

Le paraparesi spastiche ereditarie



Marina Melone
I Clinica Neurologica - SUN
marina.melone@unina2.it

Il trattamento della spasticità:
lo stato dell'arte



Aspetti clinici e risorse
chirurgiche

Napoli, 22 maggio 2008
HOTEL ROYAL CONTINENTAL

con la collaborazione di
Francesca Piccolo

Le paraparesi spastiche ereditarie (HSPs) rappresentano un largo gruppo di disordini geneticamente trasmessi in cui il sintoma predominante è la debolezza spastica degli arti inferiori. La prevalenza delle HSPs (stimata in un intervallo tra 1.27 a 9.6 per 100,000) è simile a quella della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA: ~1.6 per 100,000)



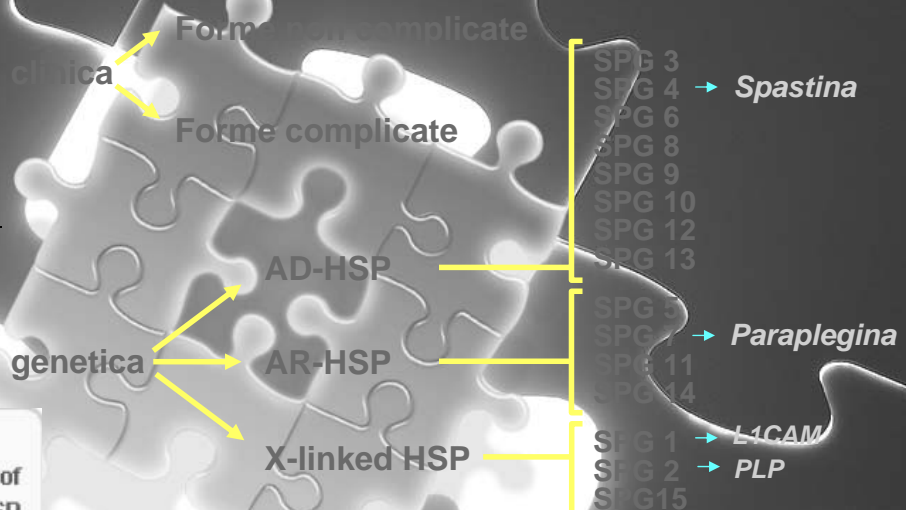
scaricato da www.sunhope.it

Classification of hereditary spastic paraplegias

SPG3A	spastic paraplegia 3A (autosomal dominant)	14q21.3	AF131801	SPG3	FSP1, AD-FSP, atlastin, atlastin1, ATL1
SPG3B	spastic paraplegia 3B	reserved			
SPG5A	spastic paraplegia 5A (autosomal recessive)	8			
SPG5B	spastic paraplegia 5B (autosomal recessive)	reserved			
SPG6-withdrawn	symbol withdrawn, see NIPA1				
SPG7	spastic paraplegia 7, paraplegin (pure and complicated autosomal recessive)	16q24.3	Y16610 NM_003119 NM_199367		
SPG8	spastic paraplegia 8 (autosomal dominant)	8q23-q24			
SPG9	spastic paraplegia 9 (autosomal dominant)	10q23.2-q24.2			
SPG10-withdrawn	symbol withdrawn, see KIF5A				
SPG11	spastic paraplegia 11 (autosomal recessive)	15q13-q15			
SPG12	spastic paraplegia 12 (autosomal dominant)	19q13			
SPG13-withdrawn	symbol withdrawn, see HSPD1				
SPG14	spastic paraplegia 14 (autosomal recessive)	3q27-q28			
SPG15	spastic paraplegia 15 (complicated, autosomal recessive)	14q22-q24			
SPG16	spastic paraplegia 16 (complicated, X-linked recessive)	Xq11.2			
SPG17-withdrawn	symbol withdrawn, see BSCL2				
SPG18	spastic paraplegia 18 (autosomal dominant)	reserved			
SPG19	spastic paraplegia 19 (autosomal dominant)	9q33-q34			
SPG20	spastic paraplegia 20, spartin (Troyer syndrome)	13q13.1	AB011182		KIAA0610, TAHCCP1, SPARTIN
SPG21	spastic paraplegia 21, maspardin (autosomal recessive, Mast syndrome)	15q21-q22	AF208861 NM_016630		ACP33, GL010, BM-019, MAST
SPG23	spastic paraplegia 23 (autosomal recessive)	1q24-q32			
SPG24	spastic paraplegia 24 (autosomal recessive)	13q14			
SPG25	spastic paraplegia 25 (autosomal recessive, with disc herniation)	6q23-q24.1			
SPG26	spastic paraplegia 26	12p11.1-12q14			
SPG27	spastic paraplegia 27 (autosomal recessive)	10q22.1-10q24.1			
SPG28	spastic paraplegia 28 (autosomal recessive)	14q21.3-q22.3			
SPG29	spastic paraplegia 29 (autosomal dominant)	1p31.1-1p21.1			
SPG30	spastic paraplegia 30 (autosomal recessive)	2q37.3			
SPG32	spastic paraplegia 32 (autosomal recessive)	14q			SPG29

