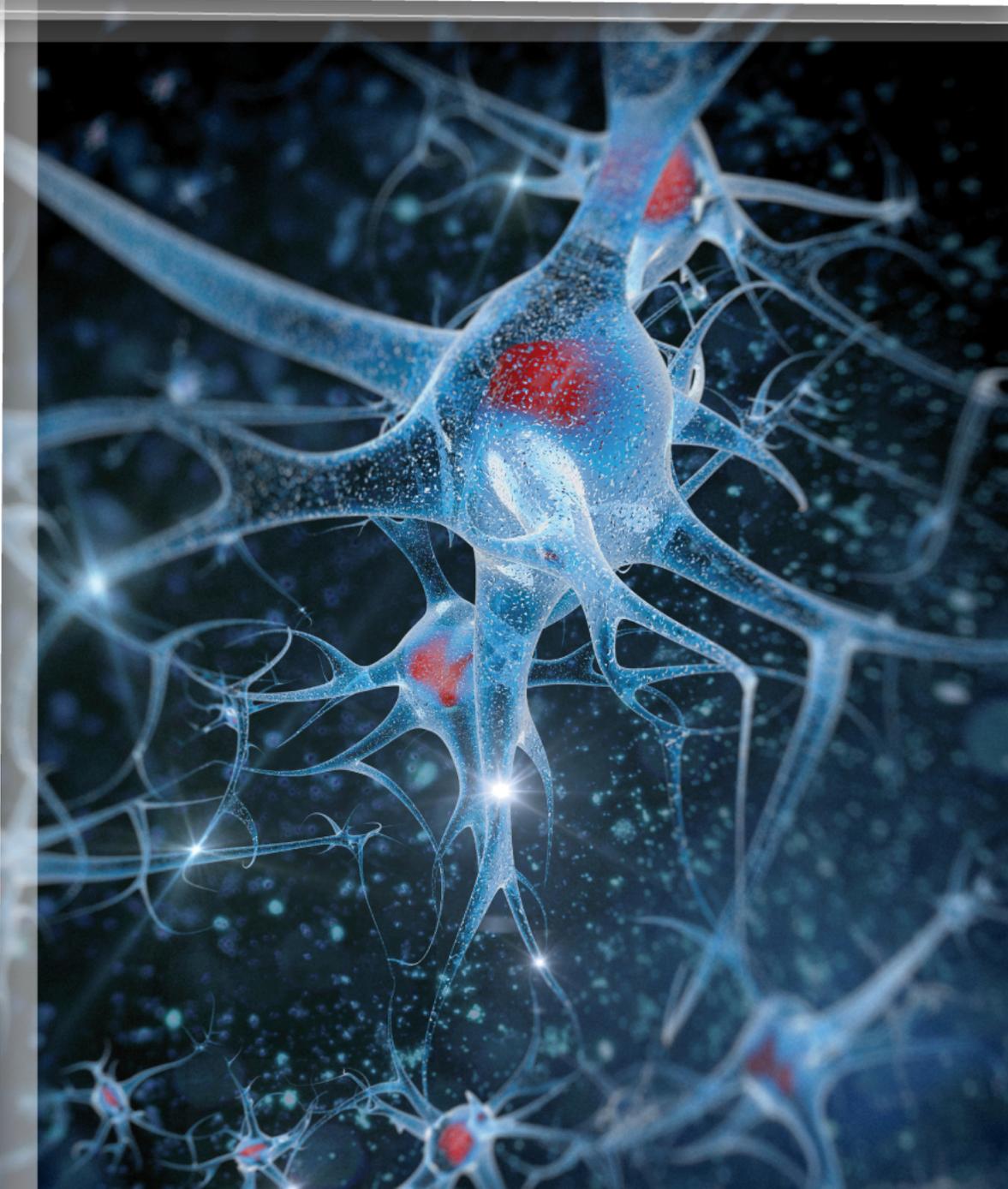


A. Federico
C. Caltagirone • L. Provinciali • G. Tedeschi

Neurologia Pratica



Neurologia pratica

Antonio Federico
Carlo Caltagirone
Leandro Provinciali
Giacchino Tedeschi



Antonio Federico, Carlo Caltagirone, Leandro Provinciali, Gioacchino Tedeschi
NEUROLOGIA PRATICA
Copyright © 2014, EdiSES S.r.l. - Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2018 2017 2016 2015 2014

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione:
Spazio Creativo Publishing

Fotoincisione e stampa:
Tipolitografia Petrucci Corrado & Co. S.n.c.
Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della
EdiSES s.r.l. – Napoli – Piazza Dante, 89
Tel. 081/7441706-07 Fax 081/7441705

http: www.edises.it E-mail: edises@edises.it

ISBN 978 88 7959 831 6

Autori

Editor in Chief

ANTONIO FEDERICO
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli studi di Siena
Direttore UOC Clinica Neurologica e Malattie
Neurometaboliche, AOUS, Siena

Co-Editors

CARLO CALTAGIRONE
Professore Ordinario di Neurologia e Direttore
Scientifico
Clinica Neurologica
Università di Roma "Tor Vergata"
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

LEANDRO PROVINCIALI
Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

GIOACCHINO TEDESCHI
Professore Ordinario di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

Autori

CARLO ALBANESI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti – Ancona

ROBERTA ANNICCHIARICO
Dirigente Medico Geriatra
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

PASQUALE ANNUNZIATA
Professore Associato di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli studi di Siena

SARA BALDINELLI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti – Ancona

FRANCESCO BARBAN
Psicologo Borsista
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

CARLA BATTISTI
Dirigente Medico Neurologo
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli studi di Siena

SIMONA BONAVITA
Professore Associato di Neurologia
I Clinica Neurologica della Seconda Università di
Napoli

LAURA BURATTI
Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Clinica Neurologica
Università Politecnica delle Marche

MARIA GABRIELLA BUZZI
Dirigente Medico Neurologo
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

CLAUDIA CACCIARI
Psicologa Ricercatrice
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

CARLO CALTAGIRONE
Professore Ordinario di Neurologia e Direttore
Scientifico
Clinica Neurologica
Università di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

MARIANNA CAPECCI (gruppo Provinciali)

FERDINANDO CARANCI
Ricercatore Universitario di Neuroradiologia
Manca afferenza (gruppo Tedeschi)

GIOVANNI AUGUSTO CARLESIMO
Professore Associato di Neurologia
Clinica Neurologica
Università di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

GIULIA CARLINI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti – Ancona

MARIA ALESSANDRA CARLUCCIO
Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli studi di Siena

MARIA GABRIELLA CERAVOLO (gruppo Provinciali)

GIOVANNI CIRILLO
Dottorando di Ricerca in Neuroscienze
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

SOSSIO CIRILLO
Professore Ordinario di Neuroradiologia
Manca afferenza (gruppo Tedeschi)

LUCA CRAVELLO
Dirigente Medico Geriatra
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

ALESSANDRO D’AMBROSIO
Medico in Formazione Specialistica
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

ROSITA DE MICCO
Medico in Formazione Specialistica
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

NICOLA DE STEFANO
Professore Associato di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

MARIDA DELLA CORTE
Medico in Formazione Specialistica
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

ILARIA DI DONATO
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

MARIA TERESA DOTTI
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

GIAN MARIA FABRIZI
Professore Associato di Neurologia
Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi di Verona

ALESSIA FEDERICI
Dirigente Medico Geriatra
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

ANTONIO FEDERICO
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena
Direttore UOC Clinica Neurologica e Malattie
Neurometaboliche, AOUS, Siena

CHIARA FIORI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

PATRIZIA FORMICHI
Tecnico Laureato – Biologa
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ANTONIO GALLO
Ricercatore Universitario di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

MASSIMO GALLUCCI
Professore Ordinario di Neuroradiologia
Manca afferenza (gruppo Tedeschi)

PROFESSOR GIAN LUIGI GIGLI
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Neurologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della
Misericordia” - Udine

BRUNO GIOMETTO
Direttore UOC di Neurologia
Ospedale Generale Ca’ Foncello
Azienda ULSS 9 - Treviso

MARIA TERESA GIORDANA
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi di Torino

FRANCESCA GIRELLI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

ANTONIO GUIZZARO
Dirigente Medico di Neurologia
Servizio di Neurofisiopatologia
Seconda Università di Napoli

GIORGIA JORIO
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

GIACOMO KOCH
Dirigente Medico Neurologo
Policlinico Universitario di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

SIMONA LATTANZI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

SABATINO MAIONE
Professore Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università di Napoli

ALESSANDRO MALANDRINI
Professore Associato di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

LARA MANNARELLA DI TORO
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

DANIELA MARINO
Dottoranda di ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

GIUSEPPE MICELI
Direttore
Dipartimento di Neurologia d’Urgenza
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Mon-
dino – Pavia

ANDREA MIGNARRI
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

MARIA ROSARIA MONSURRÒ
Ricercatore Universitario di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

MARIA DONATA ORFEI
Psicologa Ricercatrice
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

SILVIA PALMERI
già Ricercatrice di Neurologia (in pensione)
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ROBERTA PERRI
Dirigente Medico Neurologo
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

CRISTINA PETRELLI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

ELENA PRETEGIANI
Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

LEANDRO PROVINCIALI
Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

ELENA RADI
Assegnista di Ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

SARA RENZI
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

RAFFAELE ROCCHI
Ricercatore di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

FRANCESCA ROSINI
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ALESSANDRO ROSSI
Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ANNA RUBEGNI
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ALESSANDRA RUFA
Ricercatrice di Neurologia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

ROSARIA SACCO
Dottoranda in Neuroscienze
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

MAURO SILVESTRINI
Professore Associato di Neurologia
Clinica Neurologica – Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica
Università Politecnica delle Marche

GIANFRANCO SPALLETTA
Psichiatra – Direttore del Laboratorio di Neuropsichiatria
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

CARMEN STABILE
Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

RUJA TAFFI
Dirigente Medico
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti – Ancona

ILARIA TAGLIA
Dottoranda di Ricerca
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

GIOACCHINO TEDESCHI
Professore Ordinario di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

ALESSANDRO TESSITORE
Professore Associato di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

VINCENZO TODISCO
Dirigente Medico di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

FRANCESCA TROJSI
Ricercatore Universitario di Neurologia
I Clinica Neurologica
Seconda Università di Napoli

CLAUDIA VINCIGUERRA
Medico in Formazione Specialistica
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e
Neuroscienze
Università degli Studi di Siena

GIOVANNA VITICCHI
Dirigente Medico
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti – Ancona

SARA ZAGAGLIA
Medico in Formazione Specialistica
Clinica di Neurologia
Ospedali Riuniti - Ancona

GIAN DANIELE ZANNINO
Neuropsicologo Ricercatore
IRCCS Fondazione S. Lucia – Roma

MARCO ZOCCARATO
Manca ruolo
Ospedale Generale Ca' Foncello
Azienda ULSS 9 - Treviso

Questo volume è dedicato a tutti coloro che quotidianamente hanno contribuito al miglioramento delle nostre conoscenze, ai nostri Maestri, ai nostri Allievi ed ai nostri Pazienti.

