

Atrofia multisistemica

A. Foubert-Samier, F. Tison, W.-G. Meissner

L'atrofia multisistemica (AMS) è una malattia neurodegenerativa dell'adulto, di evoluzione progressiva e di prognosi grave. I criteri diagnostici sono essenzialmente clinici e permettono la diagnosi di AMS con due gradi di certezza: «possibile» e «probabile»; il carattere «certo» è, dal canto suo, apportato dall'esame anatomopatologico. Questa diagnosi si basa sulla combinazione variabile di quattro segni clinici: una sindrome parkinsoniana (P), una sindrome cerebellare (C), una disautonomia e una sindrome piramidale. La presenza di una disautonomia è indispensabile per il carattere «probabile» o «possibile» dell'AMS e, in funzione della prevalenza della sindrome parkinsoniana o della sindrome cerebellare, si definiscono due forme di AMS: l'AMS di tipo P o l'AMS di tipo C. Alcuni esami complementari consentono di apportare degli argomenti per la diagnosi, come la presenza di anomalie suggestive di AMS alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o la presenza di una denervazione dopaminergica al Dat-Scan. La diagnosi di certezza si basa sull'esame anatomopatologico post-mortem, che mostra in particolare una degenerazione olivo-ponto-cerebellare e della via nigrostriatale, associata ad abbondanti inclusioni oligodendrogliali intracitoplasmatiche contenenti dell'alfa-sinucleina. Le risorse terapeutiche sono limitate, fatta eccezione per il trattamento sintomatico della disautonomia. È necessario un accompagnamento da parte di un'équipe pluridisciplinare per migliorare le condizioni di vita del paziente e della sua famiglia.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Atrofia multisistemica; Sindrome parkinsoniana atipica; Disautonomia

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Epidemiologia	2
■ Caratteristiche anatomopatologiche e fisiopatologiche	2
Storia del concetto di atrofia multisistemica	2
Anatomia patologica	2
Inclusioni oligodendrogliali e concetto di alfa-sinucleinopatie	2
Ipotesi fisiopatologiche	3
Genetica	3
■ Criteri diagnostici e segni clinici	3
Criteri diagnostici consensuali	3
Segni clinici principali	3
Altri segni clinici	5
■ Esami complementari	6
Risonanza magnetica cerebrale morfologica	6
Diagnostica per immagini funzionale	6
Esami disautonomici	6
Scale di valutazione	7
■ Diagnosi differenziale	7
Atrofia multisistemica di forma parkinsoniana	7
Atrofia multisistemica di forma cerebellare	7
Lesione disautonomica	8
«Fragile X-associated tremor ataxia syndrome»	8

■ Trattamento	8
Trattamento della sindrome parkinsoniana	8
Trattamento della sindrome cerebellare	8
Trattamento della disautonomia	8
Disturbi respiratori e del sonno	9
Altri segni	9
■ Conclusioni	10

■ Introduzione

L'atrofia multisistemica (AMS) è una patologia neurodegenerativa rara, sporadica, che insorge, il più delle volte, nel sesto decennio, ed è responsabile di quadri clinici che associano in gradi variabili una sindrome parkinsoniana, una sindrome cerebellare e dei segni disautonomici e piramidali. La sua prognosi è più infausta di quella della malattia di Parkinson idiopatica (MPI), con una sopravvivenza mediana inferiore ai dieci anni. Il termine di AMS è stato proposto per la prima volta nel 1969 da Graham e Oppenheimer per raggruppare tre entità cliniche che derivano da uno stesso processo degenerativo, che sono l'atrofia olivo-ponto-cerebellare (AOPC) descritta da Dejerine e Thomas, la sindrome di Shy e Drager che associa una disautonomia primitiva a una sindrome parkinsoniana e a una sindrome cerebellare e la degenerazione

striatonigrica (DSN) descritta nello stesso periodo da Adams [1-3]. Quinn ha successivamente consolidato il concetto proponendo dei criteri diagnostici classificati in due sottogruppi: tipi AOPC e DSN [4]. Gli studi anatomopatologici sono, in seguito, venuti a confermare lo spettro clinico dell'AMS con l'evidenziazione di inclusioni oligodendrogliali costituite principalmente da alfa-sinucleina aggregata [5,6]. Infine, sono stati proposti dei criteri di AMS da Gilman nel 1998, perfezionati nel 2008 [7,8].

