

Spettro fenotipico delle forme Dominanti di Paraparesi Spastica Familiare in Sardegna

Dott.ssa Loretta Racis

Dottorato in Neuroscienze

Dip. di Scienze Biomediche e di Medicina Clinica e Sperimentale

Università degli Studi di Sassari

Il Convegno-Incontro “Paraparesi Spastica Ereditaria”

Nulvi, 26 Ottobre 2013

La Paraparesi Spastica Ereditaria

Rappresenta un **gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo** di rari disordini del Sistema Nervoso Centrale caratterizzate da una progressiva, lenta insorgenza di spasticità e debolezza a carico degli arti inferiori a distribuzione simmetrica nelle **forme pure**, cui si possono associare sintomi e segni neurologici e non nelle **forme complesse**

E' il risultato della degenerazione *dying back* dei lunghi assoni del tratto cortico-spinale, sebbene anche le colonne del Golgi ed i fasci spino-cerebellari possano essere coinvolti

Paraparesi Spastica Familiare (HSP) Forme Autosomiche Dominanti

Le forme Autosomiche Dominanti (AD) di paraparesi spastica familiare costituiscono approssimativamente l' 80% dei casi nei paesi Occidentali.

Sono per la maggior parte delle forme pure di malattia, nel 40-50% dei casi **SPG4** (**SP**astic **G**ait) e quindi dovute a mutazione del gene *SPAST*, 2p21-2p22, codificante la spastina implicata nel traffico intracellulare e trasporto assonale.

Attualmente sono noti almeno 11 geni per le forme AD.

Peculiarità della Sardegna



La Sardegna a motivo della sua insularità presenta una popolazione con peculiari caratteristiche demografiche e genetiche.

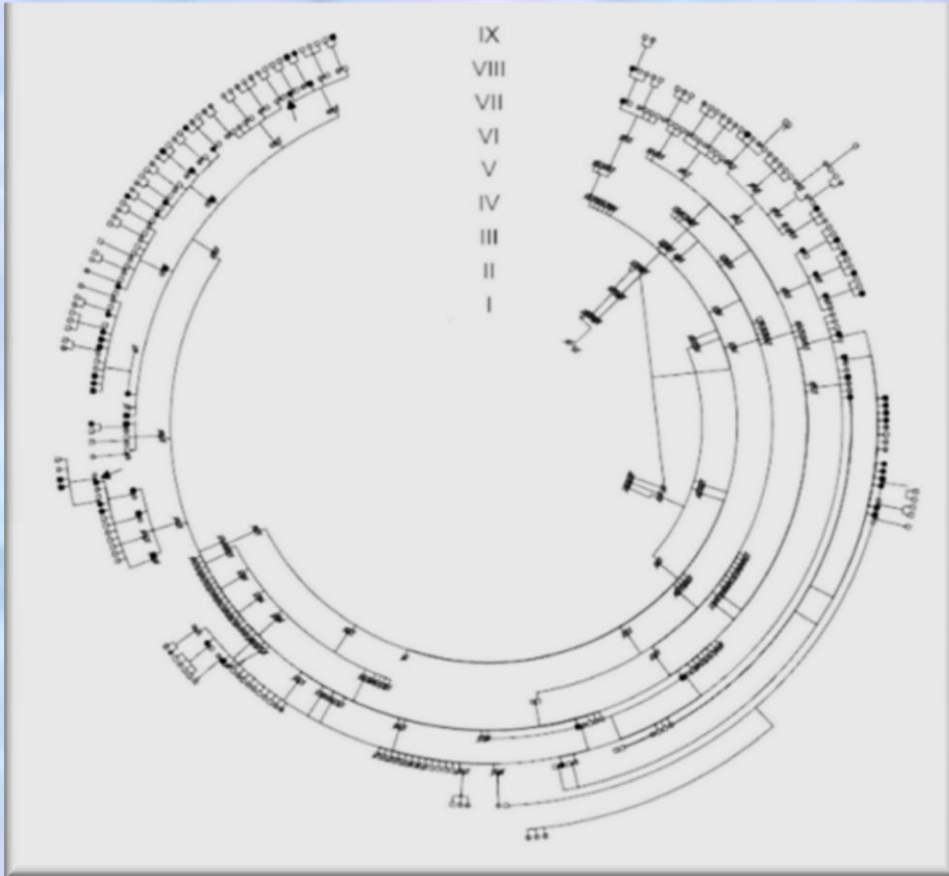
Lo studio di prevalenza *population based* della HSP condotto nel Nord della nostra isola tra gli anni 2000 e 2010, ha evidenziato una stima di prevalenza di 19,9/100.000 (95% CI: 18.4- 21.4).