Prefazione

Qualche anno fa, con i colleghi Carlo Caltagirone, Leandro Provinciali e Gioacchino Tedeschi, abbiamo pensato che poteva essere utile offrire ai giovani studenti di neurologia, agli specializzandi ed ai Neurologi in generale un volume che fosse focalizzato sulla centralità del paziente con i suoi sintomi principali che lo portano alla nostra valutazione clinica, che fornisse linee guida diagnostico-terapeutiche e dove potessero anche essere reperibili moderne informazioni sulle nuove tecnologie diagnostiche, oltre che su alcuni importanti problemi gestionali, come l'approccio neuroriabilitativo, la neurologia di genere e le malattie neurologiche rare, o scientifici (i meccanismi patogenetici della neurodegenerazione, il contributo della neurogenetica alla pratica clinica, ecc.).

Tra le referenze bibliografiche, soprattutto per le patologie caratterizzate da fenotipi motori tipici, abbiamo inserito anche degli indirizzi web, raggruppati alla fine del libro, che consentiranno di accedere a video dimostrativi delle varie patologie. Nasce così questo volume di Neurologia Pratica, che si presenta accattivante, con numerose immagini e schemi e che affronta anche tradizionalmente la fisiopatologia delle malattie del sistema nervoso centrale, periferico e del muscolo.

È stato un lavoro interessante, che ci ha permesso di rivisitare tutta la neurologia, immedesimandoci in chi affronta per la prima volta tali argomenti, spesso difficili ma affascinanti, e nello stesso tempo offrendo al lettore gli strumenti per una conoscenza approfondita ed attuale delle varie tematiche.

Alla sua stesura, insieme a noi hanno partecipato numerosi nostri collaboratori, giovani e meno giovani; alcuni capitoli sono stati redatti anche da esperti nazionali dell'argomento. A tutti va un sentito ringraziamento, che estendiamo anche a chi, nella Casa Editrice, ha portato avanti il progetto editoriale.

Come tutti coloro che hanno deciso di produrre un libro, auspichiamo che questo volume possa aiutare il lettore ad entrare nel mondo delle malattie del sistema nervoso, a comprenderne i meccanismi fisiopatologici, a individuarne le corrette terapie e soprattutto a considerare ogni paziente nella sua complessità ed individualità, che va di volta in volta analizzata e interpretata con metodo scientifico.

Prof. Antonio Federico
Editor in Chief
Siena, luglio 2014

Indice generale

Sezione I Approccio al paziente neurologico

Capitolo 1

Introduzione alla Neurologia: dalla Neurologia del passato alla Neurologia moderna 3

- La Neurologia nella storia, 4
- La Neurologia nella Grecia ellenistica, 4
- La Neurologia nel Medio Evo, 5
- La Neurologia del Rinascimento, 5
- La Neurologia del XVII e del XVIII secolo, 6
- Neuroanatomia e neurofisiologia nel XIX secolo, 8
- La Neurologia clinica del XIX secolo, 9
- La Neurologia del XX secolo, 10
- La Neurologia italiana, 11
- La Neurologia del terzo millennio, 13
- Lecture consigliate*, 13

Capitolo 2

Approccio al paziente. Anamnesi ed esame clinico di interesse neurologico 14

- Approccio al paziente neurologico, 14
- Riconoscimento e corretto inquadramento dei sintomi, 14
- Esame clinico, 28
- Lecture consigliate*, 38

Capitolo 3

L'esame neuropsicologico 39

- Definizione, 39
- Ambiti di applicazione, 40
- Procedura di un esame neuropsicologico, 42
- Lecture consigliate*, 45

Capitolo 4

Diagnostica neuroradiologica 46

- Indagine radiografica diretta, 46

Tomografia computerizzata, 47

Risonanza magnetica, 52

Angiografia cerebrale, 68

Ecografia, 69

Lecture consigliate, 69

Capitolo 5

Metodologie diagnostiche neurofisiologiche 71

- Elettroencefalografia clinica: applicazioni e metodi, 71
- Metodiche elettrofisiologiche, 86
- Potenziali evocati, 89
- Neurosonologia, 98
- Lecture consigliate*, 104

Capitolo 6

Metodologie diagnostiche di laboratorio 105

- Esami biochimici generali, 105
- Esame del liquor cefalo-rachidiano, 107
- Lecture consigliate*, 111

Capitolo 7

Neurogenetica clinica 112

- Meccanismi di ereditarietà, 112
- Variazioni del genoma umano, 114
- Correlazione genotipo-fenotipo e interazioni genotipo-fenotipo nella variabilità clinica delle malattie neurogenetiche, 116
- La diagnosi molecolare ed il sequenziamento dell'esoma per l'identificazione di geni-malattia, 118
- Neurogenetica: il progresso di "nuova generazione" nella ricerca neurologica, 120
- Applicazioni cliniche del sequenziamento di ultima generazione, 121
- Classificazione genotipica delle malattie neurologiche, 121
- Lecture consigliate*, 134

Sezione II

Guida alla diagnosi

Capitolo 8

Approccio al paziente con uno stato confusionale acuto 137

Introduzione, 137
 Criteri diagnostici e manifestazioni cliniche dello stato confusionale acuto, 137
 Fattori eziologici dello stato confusionale acuto, 139
 Esame del paziente con SCA e test diagnostici, 140
 Fisiopatologia dello SCA, 141
Lecture consigliate, 143

Capitolo 9

Approccio al paziente con demenza 144

Definizione della condizione, 144
 Aspetti di patofisiologia, 145
 Storia della sintomatologia, età di esordio, caratteristiche cliniche e familiarità, 149
 Esame clinico generale e neurologico, 151
 Esami strumentali, 152
 Diagnosi differenziale, 157
 Linee guida, 157
Lecture consigliate, 158

Capitolo 10

Approccio al paziente in coma 159

Definizione di coma e problemi di diagnosi differenziale, 159
 Approccio clinico al paziente in coma, 161
 La ricerca delle cause del coma, 168
 Indagini strumentali, 169
 Obiettivi terapeutici nella gestione del paziente in coma, 172
 Aspetti prognostici ed evoluzione, 173
 Morte cerebrale, 177
Lecture consigliate, 181

Capitolo 11

Approccio al paziente con epilessia 182

Diagnosi, 182
 Terapia, 187
Lecture consigliate, 192

Capitolo 12

Approccio al paziente con sincope ed altre perdite transitorie di coscienza 193

Perdite transitorie di coscienza (PTdC), 193
 Diagnosi differenziale, 195
 Approccio diagnostico ai disturbi transitori della coscienza, 196

Quadri clinici con elementi di diagnostica differenziale, 200

Lecture consigliate, 205

Capitolo 13

Approccio al paziente con disturbi dell'andatura 206

Definizione della condizione, 206
 Aspetti di patofisiologia della marcia, 206
 Sintomatologia e caratteristiche cliniche, 207
 Esame clinico generale e neurologico, 210
 Diagnosi differenziale, 210
Lecture consigliate, 211

Capitolo 14

Approccio al paziente con disturbi della visione 212

Definizione, 212
 Eziologia, 212
 Diagnosi, 212
 Deficit visivi da causa pre-chiasmatica, 213
 Deficit visivi da causa chiasmatica/post-chiasmatica (si veda anche il capitolo sul nervo ottico), 220
Lecture consigliate, 221

Capitolo 15

Approccio al paziente con diplopia 222

Cause di diplopia, 222
 Valutazione della diplopia, 224
 Esame clinico, 225
Lecture consigliate, 227

Capitolo 16

Approccio al paziente con vertigini 228

Definizione, 228
 Considerazioni anatomo-fisiologiche, 228
 Esame del sistema vestibolare, 230
 Manovre di scatenamento delle vertigini, 231
 Approccio clinico-diagnostico al paziente con disordine del sistema vestibolare, 232
Lecture consigliate, 237

Capitolo 17

Approccio al paziente con cefalea e dolori facciali 238

Introduzione, 238
 Anatomia e neurofisiologia del dolore, 238
 Il dolore cefalico, 241
 Cefalee primarie, 243
 Cefalee secondarie, 244
 Neuropatie dolorose craniche e altri dolori facciali, 250



Considerazioni conclusive, 251
Lecture consigliate, 251

Capitolo 18

Approccio al paziente con dolori vertebrali 252

Valutazione clinica dei dolori del rachide, 252
 Correlazioni anatomo-cliniche, 258
 Diagnosi differenziale con altre sintomatologie dolorose distrettuali, 263
 Procedure diagnostiche in caso di dolore in corrispondenza del rachide, 265
 Trattamento, 266
Lecture consigliate, 267

Capitolo 19

Approccio al paziente con parestesie 268

Definizione, 268
 Aspetti di fisiopatologia, 268
 Sintomatologia, 269
 Esame neurologico ed esami strumentali, 272
 Diagnosi differenziale, 272
Lecture consigliate, 274

Capitolo 20

Approccio al paziente ipercinetico 275

Tremore, 275
 Distonia, 279
 Tic, 283
 Appendice, 285
 Corea, 285
 Mioclono, 287
 Altri disordini del movimento ipercinetici, 289
Lecture consigliate, 290

Capitolo 21

Approccio al paziente ipocinetico 291

Definizione della condizione, 291
 Aspetti di patofisiologia, 291
 Manifestazioni cliniche principali, 292
 Anamnesi, 292
 Esame neurologico e clinico generale, 293
 Esami strumentali, 295
 Diagnosi differenziale, 297
 Linee guida, 301
Lecture consigliate, 303

Capitolo 22

Approccio al paziente con ipostenia muscolare 304

Introduzione, 304
 Trofismo muscolare, 306

Mialgie, 307
 Crampi e contratture, 307
 Esami di laboratorio e strumentali, 307
Lecture consigliate, 308

Capitolo 23

Approccio al paziente con disturbi del sonno 309

Le basi biologiche della valutazione clinica, 309
 Correlati anatomo-clinici e biochimici del sonno, 311
 Approccio al paziente con disturbi del sonno. Il riconoscimento delle condizioni patologiche, 312
Lecture consigliate, 322

Capitolo 24

Approccio al paziente con disautonomia 323

Definizione, 323
 Aspetti di fisiopatologia, 323
 Sintomatologia, 324
 Esame clinico generale e neurologico, 328
 Esami strumentali, 328
 Test bioumorali e morfologici, 332
 Esame del liquido cerebro-spinale, 333
 Biopsia della cute, 333
 Diagnosi, 333
 Linee guida, 333
Lecture consigliate, 337

Sezione III Fisiopatologia e clinica delle malattie neurologiche

Capitolo 25

Crisi epilettiche ed epilessie 341

Crisi epilettiche, 341
 Epilessie, 344
 Crisi febbrili, 350
 Selezione di quadri elettroencefalografici, 350
 Terapia antiepilettica, 355
Lecture consigliate, 360

Capitolo 26

Commozione cerebrale ed altre conseguenze del trauma cranico 361

Introduzione al trauma cranio-encefalico, 361
 Il percorso assistenziale del trauma cranico lieve, 369
 Il percorso assistenziale del trauma cranico moderato, 372
 Il percorso assistenziale del trauma cranico grave, 373

La prognosi nel trauma cranico, 376
 Sequele del trauma cranico, 376
Lecture consigliate, 378

Capitolo 27

Cefalee e algie cranio-facciali

379

Introduzione, 379
 Classificazione delle cefalee primarie, 379
 Emicrania, 380
 Cefalea di tipo tensivo, 385
 Cefalea a grappolo e altre cefalalgie
 autonomico-trigeminali (TAC), 388
 Altre cefalee primarie, 391
 Conclusioni, 393
Lecture consigliate, 393