Paraparesi Spastiche Ereditarie (HSP)

ETEROGENEITÀ



Gene	% of AHDSP cases
SPG4	40-45%
SPG3A	9%
	50+%

Geni/Le proteine

X-linked

- Xq28 (SPG1): *L1CAM L1 Cell Adhesion Molecule* forma complicata
- Xq21 (SPG2): *Protein Proteolipide* forma pura-complicata

Mediatore dell'adesione neuronale e della crescita assonica

componente principale della mielina

GTPasi della famiglia delle dinamine implicate nel traffico vescicolare, associate ad elementi del citoscheletro e al mantenimento e distribuzione dei mitocondri

Preservazione assonale

AD

- 14q11 (SPG3A): *Atlastina* forma pura
- 2p22 (SPG4): *Spastin* forma pura-complicata
- 2q24 (SPG13): *Heat-shock-protein* forma pura

A localizzazione mitocondriale, omologa alle metalloproteasi, ATPasi a diverse attività cellulari (divisione cellulare, trascrizione, biogenesi di organelli, trasporto vescicolare, e assemblaggio enzimatico)

AR

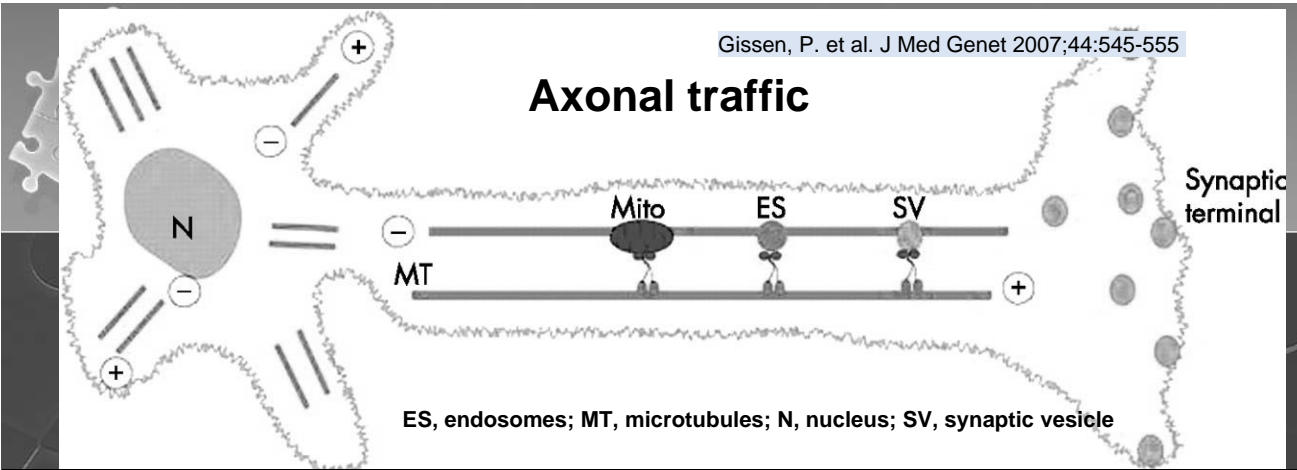
- 16q24 (SPG7): *Paraplegina* forma complicata-pura
- 13q12.3 (SPG20): *Spartina* forma complicata
- 2q33 (Infantile onset): *Alsina* forma complicata



Neuropatologia

- Degenerazione assonale primitiva più severa a carico delle porzioni distali del tratto corticospinale nel midollo spinale toracico e meno severa a livello delle terminazioni delle fibre della colonna dorsale (particolarmente le fibre del fasciculus gracilis) nella regione cervico-midollare.
- Possibile perdita moderata delle cellule delle corna grigie anteriori
- Demielinizzazione, se presente, consistente con il grado di degenerazione assonale
- Le forme HSP complicate hanno una neuropatologia sindromico-specifica addizionale.