Nonostante l'elevato tasso di consanguineità della nostra popolazione, la prevalenza delle forme AD , e quindi indipendenti nella loro etiologia da questo fattore, è stata di 17,5/100.000 , con il 76 % dei casi prevalenti portatori di una ampia delezione di *SPAST*

L Racis, A Tessa, R Di Fabio, E Storti F , V Agnetti , C Casali, FM Santorelli, M Pugliatti (2013) The high prevalence of hereditary spastic paraplegia in Sardinia, insular Italy. Jour of Neurol

Moroni A, Anelli A, Anghinetti W, Lucchetti E, Rossi O, Siri E (1972) La consanguineità umana nell'isola di Sardegna dal secolo XVIII al secolo XX. Ateneo Parmese 8:69-82.

La *Nulvi Kindred*



In alcune aree della nostra isola l'isolamento geografico e la relativa stabilità delle popolazioni residenti dedite alla pastorizia ed agricoltura, ha favorito lo sviluppo di un vasto pedigree SPG4 i cui "founders" sono originari di Nulvi.

L'albero genealogico si compone di nove generazioni e 107 appartenenti sono stati studiati clinicamente e geneticamente. Di questi, 67 (M/F=1,3:1) sono risultati portatori eterozigoti di una ampia delezione di *SPAST* comprendente gli esoni 2-17.

La Nulvi Kindred

paradigma delle forme SPG4

Cinquanta pazienti (30M e 20F, età media di $53,2 \pm 15,4$ anni) hanno mostrato all'esame clinico una **forma pura** di paraparesi caratterizzata dal lento incremento del tono muscolare agli arti inferiori con una minore compromissione della forza. L'età meta all'onset era di 39 ± 13 anni, range 2-60.

Diciassette pazienti (8M e 9F con età media $37,5 \pm 14,8$ anni, range 18-73) erano asintomatici, sebbene 11 (16%) presentassero minimi segni all'esame obiettivo come isolato segno di Babinski, riflessi propriocettivi vivaci e clono del piede.

I 50 pazienti sintomatici lamentavano soprattutto crampi ed un eccessivo senso di fatica durante la deambulazione. In 31 di questi le prime manifestazioni di malattia erano state rigidità agli inferiori con impaccio nella deambulazione, tre hanno invece riferito crampi e due urgenza urinaria. I rimanenti 14 pazienti non sono stati in grado di descrivere i sintomi d'esordio.

La Nulvi Kindred

paradigma delle forme SPG4

L'impairment motorio era complessivamente moderato: 95% dei pazienti era in grado di deambulare autonomamente, 19% dei quali con supporto, e solo tre pazienti erano costretti alla sedia a rotelle all'età media di $61,3 \pm 9,3$ anni (range 55-72) dopo $29,7 \pm 15$ anni (range 13-42) di durata di malattia.

Cinquantaquattro dei 67 pazienti hanno presentato riflessi propriocettivi patologicamente incrementati agli arti inferiori, sei vivacità dei riflessi anche agli arti superiori. Tre pazienti hanno presentato alterazioni della sensibilità profonda (ipo/apallestesia distale).