Capitolo 28

I nervi cranici (tranne gli oculomotori)

394

I nervo cranico: il nervo olfattivo, 394
 II nervo cranico: il nervo ottico, 397
 V nervo cranico: il nervo trigemino, 403
 VII nervo cranico: il nervo facciale, 405
 VIII nervo cranico: il nervo acustico, 410
 IX nervo cranico: il nervo glosso-faringeo, 416
 X nervo cranico: il nervo vago, 417
 XI nervo cranico: il nervo accessorio spinale, 419
 XII nervo cranico: il nervo ipoglosso, 419
 Lesioni combinate dei nervi cranici, 420
Lecture consigliate, 422

Capitolo 29

Malattie cerebrovascolari

423

Caratteristiche generali ed epidemiologia, 423
 Forme cliniche, 424
 Fattori di rischio e fisiopatologia, 428
 Elementi diagnostici dei diversi quadri
 di vasculopatia cerebrale focale, 432
 Terapia dell'ictus nella fase acuta, 434
 Principi di organizzazione assistenziale, 444
Lecture consigliate, 445

Capitolo 30

I meccanismi della neurodegenerazione e le malattie neurodegenerative

446

Alterazione delle dinamiche proteiche
 con formazione di aggregati, 447
 Stress del reticolo endoplasmatico, 453
 Difetti della degradazione proteica, 454
 Stress ossidativo e formazione di radicali
 liberi, 456
 Disfunzioni mitocondriali, 458

Frammentazione dell'apparato del Golgi
 neuronale, 460
 Alterazione del trasporto cellulare/assonale, 461
 Azione e mutazioni degli chaperones
 molecolari, 462
 Disfunzione delle neurotrofine, 462
 Processi di neuroinfiammazione, 462
 Morte neuronale: il pathway finale, 463
Lecture consigliate, 466

Capitolo 31

Malattia di Alzheimer ed altre forme di demenza

467

Definizione e classificazione delle forme
 di demenza non-AD, 467
 Aspetti di fisiopatologia, 471
 Caratteristiche cliniche, 473
 Terapia, 475
Lecture consigliate, 478

Capitolo 32

Malattia di Parkinson

479

Definizione, 479
 Epidemiologia, 479
 Classificazione, 479
 Patogenesi, 479
 Neuropatologia clinica, 482
 Caratteristiche cliniche, 483
 Diagnosi, 484
 Diagnosi differenziale, 486
 Esami strumentali, 487
 Terapia, 487
Lecture consigliate, 490

Capitolo 33

Altre malattie extrapiramidali

491

Parkinsonismi atipici, 491
 Sindromi distoniche, 497
 Sindromi ticcose, 503
 Sindromi coreiche, 503
 Altri disturbi del movimento, 509
Lecture consigliate, 512

Capitolo 34

Malattie del motoneurone

514

Definizione, 514
 Classificazione, 514
 Caratteristiche cliniche, 516
 Patogenesi, 517
 Diagnosi, 518
 Diagnosi differenziale, 519
 Terapia, 520
Lecture consigliate, 522



Capitolo 35

Atassie

Introduzione, 523
 Forme ereditarie, 524
 Atassie sporadiche, 534
 Atassie acquisite, 534
Letture consigliate, 539

Capitolo 36

Paraparesi spastiche ereditarie

Definizione, 540
 Classificazione, 541
 Caratteristiche cliniche, 541
 Patogenesi, 544
 Criteri diagnostici, 544
 Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche dominanti, 544
 Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche recessive, 547
 Paraparesi spastiche X-legate, 549
 Un algoritmo per i test genetici nelle paraplegie spastiche ereditarie, 550
 Diagnosi differenziale delle PSE, 552
 Terapia, 552
Letture consigliate, 552

Capitolo 37

Leucoencefalopatie genetiche

Introduzione, 554
 Alcune leucodistrofie per le quali è possibile una diagnosi biochimico-molecolare, 555
 Leucoencefalopatia secondaria a cromosomopatia, 561
 Leucoencefalopatia con cisti o vacuoli, 561
 Leucoencefalopatia con alterazioni scheletriche associate, 566
 Leucoencefalopatia e miopatia, 567
 Leucoencefalopatia e neuropatia periferica, 567
 Leucoencefalopatia a trasmissione ereditaria autosomica dominante, 568
 Altre forme di leucoencefalopatia, 570
 Risonanza magnetica convenzionale e spettroscopica nella diagnosi, 572
 Nuove prospettive terapeutiche: la terapia genica, 573
Letture consigliate, 573

Capitolo 38

Sclerosi multipla

Definizione, 574
 Classificazione, 575
 Caratteristiche cliniche, 575

523
 Eziologia, 576
 Patogenesi, 576
 Diagnosi, 577
 Fattori prognostici, 579
 Diagnosi differenziale, 579
 Terapia, 580
Letture consigliate, 582

Capitolo 39

540 Malattie infettive (meningiti, encefaliti, infezione da HIV, encefalopatie spongiformi) 583

Meningiti, 583
 Encefaliti, 590
 Neuroborreliosi (NB), 594
 Neurosifilide, 597
 Manifestazioni neurologiche dell'infezione da HIV, 600
 Malattie da prioni, 603
Letture consigliate, 607

Capitolo 40

554 Malattie del midollo e delle radici spinali 608

Relazioni anatomo-cliniche nelle sindromi midollari e nelle radicolopatie, 608
 Clinica delle mielopatie, 610
 Clinica delle radicolopatie, 611
 Radicolopatie isolate, multiradicolopatie, poliradicolopatie e poliradicolonevriti, 614
 Quadri clinici di mielopatia ed indagini diagnostiche, 615
 Quadri clinici di radicolopatia, 619
 Diagnosi delle radicolopatie, 620
Letture consigliate, 622

Capitolo 41

574 Tumori del sistema nervoso 623

Dati epidemiologici, 624
 Tumori neuroectodermici e tumori non neuroectodermici, 624
 Sintomi e segni dei tumori cerebrali, 625
 Modalità di presentazione clinica dei tumori cerebrali, 628
 Diagnostica per immagini, 629
 Percorso successivo alla diagnosi neuroradiologica, 630
 Diagnosi neuropatologica, 631
 Gli oncotipi cerebrali più frequenti: storia clinica, diagnosi, trattamento, 633
 Tumori cerebrali nei bambini, 641
 Radioterapia dei tumori cerebrali, 642
 Chemioterapia dei tumori cerebrali, 642
 Terapia medica dei pazienti con tumore cerebrale, 643

Tumori spinali, 643
 Situazioni neuro-oncologiche particolari, 644
 Tumori dei nervi periferici, 646
Lecture consigliate, 647

Capitolo 42

Sindromi neurologiche paraneoplastiche 648

Definizione, 648
 Classificazione, 648
 Caratteristiche cliniche, 650
 Patogenesi, 650
 Diagnosi, 651
 Diagnosi differenziale, 652
 Terapia, 653
 Encefalomielite paraneoplastica, 654
 Degenerazione cerebellare paraneoplastica, 655
 Neuronopatia sensitiva, 655
 Sindrome opsoclono-mioclono, 656
 Encefalite limbica paraneoplastica associata ad anticorpi onconeurali, 656
 Encefalite con anticorpi anti-VGKC (anti-LGI1 e anti-CASPR2), 657
 Encefalite con anticorpi anti-NMDAR, 657
Lecture consigliate, 658

Capitolo 43

Malattie del sistema nervoso autonomo 659

Sincope neuro-mediata (SNM), 659
 Ipersensibilità del seno carotideo, 660
 Sindrome da tachicardia posturale (STP), 660
 Sindrome da disfunzione autonoma (autonomic storm), 661
 Sindrome di tako-tsubo (broken heart syndrome), 661
 Insufficienza autonoma pura (IAP), 662
 Neuropatia autonoma autoimmune (NAA), 663
 Atrofia multisistemica (AMS), 663
 Disautonomia familiare (DF), 664
 Deficit di dopamina b-idrossilasi (DBI), 665
 Disautonomia indotta da farmaci, 666
 Traumi spinali, 666
Lecture consigliate, 666

Capitolo 44

Neuropatie periferiche 667

Introduzione, 667
 Neuropatie in malattie sistemiche acquisite, 669
 Neuropatie neoplastiche e paraneoplastiche, 675
 Neuropatie tossiche, iatrogene, alcolica, 676
 Neuropatie carenziali, 679
 Neuropatie infettive o in corso di malattie infettive, 680

Neuropatia ed intolleranza al glutine, 681
 Neuropatie immuno-mediate, 682
 Polineuropatia assonale cronica idiopatica (CIAP), 689
 Neuropatie ereditarie, 690
Lecture consigliate, 710

Capitolo 45

Malattie muscolari 712

Distrofie muscolari progressive, 712
 Miopatie distali, 720
 Miopatie miofibrillari, 723
 Miopatie congenite, 724
 Distrofie muscolari congenite, 731
 Sindromi miotoniche, 733
 Canalopatie ereditarie, 735
 Miopatie metaboliche, 736
 Miopatie endocrine, 741
 Miopatie indotte da farmaci, 742
 Miopatie infiammatorie, 742
Lecture consigliate, 746

Capitolo 46

Miastenia gravis 747

Definizione, 747
 Epidemiologia, 747
 Eziopatogenesi, 747
 Quadro clinico, 750
 Diagnosi differenziale, 753
 Terapia, 753
 Decorso e prognosi, 756
Lecture consigliate, 756

Capitolo 47

Malattie neurometaboliche genetiche 757

Definizione, 757
 Classificazione, 757
 Disordini del metabolismo degli aminoacidi, 758
 Disordini del trasporto degli aminoacidi, 759
 Acidurie organiche, 760
 Disordini del ciclo dell'urea, 761
 Malattie lisosomali, 761
 Malattie del metabolismo dei glicosfingolipidi, 765
 Malattie da alterato trasporto di acido sialico, 769
 Ceroidolipofuscinosi neuronali (CLN), 769
 Malattie perossisomali, 770
 Encefalomiopatie mitocondriali, 771
 Disturbi del metabolismo dei metalli, 774
 Malattie da alterato metabolismo dei derivati del colesterolo, 776
 Malattie da deficit di lipoproteine, 777
 Glicogenosi, 778



Dati clinici e strumentali utili per la diagnosi di malattia neurometabolica, 778
Lecture consigliate, 780

Sezione IV Elementi di neurologia pratica

Capitolo 48

ABC di neurologia al Pronto Soccorso 785

Introduzione, 785
 Paziente con mal di testa, 784
 Paziente in stato confusionale, 786
 Paziente con perdita di memoria, 788
 Paziente con la bocca storta, 790
 Paziente che non parla bene, 792
 Paziente che non ha forza ad un arto, 794
 Paziente con perdita della sensibilità, 797
 Paziente con giramenti di testa, 800
 Paziente che cammina male, 803
 Paziente che vede male, 805
 Paziente che ha subito un trauma cranico, 809
 Paziente che ha subito un colpo di frusta, 813
 Paziente che ha perso coscienza, 815
 Paziente che ha subito un cedimento delle gambe ed è caduto, 818
 Paziente con un disturbo sfinterico, 820
 Paziente che si comporta in modo strano, 823
 Paziente con mal di schiena, 825
 Paziente che non riesce a dormire, 826
Lecture consigliate, 828