■ Epidemiologia

L'AMS è una malattia neurodegenerativa rara. Essa è considerata una delle due principali eziologie di sindrome parkinsoniana atipica, insieme alla paralisi sopranucleare progressiva (PSP). Secondo le casistiche, si stima che essa rappresenti il 5-10% delle sindromi parkinsoniane [9].

La prevalenza è bassa, dieci volte inferiore alla MPI, stimata, a seconda degli studi e dei criteri, da 1,6 a 5 casi per 100 000 abitanti. La variabilità di queste cifre è in parte dovuta ai criteri utilizzati e alla difficoltà degli studi su una popolazione generale, tenuto conto del modesto numero di casi. In base allo studio di popolazione AMS-Aquitaine, la prevalenza nella popolazione generale è stimata a 1,94 casi per 100 000 abitanti, con un aumento a 17-29 casi per 100 000 abitanti nei soggetti di età superiore ai 55 anni [10,11]. Altri studi di popolazione riscontrano una prevalenza dell'AMS «possibile» e «probabile» di 4,4/100 000 [12] e di 3,4/100 000 con l'utilizzo dei criteri più recenti sulla popolazione islandese [13]. L'incidenza è, quindi, bassa, stimata tra 0,6 e 1,6 casi per 100 000 abitanti per anno [13].

Sul piano clinico, l'AMS si caratterizza per l'associazione variabile di una sindrome parkinsoniana poco dopa-sensibile, di una sindrome cerebellare, di una sindrome piramidale e di disturbi disautonomici che permettono di classificarla, secondo la loro prevalenza, in due forme cliniche: AMS di tipo cerebellare (AMS-C) e di tipo parkinsoniano (AMS-P) [7,8]. In Europa e in America del Nord, l'AMS-P è la forma più frequente; viceversa, l'AMS-C è la forma dominante nella popolazione asiatica [14].

Sembra esistere una predominanza maschile [15]. Tuttavia, altri lavori hanno riscontrato un rapporto fra i sessi vicino a 1 e, più recentemente, lo studio islandese ha riscontrato una preponderanza femminile [13]. L'età media di esordio è situata nel sesto decennio, stimata a $56,2 \pm 8,4$ anni in uno studio prospettico multicentrico europeo [16]. Una delle difficoltà è determinare con precisione l'inizio della malattia. Infatti, il tempo tra i primi segni e la diagnosi è spesso lungo, stimato tra due e sette anni [16]. La mediana di sopravvivenza media dopo l'esordio dei sintomi è stimata tra otto e dieci anni nella maggioranza degli studi. La coorte europea riscontrava un intervallo medio di 9,8 anni (intervallo di confidenza al 95% [IC95%]: 8,1-11,4). I fattori di prognosi infausta sarebbero la forma parkinsoniana dell'AMS, la comparsa precoce di disturbi urinari e la presenza di segni disautonomici gravi o di uno stridor [10,17-20]. Le cause di morte più frequenti sono le infezioni broncopolmonari e le morti improvvise [21-23]. Occorre notare che esistono delle forme molto lentamente evolutive, con la comparsa, a volte tardiva, della disautonomia, e associate a una prognosi migliore. La percentuale di questi soggetti resta difficile da valutare per il momento [24,25].

■ Caratteristiche anatomopatologiche e fisiopatologiche

Storia del concetto di atrofia multisistemica

Le prime descrizioni cliniche e patologiche di AOPC risalgono all'inizio del XX secolo. Nel 1900, Déjerine e Thomas pubblicano il caso di due pazienti che presentano un'atassia tardiva associata a una rigidità e a un'acinesia con, sul piano anatomopatologico, una degenerazione del sistema olivo-ponto-cerebellare (OPC). Nel 1960, Shy e Drager descrivono un'entità clinica che