Mini Mental State Examination ha evidenziato un lieve decadimento cognitivo in 4 pazienti (età media $65,2 \pm 3,3$ anni) con limitazione soprattutto della funzione mnemonica.

Le alterazioni sfinteriche non sono state spontaneamente riferite dai pazienti, ma dopo specifica anamnesi 28 hanno descritto sintomi urinari, come urgenza, incontinenza, difficoltà nella minzione.

Due pazienti all'esame della motilità oculare hanno presentato nistagmo evocato dallo sguardo ed esotropia alternante.

Venti pazienti hanno eseguito la RMN encefalo e 24 anche quella del midollo, senza evidenza di alterazioni morfologiche peculiari. In due dei sette pazienti che hanno eseguito lo studio delle velocità di conduzione motoria, è emersa una lieve polineuropatia sensori-motoria.

La Nulvi Kindred paradigma delle forme SPG4

La durata di malattia ha mostrato una correlazione diretta con lo score della Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS: $r=0.83$, $p<0.001$), il Motor Severity Score (MSS: $r=0.81$, $p<0.001$) e con la Ashworth Scale of Muscle Spasticity (ASM: $r=0.70$, $p<0.001$). E' apparsa invece inversamente correlata con la Medical Research Council Scale for Muscle Strength (MRC: $r= -0.57$, $p<0.001$) e con il Barthel Index (BI: $r= -0.57$, $p<0.001$).

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra pazienti di sesso maschile e femminile, sebbene negli uomini sia stata riscontrata più frequentemente la spasticità agli arti inferiori. L'analisi di Kaplan-Meier non ha mostrato differenze di outcome in relazione al sesso.

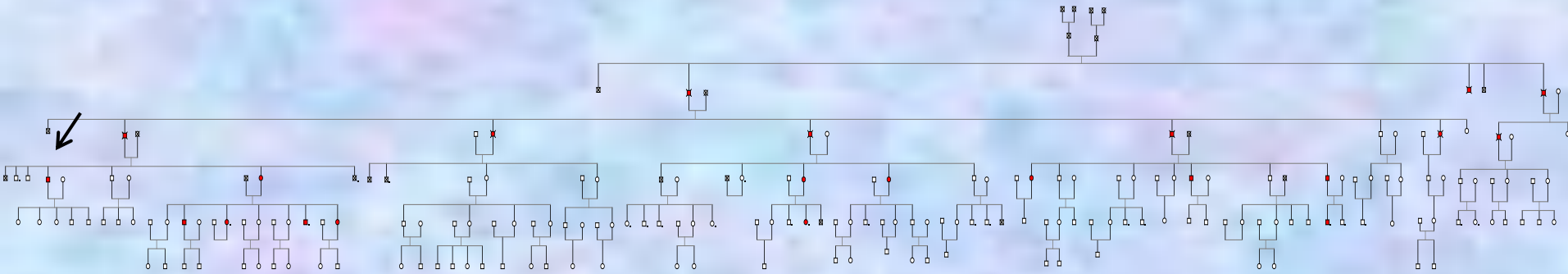
Prospettive & Obiettivi di ricerca

- La **variabilità fenotipica** descritta nella *Nulvi Kindred* in termini di **onset**, **progressione** di malattia e **grado di disabilità** raggiunto, riflette quella tipica delle forme pure SPG4 di paraparesi spastica.
- Considerata la relativa omogeneità genetica e quella ambientale, crediamo che questa famiglia si presti in maniera ottimale per lo studio di modificatori e biomarkers della spastina mutata.

“Studio dei miRNAs e del profilo proteico
nel liquor cerebrospinale dei pazienti SPG4”

- I risultati potrebbero chiarire i meccanismi attraverso i quali la mutazione genetica è in grado di produrre un quadro clinico variabile nei portatori, ed avere quindi un impatto sulla prognosi e sullo sviluppo di future terapie.