Capitolo 49

Neurotossicologia clinica 829

Introduzione, 829
 Elementi utili per la diagnosi di sindromi neurotossiche, 829
 Tossicità occupazionale e ambientale, 830
Lecture consigliate, 840

Capitolo 50

Il cervello maschile e quello femminile. Neurologia di genere 841

L'intelligenza non ha genere, 841
 Il cervello maschile ed il cervello femminile: esistono delle differenze?, 842
 Cervello maschile e cervello femminile: il dolore, 846
 Alcune curiosità, 847
 Cervello maschile e femminile e malattie neurologiche, 847

Conclusioni e conferme con dati sperimentali, 848
Lecture consigliate, 849

Capitolo 51

Complicanze neurologiche di malattie internistiche 850

Introduzione, 850
 Malattie cardiache, 850
 Malattie immuno-mediate, 854
 Malattie endocrine, 857
 Malattie renali, 859
 Malattie epatiche, 860
 Malattie gastrointestinali, 861
 Malattie ematologiche, 862
Lecture consigliate, 863

Capitolo 52

Complicanze internistiche di malattie neurologiche 864

Introduzione, 864
 Il tromboembolismo venoso, 864
 La disfagia e le sue complicanze, 867
 La sindrome ipocinetica e le sue complicanze, 870
Lecture consigliate, 872

Capitolo 53

Malattie rare e malattie neurologiche rare 873

Definizione, 873
 La normativa italiana, 874
 Uno sguardo al futuro: la necessità di piani politici internazionali, 876
 Le malattie neurologiche rare, 877
 Cosa fare se si sospetta una malattia rara, 877
 Se la patologia diagnosticata è riconosciuta come rara. I diritti del paziente, 878
Lecture consigliate, 879

Capitolo 54

Principi di riabilitazione neuromotoria 880

Introduzione: la riabilitazione nei processi lesionali a carico del sistema nervoso, 880
 Strumenti di valutazione e fattori condizionanti il recupero funzionale, 882
 Basi neurofisiologiche del recupero dopo lesione del sistema nervoso, 884
 Tecniche riabilitative tradizionali e innovative finalizzate al recupero post-lesionale nelle patologie del sistema nervoso centrale, 886
 Ruolo dell'assistenza riabilitativa nelle patologie neurologiche cronico-evolutive, 890
Lecture consigliate, 892

Capitolo 55

Tecniche di neuroriabilitazione cognitiva 893

Il “locus” funzionale del deficit e le tecniche di allenamento mirato, 894

La Semantic Feature Analysis (SFA): un razionale basato sull’architettura funzionale del sistema semantico lessicale, 894

La plasticità neurale e le tecniche basate sui paradigmi di apprendimento, 895

La Constraint-Induced Aphasia Therapy (CIAT): un razionale basato sui meccanismi della plasticità neurale, 896

Le diverse sedi della riorganizzazione plastica e le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, 898

Lectures consigliate, 900

Capitolo 36

Paraparesi spastiche ereditarie

C. Battisti, A. Federico

- Definizione
- Classificazione
- Caratteristiche cliniche
- Patogenesi
- Criteri diagnostici
- Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche dominanti
- Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche recessive
- Paraparesi spastiche X-legate
- Un algoritmo per i test genetici nelle paraparesi spastiche ereditarie
- Diagnosi differenziale delle PSE
- Terapia

■ Definizione

Le paraparesi spastiche ereditarie (PSE) comprendono un vasto gruppo di patologie neurologiche ereditarie, con fenotipo clinico molto eterogeneo, nelle quali i sintomi prevalenti e costanti sono la spasticità e l'ipostenia agli arti inferiori; la malattia ha una prevalenza da circa 1,27 sino a 9,6:100.000. La classificazione delle PSE può essere redatta sulla base dell'ereditarietà (autosomica dominante, recessiva o X-legata), del locus genico (sono noti 48 loci, "spastic paraplegia gene" o SPG, numerati sulla base della data di identificazione) e prendendo in considerazione l'espressione clinica della malattia. Dal punto di vista clinico, le PSE vengono classificate in *forme "pure"* o "*non complicate*", quando la paraparesi spastica è un sintomo isolato o associato talvolta a disturbi urinari e/o ad un decremento della sensibilità vibratoria ai piedi, e forme cosiddette "*complicate*", nelle quali si associa con la paraparesi spastica, con altri se-

gni neurologici e/o sistemici quali ritardo mentale, atassia, epilessia, neuropatia periferica, ipoacusia, cataratta, ipotrofia muscolare. Il fenotipo prevalente nelle forme ad ereditarietà autosomica dominante è quello della paraparesi spastica "pura", mentre le forme autosomiche recessive si presentano spesso con il fenotipo "complicato".

Dal punto di vista neuropatologico, studi post-mortem di soggetti affetti da forme "pure" di PSE hanno rivelato la presenza di una grave degenerazione assonale limitata al sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce primariamente la porzione distale delle fibre discendenti motorie (tratti corticospinali) e delle lunghe fibre ascendenti quali il fascicolo gracile; alla degenerazione assonale può seguire una demielinizzazione delle fibre. Nei pazienti con PSE è stato osservato anche un depauperamento dei neuroni corticali motori e delle cellule delle corna anteriori; queste caratteristiche neuropatologiche sono simili a quelle riscontrate in pa-



zienti con Charcot-Marie-Tooth (CMT) di tipo II, nei quali la degenerazione dell'assone di moto e sensitivo è limitata al sistema nervoso periferico.

■ Classificazione

La prima classificazione delle PSE venne proposta nel 1983 da Anita Harding e viene ancor oggi utilizzata, arricchita ovviamente delle nuove conoscenze sull'origine genetica delle varie forme di malattia.

Nel 1986 è stato identificato il primo locus per PSE e sino ad oggi ne sono stati mappati 48 (SPG1-48). L'ereditarietà di queste forme di malattia può essere autosomica dominante, recessiva o X-legata. Sino ad oggi sono stati identificati circa 28 geni che codificano per proteine che giocano un ruolo importante in traffico intracellulare, metabolismo mitocondriale e mielinizzazione (Tabella 36.1). L'identificazione di forme nuove di PSE, sia dal punto di vista clinico che genetico, è responsabile della grande difficoltà di sistematizzare e di sviluppare un algoritmo razionale per la diagnosi di questo gruppo di malattie neurodegenerative.

■ Caratteristiche cliniche

Il fenotipo clinico dei pazienti affetti da PSE tende ad essere piuttosto variabile nei diversi sottotipi della malattia. La patologia può esordire a qualsiasi età, dall'età infantile precoce sino all'ottavo decennio di vita, ed all'interno di una stessa famiglia l'età di esordio della malattia può variare anche di molti decenni. Quando la patologia si manifesta molto precocemente (prima dei due anni), i sintomi sono costantemente non progressivi e la spasticità è difficilmente distinguibile dalle forme di diplegia spastica secondaria a paralisi cerebrale infantile (sindrome di Little). Diversamente, nelle forme di PSE con esordio dopo i sei anni di età, negli anni successivi i disturbi della deambulazione progrediscono lentamente. Molti soggetti riferiscono un peggioramento della spasticità agli arti inferiori con basse temperature e dopo sforzi fisici. L'esame neurologico di individui affetti da PSE è primariamente focalizzato sulla corretta definizione del disturbo della deambulazione, caratterizzato da una riduzione della lunghezza del passo, dovuta ad un difficile sollevamento delle gambe e deficit nella dorsiflessione del piede. L'andatura "a forbice" (secondaria alla spasticità dei muscoli addut-

tori), l'iperlordosi e l'iperreflessia osteotendinea agli arti inferiori sono frequentemente presenti. La capacità di camminare sui talloni è generalmente compromessa. Un'attenta osservazione delle caratteristiche della deambulazione di ogni paziente è finalizzata primariamente ad un corretto consiglio terapeutico, alla individuazione di pazienti che possono beneficiare maggiormente di farmaci per la riduzione della spasticità e di quei soggetti che possono al contrario beneficiare di dispositivi ortopedici per caviglie e piedi. Il coinvolgimento degli arti inferiori è costantemente bilaterale e simmetrico; il piede cavo è un segno sempre presente, accanto all'iperreflessia osteotendinea; la risposta plantare è generalmente in estensione. Nei pazienti con PSE vi può essere una iperreflessia anche agli arti superiori, senza però associarsi a spasticità, debolezza, impaccio motorio o comunque una qualsiasi limitazione funzionale. Se questa è presente, è più ragionevole pensare ad una diagnosi diversa, quale quella di sclerosi laterale primaria. Un altro segno clinico spesso presente nei pazienti con forma "pura" di PSE è un'alterazione modesta della sensibilità vibratoria che, se si escludono altre cause quali la neuropatia periferica o la spondilosi cervicale, può essere d'aiuto per porre diagnosi differenziale, nelle fasi iniziali di malattia, con la sclerosi laterale amiotrofica e con la sclerosi laterale primaria, nelle quali non vi è alcun coinvolgimento delle colonne posteriori. Non è tipico delle forme "pure" di PSE un grave coinvolgimento delle colonne dorsali; se presente, è consigliabile valutare diagnosi alternative quali l'atassia di Friedreich, la sifilide terziaria o patologie coesistenti. Sebbene alcune forme cliniche "pure" di PSE quali la SPG4, SPG6 e SPG8 siano estremamente simili e difficilmente distinguibili sulla base delle caratteristiche cliniche, altre forme "complicate" di PSE sono identificabili in quanto rappresentative di un'unica sindrome clinica. Esempi sono la SPG17 e la SPG20, che presentano una grave atrofia muscolare distale (simile alla sindrome di Silver o alla sindrome di Troyer, rispettivamente), segno clinico assente nelle forme "pure" di SPG3A, SPG4, SPG6 o SPG8. L'urgenza minzionale è costantemente presente nei pazienti con PSE ed occasionalmente può essere molto precoce o rappresentare l'esordio della malattia. Una compromissione degli aspetti cognitivi è caratteristica