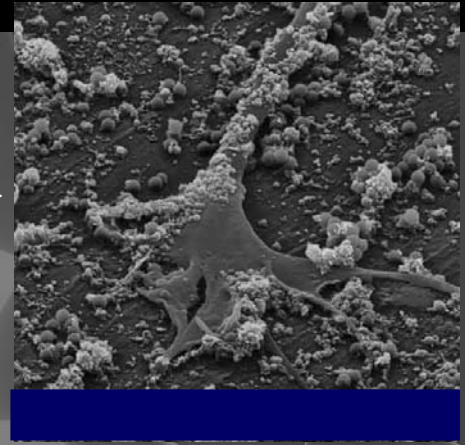
Axonal traffic



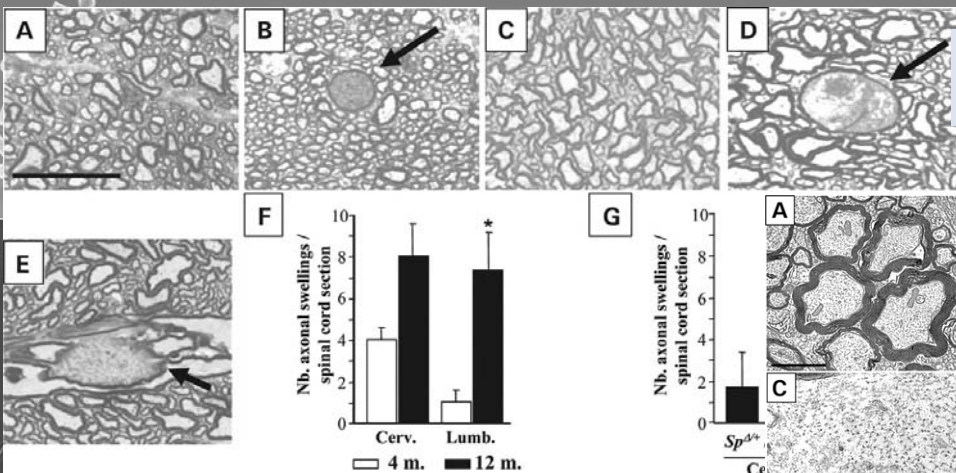
ES, endosomes; MT, microtubules; N, nucleus; SV, synaptic vesicle

Numerosi e differenti processi molecolari sottendono le varie forme di HSP:

disturbi
nella dinamica dei microtubuli
trasporto assonale
mitocondri
sviluppo del tratto
corticospinale
e mielinizzazione



Axonal swellings in spinal cord of mutant mice



Ultrastructural analysis of axonal swellings in the spinal cord of mutant mice

In this study, we generated mice carrying a deletion of the *spastin* gene leading to a premature stop codon, thereby mimicking 15% of the *Sp* mutations found in HSP patients.

Forma pura:

spasticità e deficit motori agli arti inferiori, ROT vivaci, S. Babinski, piede cavo, dismetria arti sup, ipopallestesia, disturbi sfinterici, e deterioramento cognitivo dopo i 50 aa.

Forma complicata:

la spasticità si associa a segni quali nistagmo, paralisi oculare, atrofia ottica, degenerazione pigmentosa maculare, atassia cerebellare e sensitiva, cataratta, ritardo/insufficienza mentale, polineuropatia sensitivo-motoria, ittiosi, sordità, pigmentazione cutanea a chiazze, epilessia, atrofia muscolare e demenza.

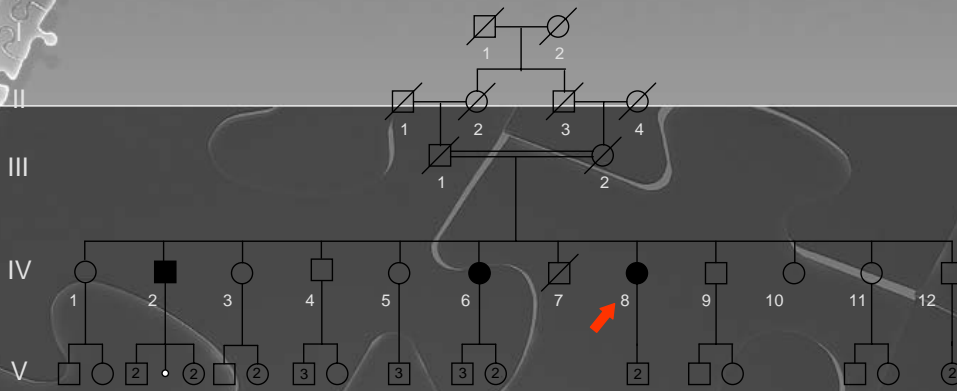
La clinica

Fink JK, 2007

Tipo I	Tipo II
Esordio < 35 anni	Esordio > 35 anni
Evoluzione più lenta	Evoluzione più rapida
Debolezza, disturbi sensitivi ed urinari meno marcati	Debolezza, disturbi sensitivi ed urinari più marcati
Usualmente deambulante fino alla morte per altre cause	Perdita della deambulazione tra i 60 e i 70 anni

scaricato da www.sunhope.it

Famiglia con HSP complicata



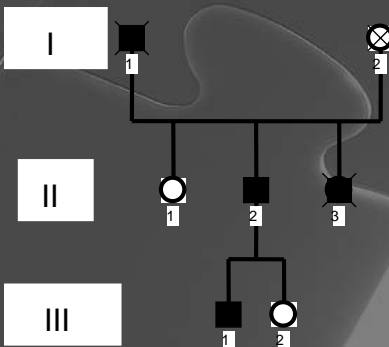
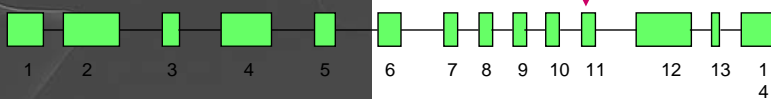
CARATTERISTICHE CLINICHE:

- Diagnosi: Paraparesi Spastica Ereditaria
- Esordio: \cong 30 anni
- Altre caratteristiche:
 - piede cavo bilaterale
 - neuropatia motoria distale evidenziata da MCV nervo SPE \downarrow
 - disturbi cognitivi