associa una disautonomia primitiva a una sindrome cerebellare, una sindrome parkinsoniana e una lesione piramidale, in gradi diversi [2]. L'esame anatomopatologico ha evidenziato una degenerazione delle colonne intermediolaterali del midollo e dei centri midollari vegetativi simpatici. Nello stesso periodo, sono stati descritti quattro casi di sindrome parkinsoniana legata a una degenerazione combinata della sostanza nigra e dello striato (DSN) [26]. Nel 1969, Graham e Oppenheimer hanno proposto il termine di AMS per raggruppare queste tre entità nosologiche, che sono l'espressione di uno stesso processo neurodegenerativo che associa in gradi diversi una lesione dei sistemi nigrostriatali e OPC e delle colonne intermediolaterali del midollo [1]. Queste entità hanno, in effetti, in comune delle lesioni anatomopatologiche specifiche descritte per la prima volta nel 1989 e confermate in seguito in numerose altre casistiche [5,27,28]. Questi indicatori citopatologici comuni sono le inclusioni oligodendrogliali intracitoplasmatiche (*glial cytoplasmic inclusion* [GCI]) costituite principalmente da alfa-sinucleina [6,29,30]. La loro presenza permette di definire i casi di AMS certa al momento dell'esame autoptico [31].

Anatomia patologica

Sul piano macroscopico, la distribuzione delle lesioni è caratteristica, con una lesione dei sistemi OPC e nigrostriatale in gradi variabili. Queste lesioni si caratterizzano per un'atrofia del cervelletto, del ponte e delle olive bulbari [32]. Si notano anche una decolorazione e un'atrofia del locus coeruleus e della sostanza nigra [32], così come una colorazione bruna dei putamen legata a un sovraccarico di ferro [33].

Sul piano microscopico, si riscontrano, da una parte, degli aspetti non specifici (gliosi reattiva, perdita neuronale, ecc.) e, dall'altra, le inclusioni intranucleari specifiche [34]. Queste inclusioni sono argirofile, presenti nella sostanza bianca e, più specificamente, nel citoplasma degli oligodendrociti. Le si ritrova anche nella sostanza grigia, negli oligodendrociti satelliti di neuroni e, più raramente ancora, negli astrociti [35]. Le inclusioni neuronali intranucleari e nucleari sono molto meno frequenti. Queste inclusioni sono presenti nell'insieme del sistema nervoso centrale (SNC), con una forte densità nelle regioni che appartengono al sistema OPC e ai circuiti motori cortico-striato-corticali [36-38].

In parallelo, esiste un'alterazione significativa della sostanza bianca, più particolarmente a livello della capsula interna, del ponte, dei peduncoli cerebellari medi, dell'oliva inferiore, delle colonne intermediolaterali del midollo, del nucleo di Onuf e delle fibre striatopallidali [39]. Tuttavia, l'esistenza di questa alterazione della sostanza bianca non permette di determinare se si tratta di un fenomeno primitivo responsabile della perdita assonale oppure di un fenomeno secondario alla degenerazione neuronale [33]. Peraltro, la relazione tra l'importanza delle GCI, la gravità della perdita neuronale e la durata della malattia resta controversa. Alcuni autori hanno, infatti, riscontrato una relazione, mentre altri no [28,36].

Inclusioni oligodendrogliali e concetto di alfa-sinucleinopatie

Lo sviluppo ulteriore di marcatori immunoistochimici ha permesso una migliore individuazione e una caratterizzazione più sottile sul piano citochimico delle GCI. Esse sono riconosciute da diversi anticorpi, in particolare dagli anticorpi anti-ubiquitina ed evidentemente dagli anticorpi anti-alfa-sinucleina [40,41]. Sono anche state evidenziate in queste inclusioni delle proteine che intervengono nelle vie di segnalazione cellulare, come *cyclin dependant kinase 5* (cdk5), *cyclic adenosine monophosphate-regulated phosphoprotein-32* (DARPP-32) [42], delle proteine chaperon (della famiglia delle «heat shock protein» come Hsc 70 e Hsp 70) [43], delle proteine associate ai microtubuli e così via. Le inclusioni sono costituite da una maglia lassa di filamenti di 15-30 nm di diametro. Questi filamenti sono costituiti da depositi proteici anomali e da materiale proveniente da organuli citoplasmatici.

Questi dati anatomopatologici partecipano alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici. In effetti, i corpi di Lewy e le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049342>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049342>

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