Tabella 36.1 | Loci genici delle paraparesi spastiche ereditarie

Locus	Ereditarietà/Tipo	Localizzazione	Gene	Proteina	OMIM ID
SPG1	X-legata/complicata	Xq28	<i>L1CAM</i>	Molecola L1 di adesione cellulare neurale	303350
SPG2	X-legata/complicata	Xq22	<i>PLP1</i>	Proteina proteolipidica 1	312920
SPG3A	AD/pura e complicata	14q22.1	<i>ATL1</i>	Atlastina-1	182600
SPG4	AD/pura e complicata	2p24-p21	<i>SPAST</i>	Spastina	182601
SPG5A	AR/pura	8q21.3	<i>CYP7B1</i>	25-idrossicolesterolo 7-alfa-idrossilasi	270800
SPG6	AD/pura	15q11.2	<i>NIPA1</i>	Trasportatore del magnesio NIPA1	600363
SPG7	AR/pura e complicata	16q24.3	<i>SPG7</i>	Paraplegina	607259
SPG8	AD/pura	8q24.13	<i>K1AA0196</i>	Complesso WASH subunità strumpellina	603563
SPG9	AD/complicata	10q23.3-q24.2	—	—	601162
SPG10	AD/pura e complicata	12q13.13	<i>K1F5A</i>	Isoforma 5A della catena pesante della chinesina	604187
SPG11	AR/pura o complicata	15q13-q15	<i>SPG11</i>	Spatacsina	604360
SPG12	AD/pura	19q13	<i>RTN2</i>	Reticulone-2	604805
SPG13	AD/pura	2q33.1	<i>HSPD1</i>	Heat shock protein mitocondriale 60 kDa	605280
SPG14	AR/complicata	3q27-q28	—	—	605229
SPG15	AR/complicata	14q23.3	<i>ZFYVE26</i>	Dominio FYVE zinc finger-contenente della proteina 26 (spastizina)	270700
SPG16	X-legata/pura e complicata	Xq11.2	—	—	300266
SPG17	AD/complicata	11q13	<i>BSCL2</i>	Seipina	270685
SPG18	AR/complicata	8p11.2	<i>ERLIN2</i>	Erlina-2	611225
SPG19	AD/pura	9q33-q34	—	—	607152
SPG20	AR/complicata	13q13.1	<i>SPG20</i>	Spartina	275900
SPG21	AR/complicata	15q21-q22	<i>SPG21</i>	Maspardina	248900
SPG22	X-legata/complicata	Xq13.2	<i>SLC16A2</i>	Trasportatore 8 del monocarbossilato	300523
SPG23	AR/complicata	1q24-q32	—	—	270750
SPG24	AR/pura	13q14	—	—	607584
SPG25	AR/complicata	6q23-q24.1	—	—	608220
SPG26	AR/complicata	12p11.1-q14	—	—	609195
SPG27	AR/pura e complicata	10q22.1-q24.1	—	—	609041



Locus	Ereditarietà/Tipo	Localizzazione	Gene	Proteina	OMIM ID
SPG28	AR/pura	14q21.3-q22.3	—	—	609340
SPG29	AD/complicata	1p31.1-p21.1	—	—	609729
SPG30	AR/complicata	2q37.3	<i>KIF1A</i>	Proteina KIF1A chinesina-like	610357
SPG31	AD/pura e complicata	2p11.2	<i>REEP1</i>	Receptor expression-enhancing protein 1	610250
SPG32	AR/complicata	14q12-q21	—	—	611252
SPG33	AD/pura	10q24.2	<i>ZFYVE27</i>	Protrudina	610244
SPG34	X-legata/pura	Xq24-q25	—	—	300750
SPG35	AR/complicata	16q23	<i>FA2H</i>	2-Idrossilasi degli acidi grassi	612319
SPG36	AD/complicata	12q23-q24	—	—	613096
SPG37	AD/pura	8p21.1-q13.3	—	—	611945
SPG38	AD/complicata	4p16-p15	—	—	612335
SPG39	AR/complicata	19p13.2	<i>PNPLA6</i>	Esterasi bersaglio per la neuropatia	612020
SPG40	AD/pura	----	—	—	—
SPG41	AD/pura	11p14.1-p11.2	—	—	613364
SPG42	AD/pura	3q24-q26	<i>SLC33A1</i>	Trasportatore 1 acetil-coenzima A	612539
SPG43	AR/complicata	19q12	<i>C19orf12</i>	Proteina C19orf12 non caratterizzata	35198b
SPG44	AR/complicata	1q41-q42	<i>GJC2</i>	Proteina gamma-2 per gap junction	613206
SPG45	AR/complicata	10q24.3-q25.1	—	—	613162
SPG46	AR/complicata	9p21.2-q21.12	—	—	614409
SPG47	AR/complicata	1p13.2	<i>AP4B1</i>	Subunità beta-1 del complesso AP-4	37654b
SPG48	AR/sconosciuta	7p22.1	<i>KIAA0415</i>	Proteina KIAA0415	613647

della SPG11 (la forma più comune di PSE ad ereditarietà autosomica recessiva) e della SPG4 (la forma più comune di PSE ad ereditarietà autosomica dominante), nella quale viene descritta anche una demenza ad esordio tardivo. Anche dall'età di esordio della malattia si possono ricavare informazioni diagnostiche importanti; per esempio, nelle SPG3A, 10 e 12 tipicamente i disturbi della deambulazione iniziano in età infantile, mentre nelle SPG4, 6, 8 e 13 questo sintomo compare nella tarda adolescenza o in età adulta.

Nelle forme "complicate" di PSE vi è spesso una variabilità clinica anche all'interno della stessa fa-

miglia; per esempio, sebbene molti soggetti con SPG9, 10 e 17 presentino, oltre alla paraparesi spastica, neuropatia motoria ed atrofia muscolare distale, tali sintomi possono non essere manifesti in ogni individuo affetto della stessa famiglia.

Sebbene il fenomeno dell'anticipazione sia legato a patologie neurologiche ereditarie caratterizzate dal punto di vista genetico dalla presenza di un numero anormale di triplette ripetute nel DNA, in alcune forme di PSE secondarie a mutazioni puntiformi si può comunque osservare un'età di esordio della malattia progressivamente più precoce nelle generazioni successive.

■ Patogenesi

Come abbiamo già sottolineato, le PSE sono un gruppo eterogeneo di patologie neurodegenerative, nelle quali la causa del sintomo cardine, la paraparesi spastica, è legata ad una assonopatia distale coinvolgente il pathway motorio principale, cioè i tratti corticospinali. Il fenotipo clinico più comune nel Nord Europa e nel Nord America è la forma dominante pura, secondaria a mutazioni in 3 geni codificanti proteine coinvolte nella morfogenesi del reticolo endoplasmatico (RE), la proteina receptor expression-enhancing 1 (*REEP1*), l'atlastina-1 (*ATL1*) e la spastina (*SPAST*). Queste evidenze hanno suggerito l'ipotesi che difetti nel reticolo endoplasmatico "morphogen complex" possano giocare un ruolo chiave nella patogenesi delle PSE, in particolare nell'assonopatia, che rappresenta un evento descritto in più del 60% dei casi. La proteina REEP1 risulta essere coinvolta nelle interazioni tra tubuli del RE e microtubuli del citoscheletro. Il reticolo endoplasmatico è un organulo multifunzionale coinvolto in sintesi, modifica, controllo di qualità e traffico nelle membrane delle proteine secretorie. È cruciale anche in sequestro e rilascio del Ca^{++} , pathway di segnale, sintesi degli steroli e sintesi e distribuzione dei lipidi. Nei neuroni il reticolo endoplasmatico gioca un ruolo cruciale nell'espansione delle membrane polarizzate che avviene durante la genesi di assoni e dendriti e come "accumulatore" di Ca^{++} a livello intracellulare nei pathway di segnale pre- e postsinaptici. L'uso di microscopi confocali e microscopi elettronici sempre più potenti potrà migliorare le conoscenze sulle dinamiche del reticolo endoplasmatico, negli assoni di pazienti con PSE. Nella genesi delle PSE vengono descritte mutazioni anche in due geni che codificano per proteine mitocondriali, quali la paraplegina (*SPG7*) e l'H-SP60 (*SPG13*). La paraplegina è una m-AAA metalloproteasi della membrana mitocondriale interna, dove lavora nell'assemblaggio dei ribosomi e nel controllo di qualità delle proteine.

■ Criteri diagnostici

La diagnosi di PSE è sostanzialmente una diagnosi clinica, per la quale è oggi spesso disponibile una diagnosi genetica di conferma. I criteri diagnostici di PSE sono i seguenti:

- 1) presenza di sintomi quali spasticità e debolezza, coinvolgenti primariamente gli arti inferiori

in modo simmetrico, con iperreflessia osteotendinea e risposta plantare in estensione (raramente in flessione), spesso accompagnati da modesto deficit della sensibilità vibratoria ai piedi e da urgenza minzionale;

- 2) storia familiare della stessa patologia;
- 3) esclusione di altre patologie.

In aggiunta a tali criteri, le forme "complicate" di PSE sono identificabili grazie a segni "sindrome-specifici". Nelle Tabelle riassuntive 36.2, 36.3 e 36.4 vengono riportate le forme sino ad oggi identificate di PSE, sistematizzate sulla base della modalità di trasmissione e prendendo in considerazione la frequenza di malattia, il fenotipo, gli aspetti neurofisiologici e neuroradiologici; di seguito vengono inoltre descritte le forme più comuni di tale patologia.

■ Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche dominanti

SPG4/Spastina

L'SPG4 è la forma più comune di paraparesi spastica ereditaria ed è responsabile del 50% circa delle forme dominanti e del 10-15% circa dei casi sporadici di paraparesi. In aggiunta alle mutazioni di splicing, missenso e nonsenso ed alle piccole inserzioni e delezioni (indels), delezioni di esoni sono responsabili di circa il 20% dei casi di SPG4. È particolarmente intrigante il dato che un vasto numero di varianti del gene della spastina siano state descritte in pazienti senza una storia familiare di disturbi del movimento, sebbene mutazioni *de novo* per questo gene siano considerate molto rare. Questo potrebbe essere legato alla presenza di un 20% circa di portatori asintomatici di mutazioni ed alla grande eterogeneità nella presentazione clinica della malattia, in relazione all'età di esordio ed alla gravità del quadro clinico. In molti casi, l'SPG4 si presenta come forma pura di PSE con età di esordio prevalentemente nel quarto decennio di vita (può variare dall'età infantile ai 60 anni). La paraparesi spastica può essere accompagnata da deficit della sensibilità profonda e da disturbi urinari in circa 1/3 dei casi. Sono stati riportati rari casi di SPG4 con fenotipo "complicato", nei quali viene segnalato un progressivo declino cognitivo con compromissione preminente delle funzioni esecutive; McMonagle et al. hanno notato un'au-



mentata incidenza di psicosi tra i pazienti irlandesi affetti da SPG4. Sono stati segnalati alcuni casi sporadici di SPG4 con epilessia focale, atassia cerebellare, atrofia muscolare distale (Silver syndrome) o neuropatia periferica.

Lo studio dei nervi periferici è usualmente normale nei pazienti con SPG4. I potenziali evocati motori (MEP) possono essere assenti negli stadi tardivi della malattia ma, quando presenti, mostrano un tempo di conduzione motoria centrale normale.