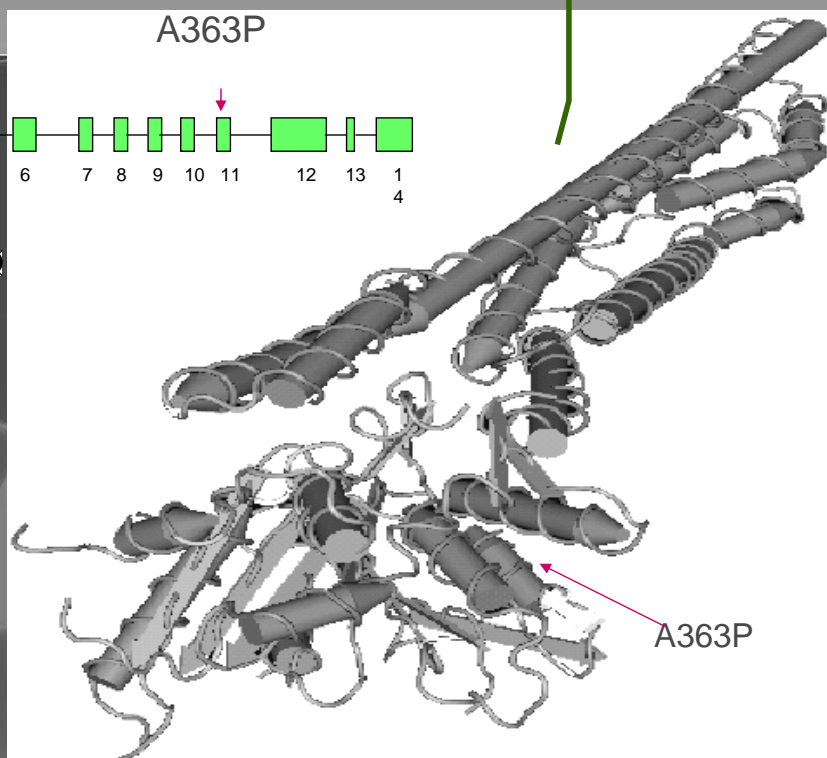
SPG7 AR-HSP, paraplegina

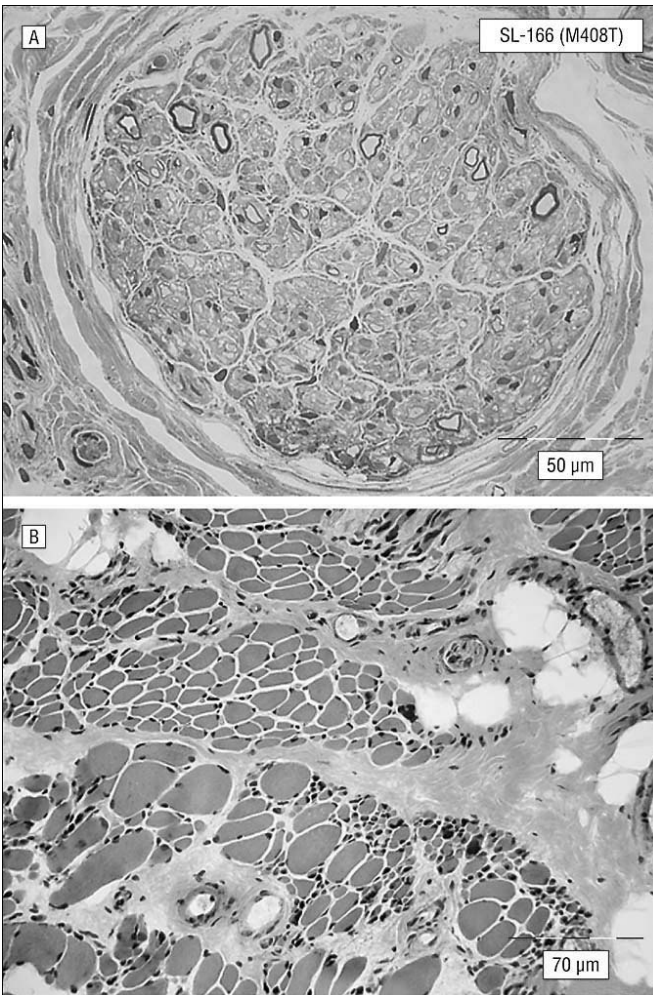
Atlastina: sembra essere una proteina del Golgi che esibisce omologie di sequenza con la "guanylate binding protein 1", una GTPase della famiglia delle dinamine, associate con il citoscheletro e corretta funzione mitocondriale

I possibili meccanismi patogenetici, causa di degenerazione neuronale, sono di tipo "loss of function" o "dominant negative" nelle proteine mutate.