Famiglia del Sassarese



Il probando di 59 anni alla valutazione, ha esordito a 35 anni con rigidità agli arti inferiori e crampi frequenti. Progressiva compromissione della deambulazione per la ingravescente spasticità, con necessità della sedia a 56 anni. Obiettività neurologica: moderata spasticità con conservazione della forza AAII, iperreflessia propriocettiva con segno di Babinski, ipopallestesia distale. Contratture articolari; incontinenza-urgenza di moderata entità. SPRS= 33/52

Famiglia del Sassarese

Valutati 42 soggetti, quelli sintomatici e/o con segni di sofferenza delle vie piramidali erano 14 (6 uomini e 8 donne, età media $48,3 \pm 16,5$) con un quadro clinico caratterizzato da una **forma pura** di malattia.

L'età media all'onset era $37 \pm 6,7$ anni (range 25-46), con sintomi d'esordio rappresentati da rigidità agli arti inferiori ed impaccio nella deambulazione.

Tutti i pazienti sintomatici presentavano spasticità agli arti inferiori da lieve a considerevole. Solo 3 pazienti (21,4%) mostravano deficit di forza prossimale, ed uno anche distale, agli arti inferiori. I riflessi erano sempre patologicamente incrementati agli arti inferiori, tutti presentano segno di Babinski.

Cinque pazienti (35,7%) avevano una compromissione della sensibilità vibratoria; altrettanti presentavano piede cavo.

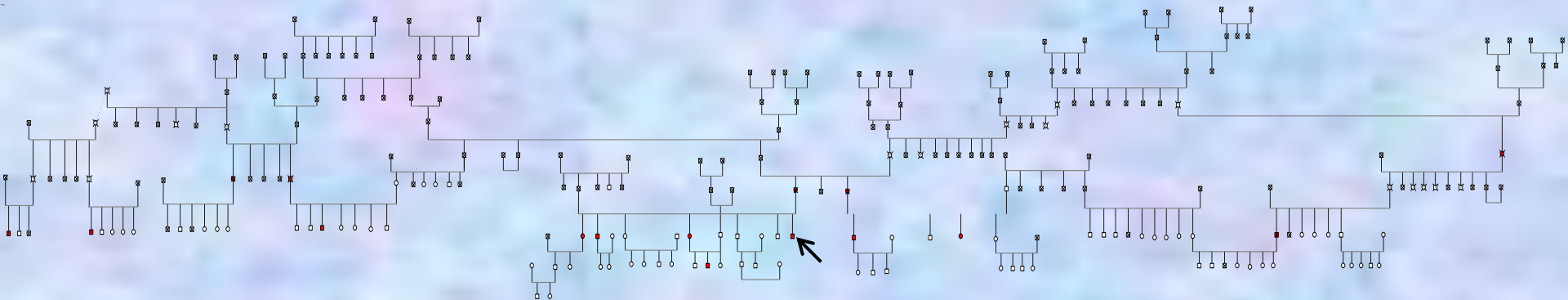
Le alterazioni sfinteriche dall'urgenza urinaria alla cateterizzazione permanente erano presenti nel 42,8% dei pazienti (n=8).

Impairment motorio: 21,4% dei pazienti non mostravano limitazioni funzionali, 7,1% erano incapaci di correre, 21,4% camminavano con uno o due sostegni, 21,4% erano costretti alla sedia a rotelle dall'età media di $63 \pm 6,3$ anni (range 56-68) dopo una durata media di malattia di 27 ± 7 anni (range 22-35)

Famiglia del Sassarese

- Famiglia in cui segrega in maniera autosomica dominante una forma pura di paraparesi spastica, variabile in termini di onset, progressione e grado di disabilità raggiunto
- Mutazione Sconosciuta
- Maggiore severità rispetto alla forma SPG4.