SPG3A/Atlastina

Tra le forme di PSE autosomiche dominanti l'SPG3A è presente in meno del 10% dei casi ad esordio in età adulta, mentre rappresenta circa il 30% dei casi di PSE dominanti ad esordio precoce. Tipicamente la patologia esordisce infatti nell'infanzia o nell'adolescenza ed è caratterizzata da una paraplegia spastica pura, spesso non progressiva o molto lentamente progressiva. Viene comunque segnalata una grande variabilità intrafamiliarmente per quanto riguarda l'età di

Tabella 36.2 | Paraparesi spastiche ereditarie (PSE) autosomiche dominanti

Locus	Frequenza	Fenotipo	Neurofisiologia	RM
SPG3A	> 30% dei casi ad esordio infantile; < 10% dei casi ad esordio in età adulta	Prevalentemente puro Forma allelica: HSN1	Neuropatia periferica Prolungamento del TCCM	Normale
SPG4	50% delle forme AD; 10-15% delle forme sporadiche	Prevalentemente puro	No neuropatia periferica TCCM normale	Normale
SPG6	Rara (< 2%)	Prevalentemente puro; singoli casi con epilessia o NP	Raramente NP, descritta in un singolo caso	Normale
SPG8	Sconosciuta	Puro	Normale	Atrofia spinale
SPG10	4-10% delle SPG4 negative	Puro o complicato (compromissione cognitiva, amiotrofia)	Frequente la NP assonale ed il prolungamento del TCCM	Normale
SPG12	Sconosciuta	Puro	No neuropatia periferica	Normale o amiotrofia spinale
SPG13	Rara (< 1%)	Puro Patologia allelica: leucodistrofia ipomielinizzante AR	Normale	Normale
SPG17	Sconosciuta	Spettro delle forme pure di PSE sino alle NME distali, inclusa la sindrome di Silver. Patologie alleliche: lipodistrofia congenita generalizzata di tipo 2, neuropatia motoria distale ereditaria di tipo V	NP assonale	Atrofia spinale
SPG31	Circa 7% delle SPG4 negative	Prevalentemente puro, raramente amiotrofia agli arti superiori	Prevalentemente normale; raramente NP assonale	Normale
SPG42	Rara (solo 1 famiglia cinese)	Puro	Normale	Normale

NP, neuropatia periferica; AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; TCCM, tempo di conduzione centrale motorio; RM, risonanza magnetica; NSE, neuropatia sensitiva ereditaria; NME, neuropatia motoria ereditaria.

Tabella 36.3 | Paraparesi spastiche ereditarie (PSE) autosomiche recessive

Locus	Frequenza	Fenotipo	Neurofisiologia	RM
SPG5A	16% delle forme AR pure; 3% delle forme sporadiche	Prevalentemente puro	No NP, TCCM prolungato, PESS con aumento della latenza o non registrabile	Normale o alterazioni della sostanza bianca sottocorticale
SPG7	1.5-7% delle forme sporadiche o AR	Puro o complicato (segni cerebellari)	Neuropatia periferica	Spesso atrofia cerebellare
SPG11	Circa 20% delle forme AR	Complicato (compromissione cognitiva, disartria, atrofia dei muscoli delle braccia)	Neuropatia periferica	Assottigliamento del corpo calloso, atrofia corticale, alterazioni della sostanza bianca
SPG15	< 3% delle forme AR	Complicato (compromissione cognitiva, disartria, atrofia dei muscoli delle braccia)	Frequente neuropatia periferica	Assottigliamento del corpo calloso, atrofia corticale, alterazioni della sostanza bianca
SPG18	Sconosciuta	Complicato (grave compromissione cognitiva, contratture)	Non neuropatia periferica	Normale
SPG20	Solo in soggetti di origine Amish	Sindrome di Troyer; complicato (modesta compromissione cognitiva, disartria, amiotrofia distale, bassa statura)	Non neuropatia periferica	Alterazioni della sostanza bianca
SPG21	Solo in soggetti di origine Amish	Mast syndrome; complicato (grave compromissione cognitiva, psicosi, disartria, compromissione cerebellare)	Non neuropatia periferica	Assottigliamento del corpo calloso, atrofia corticale e cerebellare, alterazioni della sostanza bianca
SPG35	Sconosciuta	Complicato (compromissione cognitiva, atrofia ottica, oftalmoplegia, disartria, epilessia, distonia) Disordini allelici: NBIA, leucodistrofia con paraparesi spastica e distonia	Non neuropatia periferica	Atrofia cerebrale e cerebellare ed alterazioni della sostanza bianca
SPG39	Sconosciuta	Complicato (amiotrofia distale)	Nessun dato	Atrofia spinale
SPG44	Sconosciuta	Complicato (modesta compromissione cognitiva, modesta patologia cerebellare, disartria) Patologia allelica: PMLD	Non neuropatia periferica, TCCM prolungato o potenziali evocati motori assenti. PESS compromessi o non registrabili	Assottigliamento del corpo calloso, alterazioni della sostanza bianca (leucoencefalopatia ipomielinizante)
SPG 48	Sconosciuta	Puro	Nessun dato	Normale

NP, neuropatia periferica; AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; TCCM, tempo di conduzione centrale motorio; PESS, potenziali evocati somatosensoriali; RM, risonanza magnetica; PMLD, Pelizaeus-Merzbacher-like disease; NBIA, neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro; SLP, sclerosi laterale primaria; SLA, sclerosi laterale amiotrofica.


Tabella 36.4 | Paraparesi spastiche ereditarie (PSE) X-legate

Locus	Frequenza	Fenotipo	RM
SPG1	Sconosciuta Valore predittivo dell'alluce addotto 50%	Complicato (compromissione cognitiva, alluce addotto); disordini allelici: HSAS, MASA, agenesia del corpo calloso X-legata	Idrocefalo, stenosi dell'acquedotto di Silvio, assottigliamento del corpo calloso
SPG2	Sconosciuta	Puro o complicato (nistagmo, atassia). Patologia allelica: malattia di Pelizaeus-Merzbacher	Alterazioni della sostanza bianca
SPG22	Sconosciuta	Complicato (compromissione cognitiva, debolezza generalizzata, ipotono in età infantile, distonia); valori elevati di triiodotironina libera, tirosina libera più bassa	Atrofia corticale e sottocorticale di grado variabile

HSAS, idrocefalo con stenosi dell'acquedotto di Silvio; MASA, ritardo mentale con compromissione della parola (afasia), paraplegia spastica, alluce addotto; RM, risonanza magnetica.

esordio, possibile sino al settimo decennio di vita. Sono stati descritti anche fenotipi complessi, nei quali i pazienti possono manifestare atrofia muscolare distale, atrofia ottica, epilessia ed atassia.

I potenziali evocati motori mostrano frequentemente un prolungamento del tempo di conduzione centrale; una neuropatia periferica assonale è presente in percentuale variabile. Recentemente è stato dimostrato che l'SPG3A è allelica con la neuropatia sensitiva ereditaria di tipo I (NSE 1).

SPG10/KIF5A

L'SPG10 è causata da mutazioni nel gene per la catena pesante della chinesina neuronale, *KIF5A*. È stata inizialmente descritta come una forma pura ad esordio giovanile, anche se negli ultimi anni la descrizione clinica di più di 20 famiglie ha allargato ed in parte modificato le conoscenze sul fenotipo. L'età di esordio può variare dall'infanzia sino al sesto decennio di vita (età media 25 anni). Fenotipi complicati non sono rari; amiotrofia e deficit cognitivi sono i segni clinici "complicanti" più comunemente descritti. Raramente vi sono parkinsonismo, sordità, retinite pigmentosa. Una neuropatia sensitivo-motoria assonale è presente in molti pazienti con SPG10 ed i MEP spesso mostrano un prolungamento del tempo di conduzione motoria.

SPG17/BSCL2

Due diverse mutazioni missenso (*N88S* e *S90L*) nel gene *BSCL2* sono state identificate quali causa della SPG17, inizialmente associate con la sindrome di Silver (paraparesi spastica ed amiotrofia dei piccoli muscoli delle mani). Il fenotipo clinico

della SPG17, oltre alla paraplegia, comprende una combinazione variabile di sintomi quali l'amiotrofia dei muscoli delle mani o dei piedi o un fenotipo con neuropatia motoria ereditaria (NME V). Lo studio della conduzione dei nervi periferici mostra usualmente una grave riduzione del potenziale di azione muscolare (cMAP).

SPG31/REEP1

Mutazioni nel gene *REEP1* portano prevalentemente ad una forma pura di PSE con una distribuzione bimodale dell'età di esordio. La maggior parte dei pazienti con SPG31 presenta i primi sintomi di malattia prima dei 20 anni di età, circa 1/3 dopo i 30 anni. Solo una minoranza di pazienti mostra un fenotipo "complicato", prevalentemente tipo sindrome di Silver, con amiotrofia dei muscoli delle mani. Nelle forme clinicamente pure di SPG31, lo studio della conduzione nervosa è tipicamente normale, mentre nella forma Silver-like una neuropatia periferica assonale è costantemente presente. Insieme alla SPG3A, la forma SPG31 rappresenta la seconda causa più comune di PSE dominante in Europa e negli Stati Uniti, con una frequenza di circa il 7% tra i pazienti con forme dominanti SPG4-negative.

■ Paraparesi spastiche ereditarie autosomiche recessive

SPG5A/CYP7B1

Recentemente, mutazioni nel gene *CYP7B1* per la 25-idrossicolesterolo 7-alfa-idrossilasi sono state identificate quali causa della SPG5A, una forma di PSE prevalentemente pura ad esordio giovanile (< 20 anni di età). Un deficit sensitivo secondario

ad un'alterazione delle fibre sensitive delle colonne dorsali del midollo spinale tende ad essere piuttosto importante in questa forma di PSE, determinando nei pazienti la comparsa anche di una componente atassica. Segni "complicanti" addizionali, quali l'atrofia ottica e l'atassia cerebellare, sono riportati occasionalmente. Più di 20 diverse mutazioni nel gene *CYP7B1* sono state segnalate sino ad oggi, in 26 famiglie. Tra le forme pure familiari di PSE, l'*SPG5A* racchiude circa il 16,4% dei casi; tra le forme sporadiche, circa il 3% dei pazienti è portatore della mutazione nel gene *CYP7B1*.

Sebbene la RM del cranio in questi pazienti possa essere normale, alterazioni della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale sono state osservate in alcuni casi.

Lo studio neurofisiologico spesso indica un coinvolgimento dei tratti corticospinali così come delle colonne dorsali ed alterati risultano i potenziali evocati motori e sensitivi; non è mai stata segnalata alcuna compromissione della velocità di conduzione nervosa.

Recentemente, per tale forma è stata proposta una terapia che interferisce con il metabolismo del colesterolo.

SPG7/Paraplegina

L'*SPG7* è causata da mutazioni in un gene codificante la AAA metalloproteinasi mitocondriale paraplegina. Accanto a forme pure di *SPG7*, sono descritti più frequentemente fenotipi "complicati" dalla presenza di una lieve o moderata atrofia cerebellare alla RM del cranio, presente nella maggioranza dei pazienti (descritta anche una modesta atrofia cerebrale). Più raramente, casi "complicati" mostrano sintomi quali atrofia ottica, coinvolgimento degli arti superiori o paralisi sopranucleare e declino cognitivo. L'età di esordio è usualmente quella adulta; la prevalenza di mutazioni della paraplegina nei casi sporadici o autosomici recessivi di PSE varia tra l'1,5% e il 7%. La biopsia muscolare mostra segni di coinvolgimento mitocondriale, incluse fibre rosso-raggiate e fibre citocromo *c* negative in alcuni casi. Inoltre, un deficit del complesso I della catena respiratoria è presente nelle cellule muscolari o nei fibroblasti di una piccola percentuale di pazienti. Nei pazienti con *SPG7* non vi sono studi sistematici elettrofisiologici, ma una neuropatia ereditaria è stata segnalata in alcuni casi.