SPG3A
(14q11-q21)





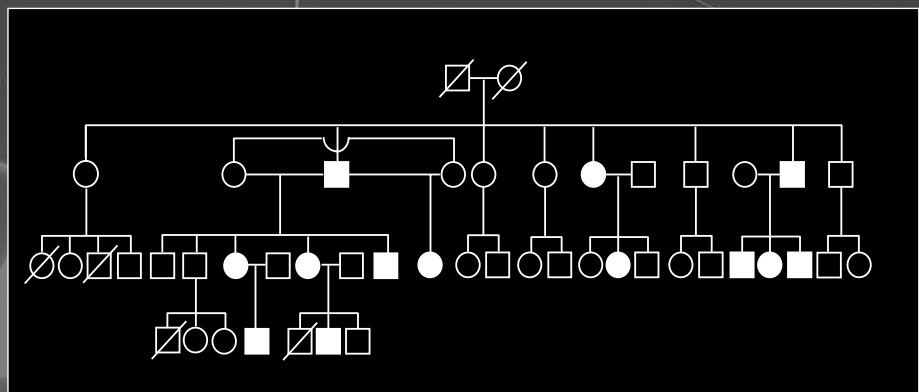
Nerve and muscle biopsy of an *SPG3A* patient with neuropathy. A, Section through the sural nerve in patient II.1 (aged 4 years) of family SL-166 (toluidine blue–stained resin section; bar = 50 μm). B, Biopsy of the anterior tibial muscle in the same patient (cryosection with hematoxylin-eosin stain; bar = 70 μm).

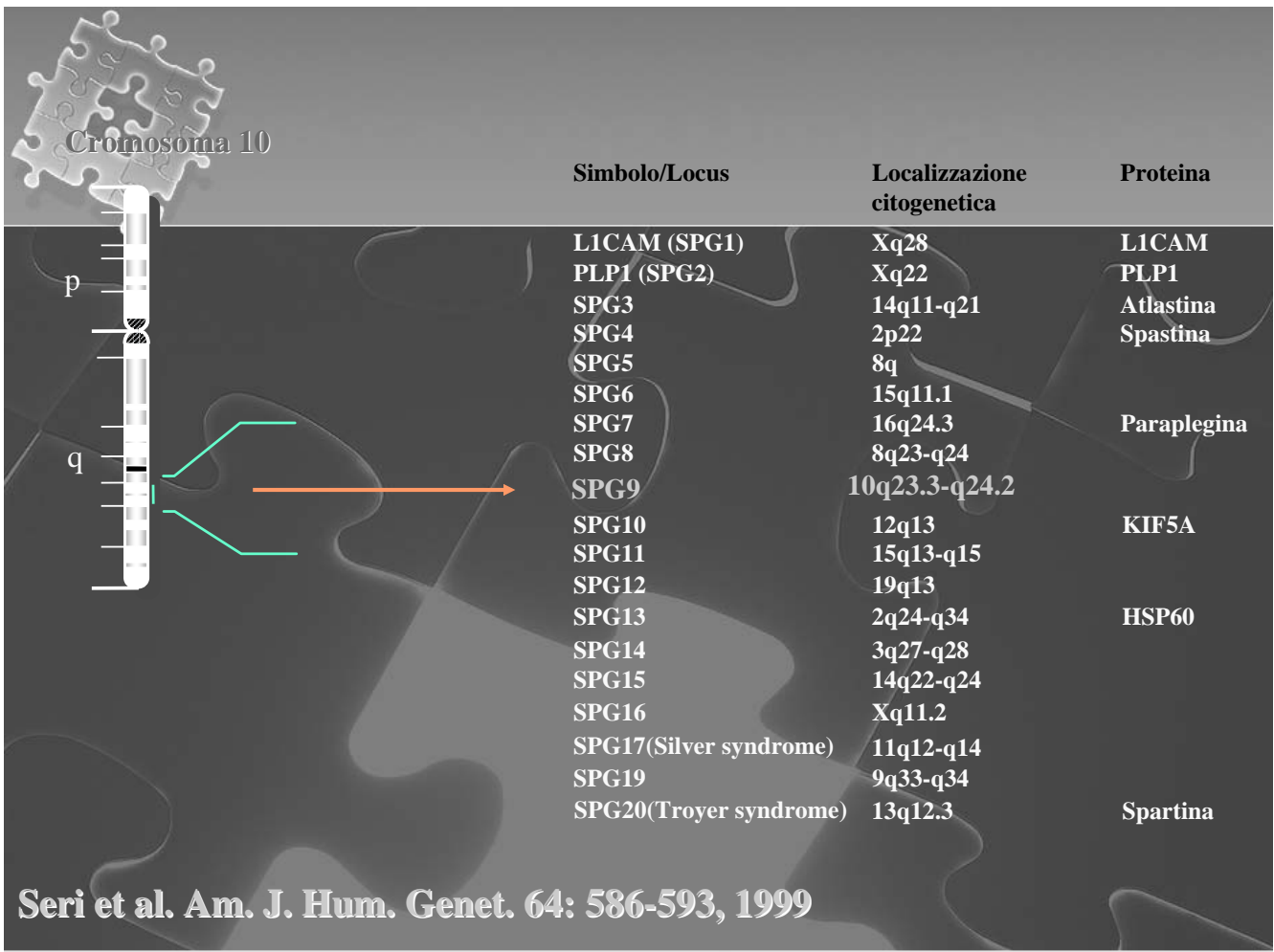
Ivanova et al. Arch Neurol. 2007;64(5):706-713.