Famiglia dell' Ogliastra



Il probando, di 55 anni alla valutazione, ha esordito a 16 anni con difficoltà nell' articolazione verbale ed attualmente presenta una disartria prevalentemente spastica. Da circa 10 anni riferisce anche una disfagia lieve-moderata per i liquidi. All'età di 22 anni sono iniziati i problemi nella deambulazione, a circa 40 anni ha avuto necessità di due stampelle, dall'età di 53 usa la sedia. L'ipertono a carico degli arti inferiori è tale da rendere difficoltosi i movimenti passivi, i riflessi propriocettivi sono diffusi, è presente il segno di Babinski bilaterale. E' presente ipopallestesia distale. Presenta retrazioni tendinee con piede equino-addotto. Lieve dismetria agli arti superiori. Riferisce difficoltà nella scrittura per deficit stenico. RMN encefalo:atrofia cerebellare è di grado avanzato con riduzione volumetrica, simmetrica ed armonica del verme, emisferi e peduncoli cerebellari. La RMN midollo nella norma. La severità di malattia nel paziente è così quantificabile: SPRS= 35/52; SARA =6/40; UHDRS – functional= 16/25. Analisi molecolare per SCA 1-2-3-6 negative.; SPG4 negativa.

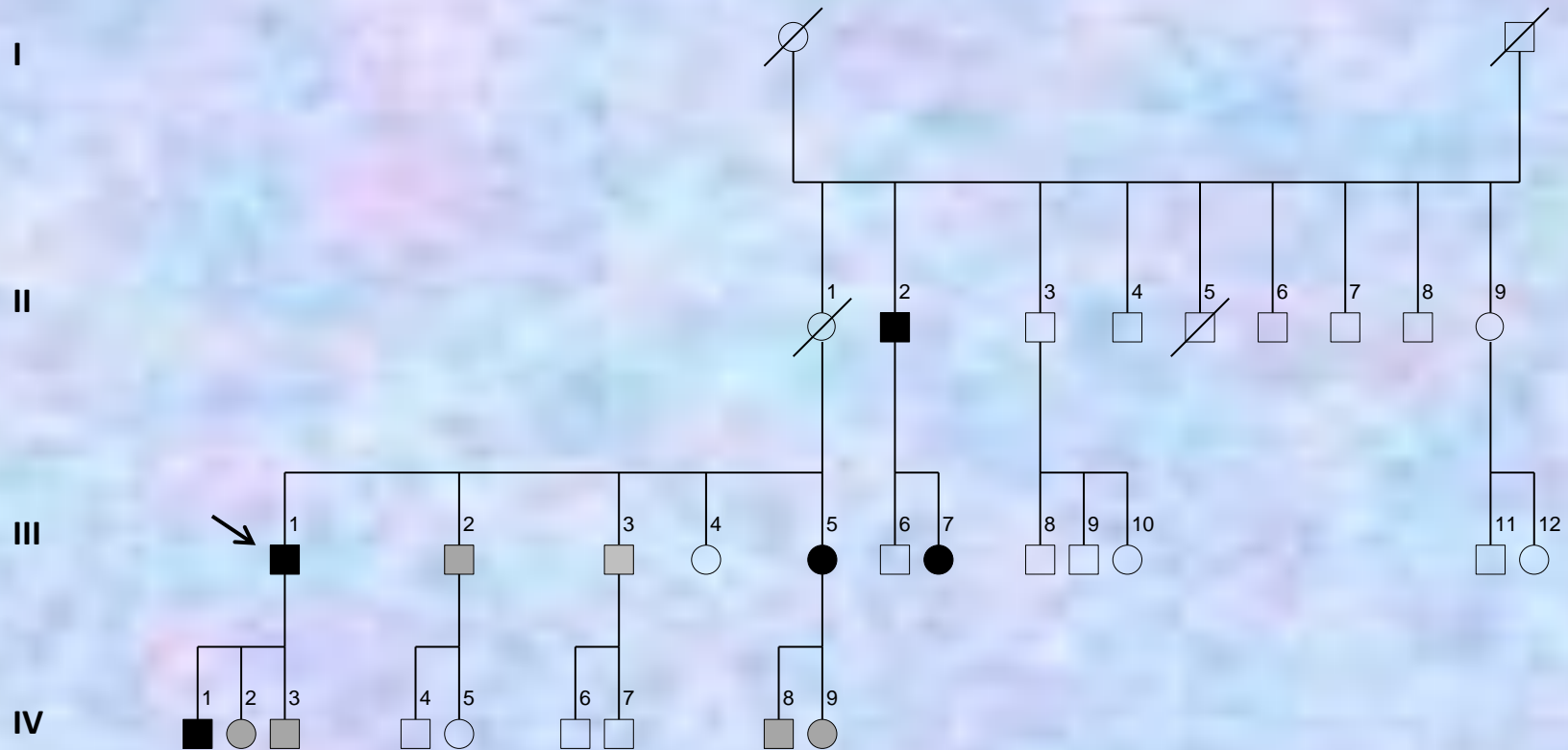
Famiglia dell' Ogliastro

Sesso	♂	♀	♂	♂	♀	♀	♂
Età all'esame	55	66	38	70	72	59	55
Età all'esordio	16	40	15	55	56	15	36
Segni all'esordio	Difficoltà nella parola	Perdita di equilibrio; consumo delle scarpe in punta	Perdita di equilibrio	Rigidità arti inferiori	Perdita di forza arti inferiori	Difficoltà nella parola	Rigidità arti inferiori
Durata	41	26	23	25	14	44	19
Ausili (dall'età)	Sedia (53)	Deambulatore (66)	Deambulatore (38)	Due bastoni (66)	Sedia (72)	Sedia (40)	Un bastone (45)