Lo spettro di mutazioni del gene comprende forme missenso e non-senso, così come rare piccole inserzioni o delezioni; è stata anche segnalata la presenza di famiglie portatrici di una grande delezione nel gene della paraplegina. Resta irrisolto il quesito del ruolo patogenetico di singole mutazioni nel gene della paraplegina in eterozigosi. A tal proposito è stata ipotizzata una ereditarietà autosomica dominante di *SPG7* o una ereditarietà diagenica. La paraplegina ed il suo omologo *AFG3L2* formano un complesso proteolitico etero-oligomero nella membrana mitocondriale interna; è stato recentemente dimostrato che mutazioni nel gene *AFG3L2* sono causa dell'atassia spinocerebellare autosomica dominante 28 (SCA28).

SPG11/KIAA1840

L'*SPG11* è presumibilmente il tipo più frequente di paraplegia autosomica recessiva, rappresentando circa il 20% dei casi. La patologia si manifesta nei primi tre decenni di vita. La paraparesi spastica è spesso accompagnata da progressivo declino cognitivo (circa 80%), disartria (circa 80%) ed atrofia dei muscoli tenar ed ipotenar (circa 50%). I segni cerebellari possono esordire tardivamente; la rapidità di progressione della malattia è maggiore nella *SPG11* rispetto alle altre forme di PSE autosomiche recessive, determinando una più precoce dipendenza dalla sedia a rotelle (circa 16 anni dopo l'esordio della patologia). L'assottigliamento del corpo calloso è il segno neuro-radiologico caratteristico della *SPG11* (Fig. 36.1A), spesso accompagnato da alterazioni della sostanza bianca ed atrofia corticale (Fig. 36.1B). La neuropatia periferica assonale è comune (circa 80% dei casi); se il fenotipo clinico comprende l'assottigliamento del corpo calloso e la compromissione cognitiva, l'*SPG11* si può ritrovare nel 59% dei casi autosomici recessivi e/o apparentemente sporadici di PSE.

Recentemente, molti fenotipi inusuali sono stati segnalati. Andando a rivalutare circa 25 pazienti affetti dalla forma giovanile autosomica recessiva di sclerosi laterale amiotrofica (SLA) con lunga sopravvivenza, utilizzando i criteri elettrofisiologici EI Escorial per la diagnosi di SLA, il 40% di questi si è rivelato affetto da *SPG11*. Nessuno dei pazienti mostrava una compromissione cognitiva o le anomalie tipiche della *SPG11* alla RM del cranio.

Un quadro di parkinsonismo può essere il sintomo d'esordio della *SPG11*, seguito a pochi mesi dall'esordio dalla comparsa della spasticità agli arti infe-

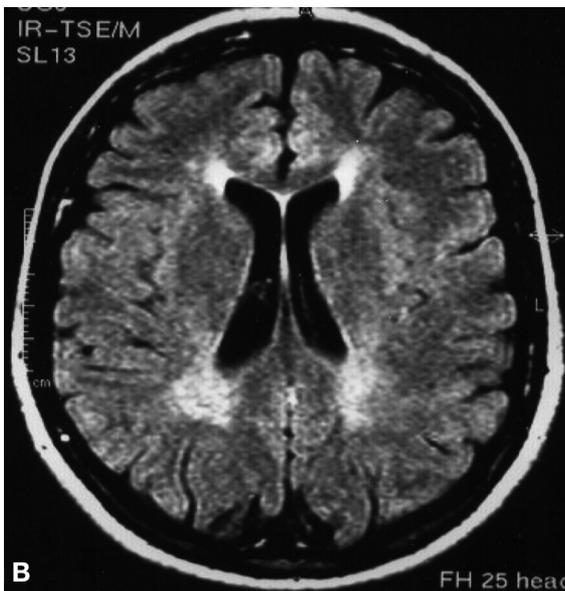


Figura 36.1 | (A) RM del cranio. Sezione sagittale, immagine T1-pesata. Importante assottigliamento del corpo calloso. (B) RM del cranio. Sezione assiale, immagine FLAIR. In sede periventricolare, in particolare intorno ai corni occipitali e frontali, sono presenti zone di alterato segnale della sostanza bianca.

riori; in tutti questi casi viene segnalato alla RM del cranio un assottigliamento del corpo calloso.

SPG15/ZFYVE26

Il gene della SPG15 è stato originariamente mappato in famiglie con la sindrome di Kjellin, una forma complicata di paraplegia spastica con compromis-

sione cognitiva e maculopatia pigmentosa, ma dopo l'identificazione del gene della SPG15, che codifica per la proteina spastizina, il fenotipo correlato al deficit genetico si è molto ampliato. Clinicamente la SPG15 non può essere distinta dalla SPG11. Viene descritto un fenotipo che può comprendere anche neuropatia periferica, amiotrofia distale ed iperintensità della sostanza bianca cerebrale alla RM del cranio (Fig. 36.2A). Dal momento che è considerata più rara dell'SPG11 (frequenza stimata < 3%), il test genetico è raccomandato solo nei casi negativi per SPG11 e se vi sono assottigliamento del corpo calloso (Fig. 36.2B) e ritardo mentale. La mutazione SPG15 è stata trovata in circa 1/3 dei casi.

■ Paraparesi spastiche X-legate SPG1/L1CAM

L'SPG1 è causata da mutazioni nel gene per la molecola L1 di adesione, L1CAM, responsabile di un spettro fenotipico di malattia, la cosiddetta "sindrome L1", comprendente molti disordini clinicamente definiti. I segni clinici della sindrome L1 sono l'idrocefalo, identificato spesso già in epoca prenatale, secondario alla stenosi dell'acquedotto di Silvio, la displasia, ipoplasia o aplasia del corpo calloso, il ritardo mentale con ritardo nell'acquisizione del linguaggio, la paraparesi spastica ed il pollice addotto. Il fenotipo della SPG1 può variare anche all'interno della stessa famiglia e non esiste una chiara relazione genotipo-fenotipo, sebbene le mutazioni tronche si leghino più frequentemente ad un fenotipo grave con morte in età precoce. Le donne portatrici sono raramente affette, ma possono mostrare modesti segni clinici, quali pollice addotto o lieve compromissione cognitiva.

Non vi sono dati che descrivano la frequenza della mutazione L1CAM nel gruppo con fenotipo SPG1. È stato visto, comunque, che la quantità di mutazioni identificate in L1CAM aumenta con l'aumentare del numero di segni caratteristici ed arriva all'85% quando tre o più segni età-indipendenti (agenesia del corpo calloso, idrocefalo, stenosi dell'acquedotto di Silvio, pollice addotto) sono presenti. Il sintomo isolato con più alto valore predittivo è la presenza del pollice addotto (50%), seguita da paraparesi spastica ed agenesia/disgenesia del corpo calloso (circa 40%).

SPG2/PLP1

L'SPG2 è causata da mutazioni nel gene *PLP1*, codificante per la proteina proteolipidica 1. La

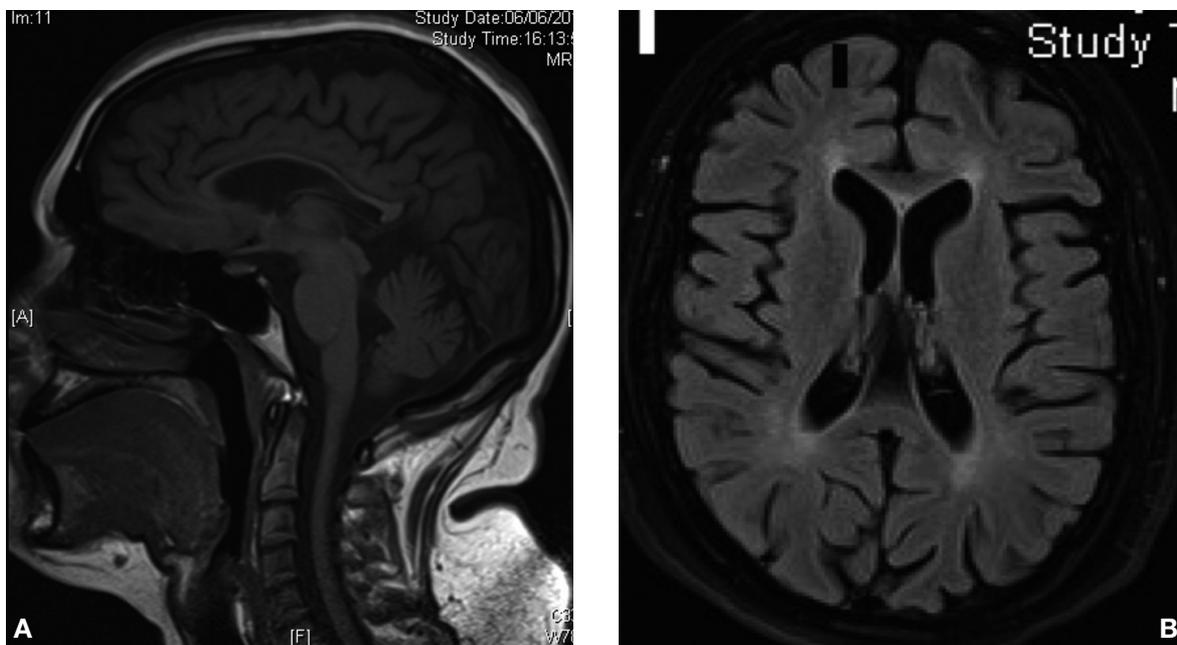


Figura 36.2 | (A) Sezione sagittale, immagine T1-pesata. Aspetto marcatamente sottile del corpo calloso. Spazi sottotentoriali, in particolare quelli nella porzione superiore del verme cerebellare, con aspetto moderatamente ampliato. (B) RM del cranio. Sezione assiale, immagine T1. Tenue iperintensità nelle sequenze tardive a carico della sostanza bianca periventricolare adiacente a corni occipitali, celle medie e corni frontali, con risparmio delle fibre U.

proteina PLP1 e la sua isoforma DM20 sono abbondantemente espresse negli oligodendrociti e rappresentano circa il 50% del totale delle proteine costituenti la mielina nel sistema nervoso centrale. I disordini legati alla PLP1 rappresentano un continuum che va dalla malattia di Pelitzeus-Mezbacher (PMD) con grave compromissione cerebrale sino alla SPG2. Possono essere osservate anche variazioni intrafamiliari del fenotipo.

L'SPG2 può presentarsi come paraplegia spastica pura o complicata. I sintomi più frequentemente osservati sono il nistagmo e l'atassia. Una distinzione chiara sui criteri obiettivi non può essere tracciata tra forme complicate di paraparesi spastica e forme non gravi di PMD. La durata media di vita nell'SPG2 non è ridotta.

Alla RM del cranio i pazienti con SPG2 possono presentare aree di alterato segnale nelle immagini T2-pesate o una leucoencefalopatia diffusa (si veda il Capitolo 37).

■ Un algoritmo per i test genetici nelle paraparesi spastiche ereditarie

L'EFNS (European Federation of Neurological Society) nel 2010 ha proposto le linee guida per

la diagnosi di PSE, che rappresentano un ovvio, grande aiuto per il neurologo che si trovi a valutare un paziente con paraparesi spastica. Ciò nonostante, in presenza di un sospetto di PSE, l'attenta osservazione di fenotipo, decorso clinico e modalità di trasmissione della patologia rappresenta la "guida" migliore nella scelta del test genetico. Va sottolineato che identificare una mutazione genetica responsabile di PSE non indica né l'età alla quale i sintomi compariranno né la severità della patologia. In generale, il counseling genetico nelle PSE deve considerare la modalità di trasmissione di quella forma specifica, la frequenza di mutazioni spontanee nelle forme dominanti, il grado di penetranza della mutazione e la variabilità clinica. Dalla letteratura si evince che circa il 12% dei soggetti con forme apparentemente sporadiche di PSE presenta una mutazione compatibile con una ereditarietà autosomica dominante. Il counseling genetico deve infine considerare anche il fenomeno dell'anticipazione, che è stato osservato, seppur in una minoranza di casi, in soggetti affetti da SPG4 e SPG3A. Nella Figura 36.3 viene riportato il "percorso" consigliato da intraprendere per formulare una corretta diagnosi genetica di PSE.