Una famiglia originaria dalla costiera amalfitana con paraparesi spastica ereditaria

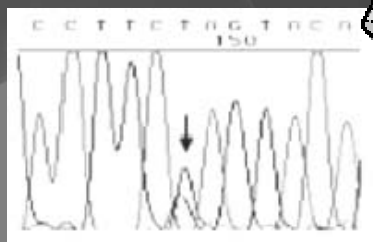
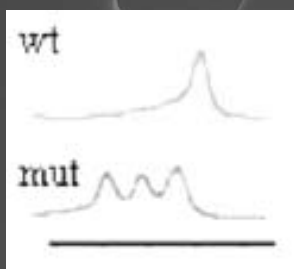
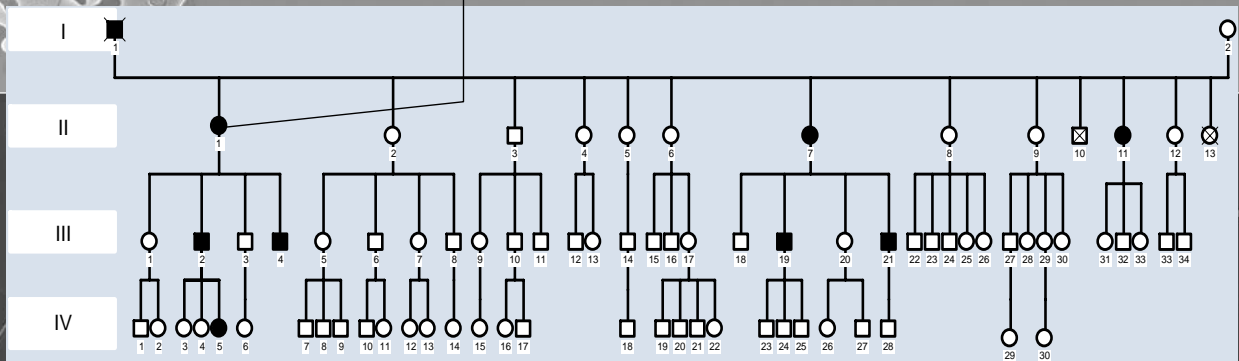
Diversi individui su tre generazioni affetti da paraparesi spastica complicata da cataratta bilaterale, reflusso gastroesofageo con vomito persistente ed amiotrofia





II1 Proposita

FAMIGLIA CON MUTAZIONE SPG4



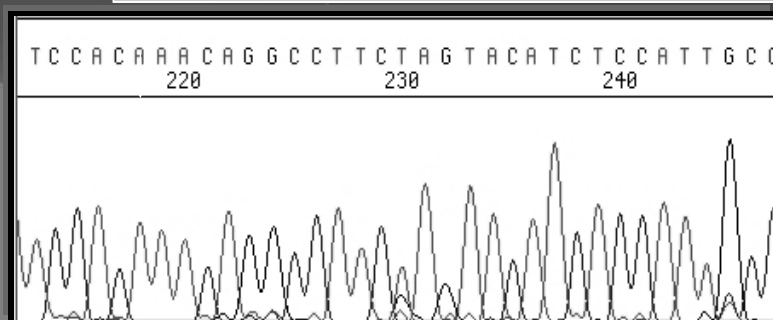
Probanda II-1

allele normale	... Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Ser ...
	... CAG GCC TTC GAG TACATC TCC ...
allele mutato	... CAG GCC TTC AG TAC ATC TCC ...
	... Gln Ala Phe

Esordio a 38 anni con spasticità agli arti inferiori e disturbo dell'andatura, ad andamento cronico progressivo.

EN: "forma pura" di paraparesi crurale spastica (score 4 nella scala di Ashworth) lieve ipopallestesia dalle creste iliache in giù; MMSE: 28/30; RM midollo spinale ed encefalo: negativi

- Nuova mutazione non senso (Glu-stop) nell'esone 1
- Sostituzione 125G-T → tripletta CAG con TAG → codone di stop UAG → *Fine della traduzione*



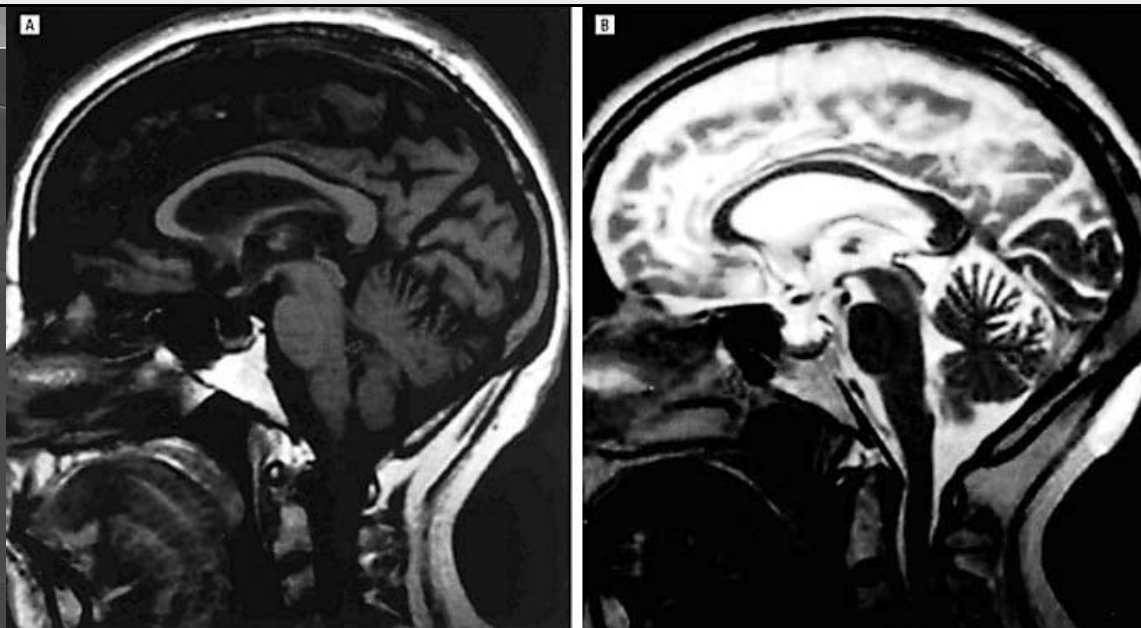
Evidence of lower motor neuron dysfunction in a subgroup of *SPG4* patients



Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation
McDermott, C. J. et al. *Neurology* 2006;67:45-51

NEUROLOGY

Sagittal spin-echo T1-weighted (A) and T2-weighted (B) magnetic resonance images of a patient carrying the N386S mutation in the family SCO-A01. Images demonstrate thinning of the corpus callosum, more evident in its truncus, and mild atrophy of the cerebellar vermis.



Herein we present a novel *SPG4* mutation that displays a founder effect in the Scottish population. Patients carrying the mutation demonstrated intrafamilial and interfamilial phenotypic variations, including novel magnetic resonance imaging findings such as thin corpus callosum and cerebellar atrophy. *Orlacchio et al. Arch Neurol.* 2004;61:849-855.

scaricato da www.sunhope.it

Stevanin G et al., Spastic paraplegia with thin corpus callosum: description of 20 new families, refinement of the SPG11 locus, candidate gene analysis and evidence of genetic heterogeneity. *Neurogenetics* 2006 Jul;7(3):149-56.
 Stevanin et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 2008; 131:772-784.

The locus for HSP-TCC, designated *SPG11*, was mapped to chromosome 15q13-15 in some of the affected families from Japan, Europe, and North America, spanning an interval of 17.5 megabases (Mb). Lossos et al., *Arch Neurol.* 2006;63:756-760.

Giovanni Stevanin, et al [Mutations in *SPG11*, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum](#) *Nature Genetics* 39, 366 - 372 (2007)

> Infettive

> HTLV-1 (paraplegia spastica tropicale)

> HIV

> Sifilid

> Infiammator

> MS (p)

> Compressive

> Spon

> Neop

> Malfo

> Malfo

> Malfo

> Metabolica

> Defici

> Abeta

> Encef

> Tossica

> Latiris

> Avvel

DD

> Leucodistrofia

> ALD/AMN

> Malattia di Krabbe (a cellule globoidi)

> Leucodistrofia Metacromatica

> Degenerative

> Sclerosi laterale primaria

> SLA

> Paralisi cerebrali familiari

> Atassie spino cerebellari

> Atassia di Friedreich

> SCA tipo III (m. di Machado-Joseph)

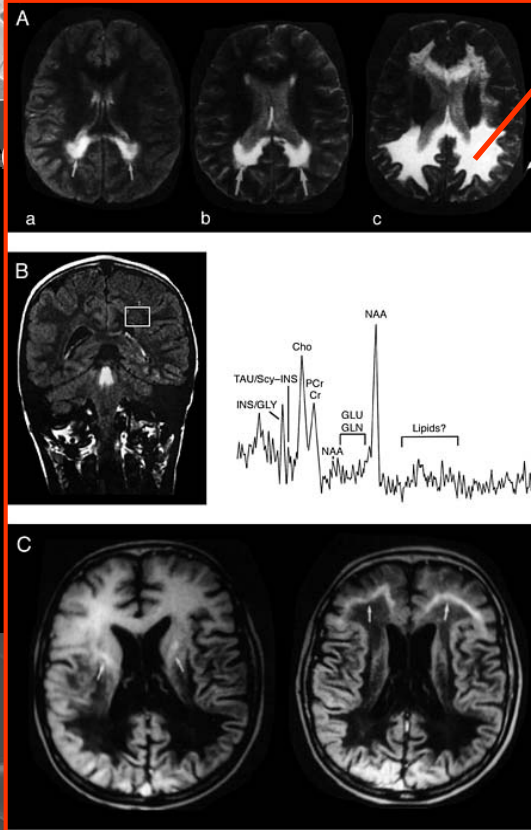
> Altro

> Paralisi cerebrale spastica diplegica

> Distonia Dopa-responsiva

scaricato da www.sunhope.it

I tessuti ed i liquidi biologici dei pazienti con X-ALD/AM



↓ NAA
(indice di danno neuronale o assonale)

↑ Cho (aumento del turnover di membrana)