Tono AASS/AaII	N/difficoltosa mobilizzazione	N/ rigidità in estensione	N/difficoltosa mobilizzazione	N/lieve ipertono	N/difficoltosa mobilizzazione	N/rigidità in estensione	N/ difficoltosa mobilizzazione
ROT AASS/AaII	N/++++	N/++++	N/+++	N/++	N/++++	N/++++	N/+++
Babinski	Bilaterale	Bilaterale	Indifferente	Bilaterale	Bilaterale	Unilaterale	Bilaterale
Sensibilità profonda	Ipopallestesia distale lieve	Apallestesia distale	Apallestesia distale	Apallestesia distale	Ipopallestesia distale moderata	Apallestesia distale	Apallestesia distale
Piede cavo	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente	Lieve
Disartria spastica/cerebellare	++/-	+/-	+/-	-/-	-/++	-/++	-/-
Disfagia	Lieve-moderata	.	.	Assente	Lieve	Assente	Assente
Alterazioni sfinteriche	Urgenza moderata	Urgenza lieve	Urgenza lieve	Urgenza lieve	Catetere	Urgenza moderata	Assenti
Stazione eretta	A base allargata con supporto intermittente	Con piedi uniti ma non in tandem	A base allargata con supporto intermittente	Con piedi uniti ma non in tandem	A base allargata con supporto intermittente	A base allargata con supporto costante	Nella norma
Dismetria	Lieve	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente
Tremore	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente	Assente
SPRS score	35/52	29/52	26/52	19/52	39/52	41/52	24/52
SARA score	6/40	1/40	4/40	1/40	6/40	7/40	0/40
25 FeeT A.T.	N.V.	N.V.	N.V.	N.V.	N.V.	N.V.	55 sec.
UHDRS score	16/25	19/25	22/25	12/25	8/25	8/25	24/25
RMN encefalo	Atrofia cerebellare marcata e diffusa	Atrofia cerebellare corticale	Iplopasia cerebellare di grado lieve diffusa	N.V.	N.V.	N.V.	N.V.
RMN Midollo	Nella norma	N.V.	Nella Norma	N.V.	N.V.	N.V.	N.V.
Patologie associate				Verosimile Sdr. Bipolare in politerapia.		Poliomelite arto inf. sin.	Asportazione di oligodendroglioma fronto-parietale sin.