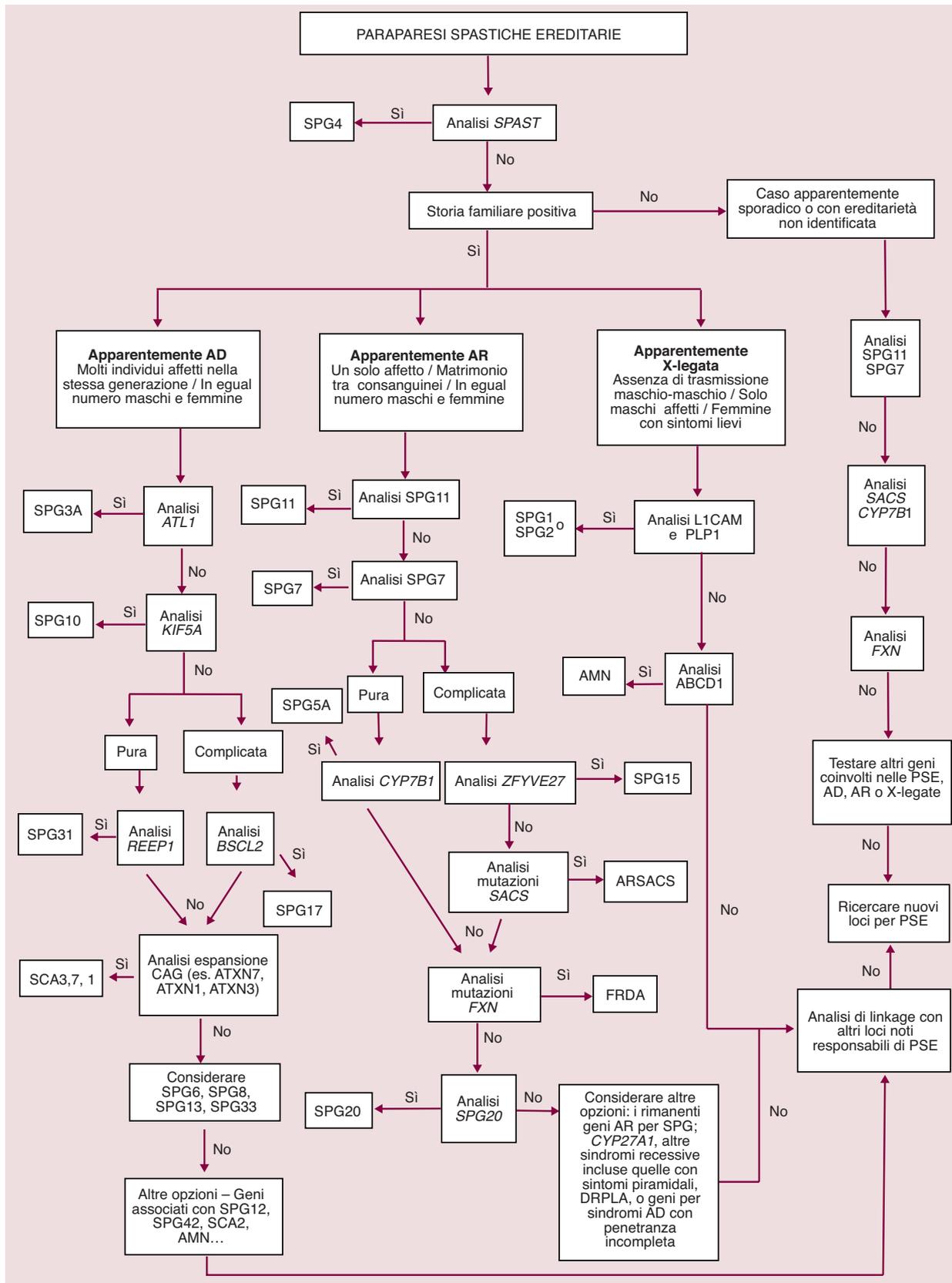


Figura 36.3 | Flow-chart per la diagnosi genetica delle PSE.

■ Diagnosi differenziale delle PSE

Sebbene siano 48 le forme di PSE elencate sino ad oggi nel database HUGO (*Gene Nomenclature Committee HGNC*), l'eterogeneità clinica delle sindromi con paraparesi spastica eccede questo numero. Dal momento che il fenotipo di molte malattie neurodegenerative, non solo nelle PSE, può presentare grande variabilità, c'è una considerevole "sovrapposizione" clinica tra le paraparesi spastiche ereditarie ed altre malattie neurodegenerative. Se è presente l'atassia, le forme spinocerebellari devono essere considerate nella diagnosi differenziale. L'atassia di Friedreich può manifestarsi con paraparesi spastica ad esordio adulto, spesso con una combinazione di atassia della marcia secondaria alla compromissione delle colonne posteriori. La sindrome atasso-spastica autosomica recessiva tipo Charlevoix-Saguenay (ARSACS) è probabilmente il sottotipo più comune ed è caratterizzata da sindrome atasso-spastica ad esordio infantile e neuropatia periferica che si associa ad atrofia del verme cerebellare e ad ipointensità lineare nel ponte alla RM del cranio. Se sono precocemente presenti una disartria pseudo-bulbare e la disfagia o un coinvolgimento degli arti superiori nel corso della malattia, altre patologie del motoneurone, quali la sclerosi laterale amiotrofica o la sclerosi laterale primaria, devono essere considerate. Se è affetto il nervo periferico, le neuropatie ereditarie devono essere prese in considerazione. Disordini lisosomali e perossisomali devono essere attentamente valutati, dal momento che alcuni di essi possono presentarsi in età adulta con una RM non significativa ai fini della diagnosi.

Le patologie più importanti con le quali è pertanto necessario effettuare un'attenta diagnosi differenziale sono: 1) i disordini strutturali cerebrali e del midollo (es. compressione midollare per spondilosi degenerativa o neoplasia, malformazioni artero-venose midollari); 2) alterazioni della sostanza bianca del SNC (deficit di vitamina B₁₂, sclerosi multipla, adrenomieloneuropatia); 3) malattie infettive (paraplegia spastica tropicale da HTLV1 e pachimeningite da sifilide terziaria); 4) altri disordini neurologici degenerativi caratterizzati da atassia secondaria ad espansione di triplette ripetute (atassia di Friedreich, malattia di Machado-Joseph, atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana, atassia spinocerebellare di tipo 1, 2 e

soprattutto 7); 5) disordini da tossine ambientali (latirismo e neuropatia indotta da organofosfati). È importante considerare anche la possibilità di trovarsi di fronte ad una distonia dopa-responsiva, soprattutto se si sta valutando un disturbo della deambulazione esordito in età giovanile.

■ Terapia

La terapia delle PSE è una terapia sintomatica, limitata all'uso di farmaci che possono interferire con la spasticità muscolare, quali il dantrolene sodico (Lioresal per via orale o intratecale) o la tizanidina in associazione ad una specifica terapia fisica (esercizi di stretching); si può interferire con l'urgenza minzionale somministrando farmaci quali l'ossibutinina. I soggetti affetti da PSE riferiscono di trovare un beneficio importante effettuando esercizi di stretching per circa 10 minuti due volte al giorno e quotidiani esercizi fisici volti a migliorare il sollevamento delle gambe e la condizione cardiovascolare. Supporti ortopedici per le caviglie sono spesso utilizzati per ridurre il "trascinamento" dei piedi. Una intensa e costante attività fisioterapica è consigliata in tutti i pazienti affetti da PSE.

■ Letture consigliate

- Arnoldi A., Tonelli A., Crippa F., Villani G., Pacelli C., Sironi M., Pozzoli U., D'Angelo M.G., Meola G., Martinuzzi A., Crimella C., Redaelli F., Panzeri C., Renieri A., Comi G.P., Turconi A.C., Bresolin N., Bassi M.T. A clinical, genetic, and biochemical characterization of SPG7 mutations in a large cohort of patients with hereditary spastic paraplegia. *Hum. Mutat.* 2008; 29(4):522-531.
- Bettencourt C., Quintans B., Ros R., Ampuero I., Yáñez Z., Pascual S.I., de Yébenes J.G., Sobrido M.J. Revisiting genotype-phenotype overlap in neurogenetics: triplet-repeat expansion mimicking spastic paraplegias. *Hum. Mut.* 2012; 33:1315-1323.
- Fink J. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp. Neurol.* 2013; 184:106-110.
- Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6:65-76.
- Gasser T., Finsterer J., Baets J., van Broeckhoven C., Di Donato S., Fontaine B., De Jonghe P., Losos A., Lynch T., Mariotti C., Schöls L., Spinazzola A., Szolnoki Z., Tabrizi S.J., Tallaksen C.M., Zeviani M., Burgunder J.M., Harbo H.F. EFNS guidelines of the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17:179-188.



- Mignarri A., Malandrini A., Del Puppo M., Monti L., Ginanneschi F., Tessa A., Santorelli F.M., Federico A., Dotti M.T. Hereditary spastic paraplegia type 5: a potentially treatable disorder of cholesterol metabolism. *J. Neurol.* 2014; 261(3):617-619.
- Salinas S., Proukakis C., Crosby A., Warner T.T. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol.* 2008; 7:1127-1138.
- Schule R., Schols L. Genetics of Hereditary Spastic Paraplegias. *Semin. Neurol.* 2011; 31(5):484-493.
- Smith B.N., Bevan S., Vance C., Renwick P., Wilkinson P., Proukakis C., Squitieri F., Berardelli A., Warner T.T., Reid E., Shaw C.E. Four novel SPG3A/atlastin mutations identified in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia kindreds with intra-familial variability in age of onset and complex phenotype. *Clin. Genet.* 2009; 75(5):485-489.
- Stevanin G., Azzedine H., Denora P., Boukhris A., Tazir M., Lossos A., Rosa A.L., Lerer I., Hamri A., Alegria P., Loureiro J., Tada M., Hannequin D., Anheim M., Goizet C., Gonzalez-Martinez V., Le Ber I., Forlani S., Iwabuchi K., Meiner V., Uyanik G., Erichsen A.K., Feki I., Pasquier F., Belarbi S., Cruz V.T., Depienne C., Truchetto J., Garrigues G., Tallaksen C., Tranchant C., Nishizawa M., Vale J., Coutinho P., Santorelli F.M., Mhiri C., Brice A., Durr A., SPATAX consortium. Mutations on SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 2008; 131:772-784.

Si veda anche la sezione *Video consigliati* alla fine del libro.



A. FEDERICO • C. CALTAGIRONE • L. PROVINCIALI • G. TEDESCHI

Neurologia Pratica



www.edises.it



€ 69,00

ISBN 978-88-7959-831-6



9 788879 598316