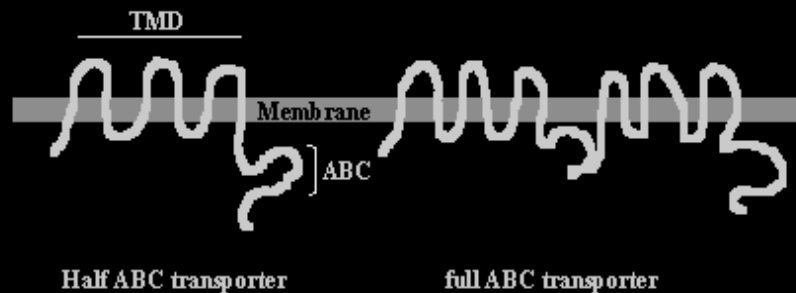
demielinizzazione

sostanze, ma presente in tutti i tessuti e liquidi

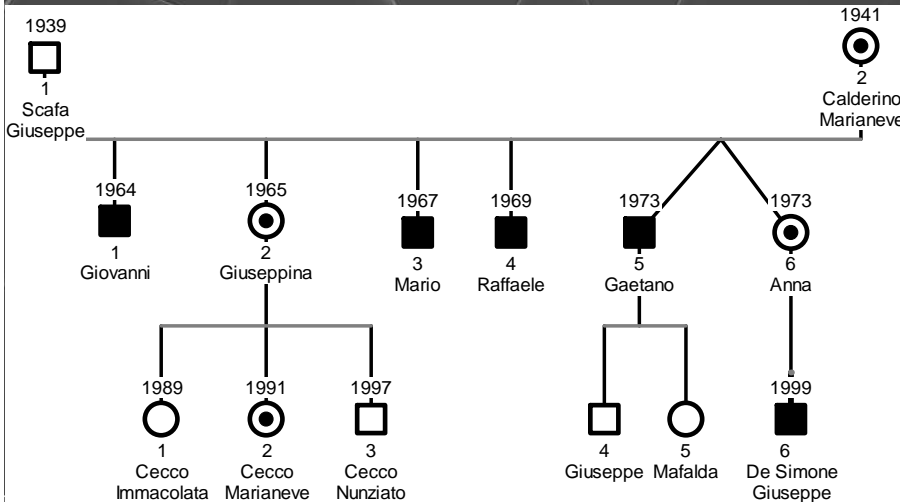
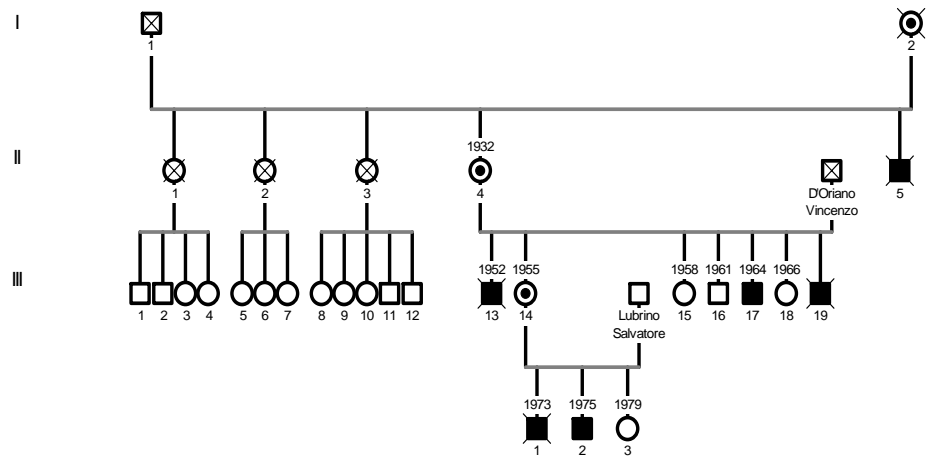
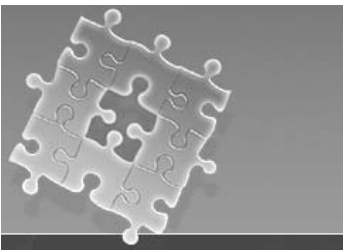
Struttura del gene ABCD1

Il gene X-ALD (ABCD1) è approssimativamente lungo 20kb e consiste di 10 esoni

una proteina di membrana perossisomale con omologia all'*ATP-binding cassette transporter (ABC)*, superfamiglia di proteine



Molte di queste proteine ABC sono attive come pompa transmembrana, trasportando substrati contro gradienti di concentrazione; l'energia è generata dalla idrolisi di ATP



Nel 40-45 % dei pazienti

il disturbo si presenta nel giovane adulto con una paraparesi crurale spastica, disturbi sfinterici e sessuali. Progressione lenta lungo decenni, con coinvolgimento cerebrale moderato in 40-45% dei casi, grave in 10-20% dei casi che esordiscono con AMN. 70% dei casi AMN presentano ipocortici surrenalici. 10% dei casi presentano disturbi neurologici.

Un'associazione di sintomi...
soprattutto...
sp...
neurologico nel fenotipo
AMN lentamente progressivo

Grazie per l'attenzione!

**AMN
TIPO II**

Cotrufo et al., Phenotype heterogeneity among hemizygotes in a family biochemically screened for adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet.* 1987 Apr;26(4):833-8.
Montagna et al., Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis.* 2008 Feb;31(2):221-22.