Famiglia dell'Ogliastra

- In questa famiglia segrega in maniera autosomica dominante una **forma** prevalentemente **complessa** di paraparesi spastica , per la presenza negli affetti di disartria, disfagia, note atassiche nella deambulazione e nel mantenimento della stazione eretta e caratterizzata da un decorso particolarmente severo.
- Presenza di variabilità non solo nell' onset, decorso e grado di disabilità raggiunto , ma anche nella presentazione della malattia
- Alterazioni alla RMN encefalo: con gradi variabili di atrofia cerebellare coinvolgente verme , emisferi e peduncoli ed alterazioni di segnale della bianca adiacente il IV ventricolo.
- Mutazione patogenetica non identificata.

Famiglia del Campidano



Il probando, di 52 anni all'ultima valutazione, ha presentato un progressivo disturbo della deambulazione esordito a 30 con "senso di peso" agli arti inferiori. Attualmente: marcato ipertono spastico flessorio ed abduattorio degli arti inferiori, lieve deficit di forza a carico dell'ileo-psoas, iperreflessia propriocettiva AII, segno di Babinski, apallastesia dalle creste iliache, deambulazione paraparetica con note atassiche.

Famiglia del Campidano

Sesso	♂	♂	♀
Età all'esame	52	30	55
Età all'esordio	30	16	40
Segni all'esordio	Rigidità agli arti inferiori	Disartria	Rigidità agli arti inferiori
Durata	22	14	15
Ausili	Nessuno	Nessuno (per scelta)	Nessuno
Tono AASS/AII	N/marcato incremento	N/lieve	N/lieve
ROT AASS/AII	N/++++	N/+++	N/+++
Babinski	Bilaterale	Bilaterale	Bilaterale
Sensibilità profonda	Apallestesia da creste iliache	Nella norma	Nella norma
Piede cavo	Assente	Moderato	Lieve
Disartria spastica/cerebellare	-/-	-/++	-/-
Disfagia	Assente	Lieve (liquidi)	Assente
Alterazioni sfinteriche	Urgenza lieve	Urgenza lieve	Urgenza lieve
Stazione eretta	Mantenuta a piedi uniti	A base allargata	Mantenuta in tandem
Deambulazione	Paraparetico-Atassica	Atassica	Paraparetico-Spastica
Dismetria	Assente	Lieve	Assente
Tremore	Assente	Lieve	Assente
SPRS score	16/52	10/52	10/52
SARA score	4/40	14/40	0/40
UHDRS score	23/25	21/25	23/25
RMN encefalo	Atrofia cerebellare	Marcata atrofia cerebellare e lieve assottigliamento del midollo cervicale	Nella norma
RMN Midollo	Nella Norma	Nella Norma	Nella Norma

