenotipico	1
Diagnosi di certezza e diagnosi differenziali	2
■ Aspetti genetici	2
PSE a trasmissione autosomica dominante (PSE AD)	2
PSE a trasmissione autosomica recessiva (PSEAR)	3
Forme legate al cromosoma X	5
■ Meccanismi fisiopatologici	5
Anomalie dello sviluppo assonale e della mielinizzazione	5
Trasporto assonale	6
Disfunzione mitocondriale	6
Anomalia del traffico intracellulare	7
Anomalie del metabolismo lipidico	7
■ Strategia diagnostica	7
PSE AD	8
PSE AR	8
Atassie spastiche	9
Casi sporadici	9
■ Conclusioni	9

spasmodiche familiari o, ancora, malattia di Strümpell-Lorrain. La prevalenza delle PSE nei caucasici è bassa, stimata tra 1,3 e 9,6 casi per 100 000 abitanti^[2-4]. Il quadro clinico è dominato da una sindrome piramidale progressiva degli arti inferiori (AI), con, in primo piano, un'andatura spastica, un'ipertonia muscolare e una debolezza muscolare. L'età di esordio è estremamente variabile, andando dal periodo neonatale per le forme più precoci a dopo i 70 anni per le forme più tardive.

Sono state evidenziate all'anatomia patologica delle anomalie midollari, con una degenerazione distale retrograda e bilaterale dei fasci corticospinali (piramidali) crociati e, in misura minore, dei fasci corticospinali diretti. Queste anomalie interessano principalmente le regioni distali, quindi la regione toracica rispetto alla regione cervicale, a differenza delle lesioni dei cordoni posteriori e dei fasci spinocerebellari, che predominano, dal canto loro, a livello del midollo cervicale^[5-7].

Esiste una grande eterogeneità genetica nelle PSE, poiché circa 70 geni sono attualmente noti nel loro determinismo, con delle mutazioni che si trasmettono secondo tutte le modalità di trasmissione: autosomica dominante (AD) e recessiva (AR) o legata all'X^[8-10].

Come molte malattie neurodegenerative, le PSE non hanno alcun trattamento specifico. La gestione terapeutica è limitata ai trattamenti sintomatici e si basa principalmente sui farmaci anti-spastici e sulla fisioterapia.

■ Introduzione

Le prime descrizioni di casi familiari di paraplegia spastica ereditaria (PSE) risalgono alla fine del XIX secolo, da parte di Seeligmuller nel 1876, Strümpell nel 1880 e, quindi, Lorrain nel 1898. Si tratta di un gruppo eterogeneo di molte malattie neurodegenerative geneticamente determinate^[1], chiamate anche paraparesi

■ Aspetti clinici

Spettro fenotipico

L'esame neurologico evidenzia una sindrome piramidale franca degli AI, in primo piano della quale è presente una spasticità, in particolare alla deambulazione. La paraparesi è moderata

e si ritrovano gli altri segni classici di irritazione piramidale (segno di Babinski bilaterale e riflessi tendinei che possono essere vivaci, diffusi e, a volte, policinetici)^[1]. Una debolezza muscolare lentamente progressiva degli AI comparirà secondariamente e accompagnerà i segni piramidali.

Esiste una grande variabilità inter- e intrafamiliari per quanto riguarda l'età di esordio della malattia, i sintomi clinici, la rapidità di progressione e il grado di gravità della disabilità^[11,12]. A volte, non è facile datare con certezza l'età delle prime manifestazioni cliniche. L'interrogatorio è importante e può aiutare, riscontrando una limitazione delle capacità atletiche fin dall'infanzia o delle difficoltà nei gesti della vita quotidiana (salire le scale, indossare le scarpe, ecc.).

La classificazione storica delle PSE (forme pure contro forme complesse) tende a essere soppiantata da una classificazione clinicogenetica, tanto più che la maggior parte dei sottotipi genetici può essere associata a presentazioni cliniche al tempo stesso pure e complesse. Per parlare di PSE pura, la clinica deve essere limitata a una sindrome piramidale spastica e/o deficitaria degli AI, a cui possono, tuttavia, associarsi un'ipopallestesia, dei disturbi vescicosfinterici, una scoliosi e dei piedi cavi^[13,14]. La risonanza magnetica (RM) cerebrale e midollare può evidenziare un'atrofia midollare cervicale e toracica^[15]. Il quadro clinico delle PSE complesse (o complicate) è arricchito da segni neurologici o extraneurologici addizionali, tra cui: neuropatia periferica, segni extrapiramidali, atassia cerebellare, epilessia, ritardo mentale o deterioramento cognitivo, retinite pigmentosa, atrofia ottica, sordità, ittiosi, lesione endocrina, cataratta e così via^[2]. L'evidenza alla RM cerebrale di un'atrofia del corpo calloso, di ipersegnali della sostanza bianca o di un'atrofia cerebellare permette di classificare la PSE tra le forme complesse^[16].

Diagnosi di certezza e diagnosi differenziali

La presenza di una sindrome piramidale (dominata da una spasticità bilaterale degli AI) e la natura lentamente progressiva della lesione sono due prerequisiti indispensabili per poter ipotizzare la diagnosi. La nozione di precedenti familiari e, per alcune forme, l'età di insorgenza o la presenza di segni clinici supplementari rinforzano il sospetto diagnostico. Tuttavia, prima di procedere nell'iter diagnostico, devono essere escluse le diagnosi differenziali (compressione midollare, malattie infiammatorie, ecc.), in particolare in assenza di una storia familiare positiva (casi sporadici) o in presenza di segni clinici associati (PSE complesse)^[17]. La realizzazione di una RM cerebrale e midollare nonché di un bilancio metabolico consente di escludere alcune, in particolare alcune cause acquisite^[17]. Le patologie curabili (come una carenza di vitamina B₁₂ o di vitamina E, una distonia dopasensibile, ecc.) così come delle patologie di eziologia e prognosi diverse (sclerosi multipla nella sua forma progressiva, adreno-leuco-distrofia, altre malattie del motoneurone, ecc.) devono essere escluse prioritariamente.