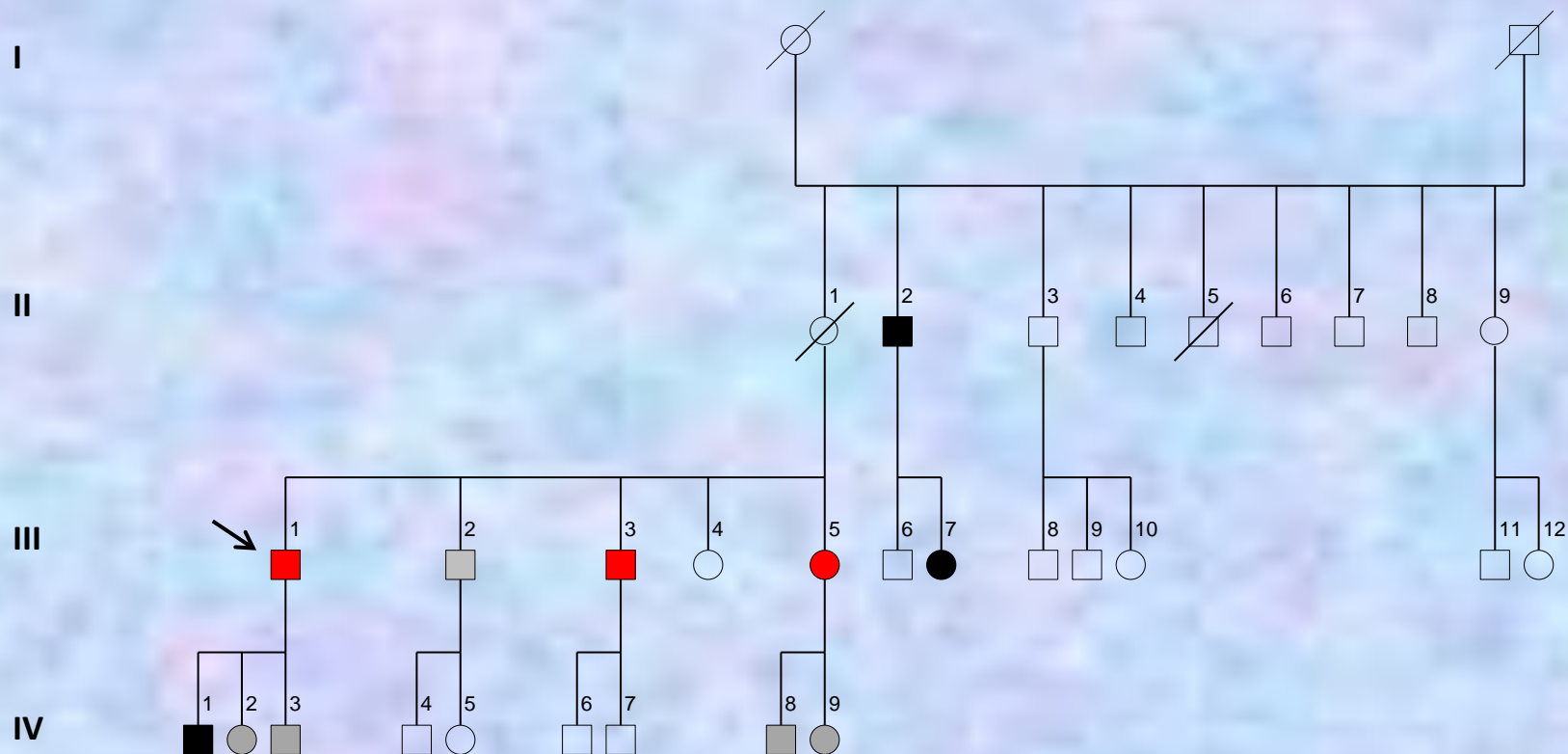
Famiglia del Campidano

Imaging e Diagnostica Molecolare

RMN encefalo, T1 pesata.
Quadro di marcata atrofia cerebellare
vermiana con ampliamento della
scissura primaria, del IV ventricolo, e
della cisterna cerebello midollare.
Lieve assottigliamento del midollo
cervicale.

SCA 1-2-3-6-7-8-10-12-17-28: Negative

Famiglia del Campidano



Risultati preliminari dello screening per le HSP : mutazione eterozigote nel gene *KIAA0196/SPG8*, c.2645T>A, p.F882Y.

Descritte attualmente otto famiglie con forma prevalentemente pura di malattia

Famiglia del Campidano

- In questa famiglia segrega in maniera autosomica dominante una **forma** di paraparesi spastica prevalentemente **complessa** con fenotipo atasso-spastico.
- Alterazioni alla RMN encefalo con atrofia cerebellare emisferica, vermiana ed assottigliamento del midollo allungato.
- Nona famiglia SPG8 ?

Grazie