In caso di atassia associata, è indispensabile prendere in considerazione la possibilità di un'atassia cerebellare ereditaria (in particolare la malattia di Friedreich e l'atassia spastica recessiva autosomica di Charlevoix-Saguenay [ARSACS], ecc.).

I primi criteri diagnostici di Harding, nel 1981, consistevano nella presenza di un'iperreflessia degli AI, in associazione con almeno uno dei segni seguenti: andatura spastica in progressivo peggioramento, segno di Babinski bilaterale, clono della rotula o trepidazione epiletticoide dei piedi^[18]. Non si raccomanda più, peraltro, di utilizzare la classificazione di Fink, che aveva proposto di classificare i parenti in base alla loro probabilità relativa di essere affetti^[17]. Oggi, la diagnosi di PSE può essere posta in presenza^[1,8]:

- di sintomi e segni clinici di debolezza spastica degli AI, bilaterale e simmetrica, di evoluzione lentamente progressiva (ma con una notevole variabilità da un individuo all'altro), spesso associati a disturbi sfinterici (urgenza urinaria, perdite di urina) e a parestesie agli AI;
- di segni neurologici che testimoniano una lesione del fascio corticospinale limitati agli AI (spasticità, deficit motorio,



iperreflessia osteotendinea e un riflesso cutaneo plantare in estensione). I riflessi agli arti superiori (AS) possono essere vivaci, ma il tono è normale;

- una storia familiare positiva e/o dopo l'esclusione delle diagnosi differenziali.

In aggiunta a questi criteri, le forme complesse si distinguono per l'associazione di altri segni e sintomi neurologici o extraneurologici.

Per quanto riguarda gli strumenti di valutazione clinica, esistono diverse scale per misurare la gravità e la progressione della spasticità. Quella più comunemente usata di routine è la *spastic paraplegia rating scale* (SPRS), che valuta 13 voci in una quindicina di minuti, senza necessità di attrezzature speciali^[19]. Il *composite cerebellar functional severity score* (CCFS) è stato sviluppato con successo per valutare atassie e paraplegie spastiche. Tale punteggio è ottenuto a partire dal tempo cronometrato con la mano dominante per eseguire il test dei nove fori e dal *click-test*^[20,21].

Aspetti genetici

Grazie ai progressi della genetica molecolare, la classificazione delle PSE è in continua evoluzione e si allontana dalla classificazione di Harding basata unicamente sulla modalità di trasmissione e sul carattere clinico puro o complesso^[1].

La classificazione attuale prende in considerazione gli elementi seguenti:

- il quadro clinico e il fenotipo che permettono di distinguere PSE complesse e pure;
- la modalità di trasmissione della malattia (AD, AR, LX);
- il locus o gene coinvolto;
- i meccanismi fisiopatologici coinvolti (se conosciuti).

In generale, le forme a trasmissione AD sono le più frequenti in Francia. I diversi sottotipi genetici sono stati denominati SPG (*spastic paraplegia gene*), seguito da un numero corrispondente all'ordine cronologico di scoperta della loro localizzazione cromosomica (SPG1, SPG2, ecc.). Oltre 70 geni sono stati identificati fino a oggi e molti altri restano ancora da scoprire.



PSE a trasmissione autosomica dominante (PSE AD)

Queste forme, che rappresentano il 70% delle PSE^[2], sono quelle più spesso riscontrate nei paesi occidentali. Sono stati identificati numerosi loci. La variabilità è la regola, sia per l'età di esordio che per la gravità e la velocità di progressione della malattia. La penetranza può essere incompleta nelle forme pure, spiegando, allora, i salti di generazione osservati in alcune famiglie.



SPG4

Il sottotipo SPG4 spiega il 40% delle famiglie francesi che obbediscono a una trasmissione AD. Questa forma è il prototipo di una paraplegia spastica pura ma è, tuttavia, caratterizzata da una grande eterogeneità clinica con una variabilità inter- e intrafamiliari marcata. L'età di comparsa dei sintomi è, in media, intorno ai 29-35 anni, ma ciò è, in realtà, molto variabile da un individuo all'altro, anche all'interno della stessa famiglia, e può andare da 1 a 80 anni^[22]. Anche se la penetranza è età-dipendente e può rimanere incompleta, spiegando, allora, i salti di generazione osservati in alcune famiglie, circa il 40% dei pazienti è sintomatico prima dei 30 anni^[11,14,23].

La variabilità riguarda anche la gravità della lesione, anche se la disabilità di solito resta moderata, poiché il 60-70% dei pazienti conserva la deambulazione mentre il 17% dei pazienti finisce su una sedia a rotelle. Si tratta, il più delle volte, di forme pure, ma si possono, talora, osservare dei segni addizionali, come una lesione del secondo neurone o una neuropatia sensorimotoria assonale, soprattutto dopo una lunga durata di evoluzione^[24-26], o dei disturbi cognitivi che possono anche arrivare, in casi molto rari, fin a un deficit intellettivo^[27-30]. I pazienti

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049294>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049294>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)