

## Malattie degenerative sporadiche del SN e dell'apparato neuromuscolare

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

www.sunhope.it 1

## Malattie degenerative del SN

Malattie caratterizzate da perdita di neuroni.  
 Possono essere dovute a :

- Patologie geneticamente determinate
- Patologie sporadiche

La deplezione neuronale fa sì che venga persa la connettività circuitale determinando così l'insorgenza della sindrome

www.sunhope.it 2

## Caratteristiche delle malattie degenerative del SN

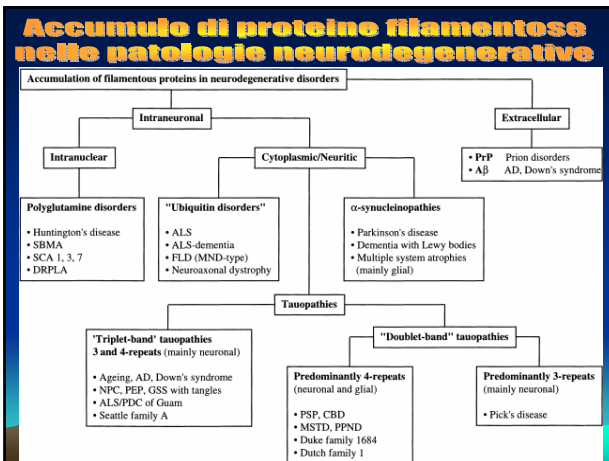
- **Inizio insidioso** (talvolta asimmetrico)
- **Decorso gradualmente progressivo**
- **Simmetria e bilateralità delle manifestazioni cliniche e delle lesioni**

www.sunhope.it 3

## Classificazione delle malattie degenerative del SN

- Sindromi caratterizzate da demenza progressiva con assenza o minima presenza di segni neurologici
  - es. Malattia di Alzheimer
- Sindromi caratterizzate da demenza progressiva in associazione con altre anomalie neurologiche
  - es. Corea di Huntington
- Sindromi caratterizzate da alterazione della postura e dei movimenti
  - es. Malattia di Parkinson
- Sindromi caratterizzate da atassia progressiva
  - es. Atassia di Friedreich
- Sindromi caratterizzate da debolezza muscolare e da atrofia a lenta evoluzione
  - es. Sclerosi Laterale Amiotrofica
- Disturbi sensitivi e sensitivo-motori
  - es. Neuropatie ereditarie sensitivo-motorie
- Sindromi caratterizzate da cecità progressiva od oftalmoplegia associate o meno ad altre alterazioni neurologiche
  - es. Degerazione pigmentosa della retina
- Sindromi caratterizzate da sordità neuro-sensoriale
  - es. Sordità neuro-sensoriale pura

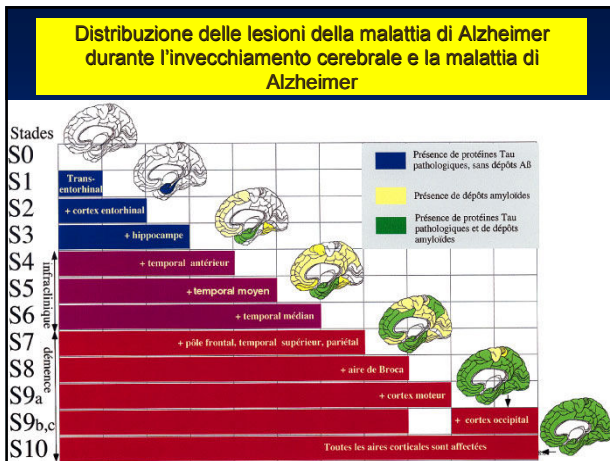
www.sunhope.it 4



## IL CERVELLO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

- **A. Corteccia cerebrale:** Dove si organizzano il pensiero ed il linguaggio.
- **B. Gangli della base:** Molti neuroni contengono ACh, neurotrasmettitore importante per la memoria e l'apprendimento.
- **C. Ippocampo:** Essenziale per la conservazione della memoria

www.sunhope.it



## Epidemiologia

- Sulla base di studi condotti in Italia, Giappone, Gran Bretagna e Olanda, si stima che il numero di malati oscilla dal 4,1 all'8,4 per cento delle persone con più di 65 anni. Secondo la stima accettata negli Stati Uniti, i casi gravi rappresentano il 4 per cento della popolazione sopra i 65 anni, che tradotto nella realtà italiana significa circa 500.000 casi.
- Non in tutte le fasce della terza età, comunque, si ha la stessa diffusione: a 60 anni solo il due per cento della popolazione è colpito dalla malattia, a 90 è il 50% a soffrirne.
- Attualmente si stima che nei 33 paesi che aderiscono all'Alzheimer Disease International sono almeno 15 milioni le persone colpite, mentre secondo l'OMS la stima mondiale per le demenze è di 29 milioni di soggetti colpiti.

www.sunhope.it

## Gli effetti della malattia di Alzheimer

PLAQUES  
TANGLES  
NEURON (IPA4 CELL)

www.sunhope.it

Carrefour metabolico APP e amiloidogenesi: le mutazioni patologiche dei geni APP, PS1 e PS2 ci insegnano che il carrefour metabolico APP/PS1 è direttamente implicato nella patologia della MA.

## Come si manifesta la malattia ?

- Come ogni altra forma di demenza, il morbo di Alzheimer produce una progressiva perdita delle capacità cognitive e intellettuali.
- Si comincia con perdite della memoria a breve termine, per poi proseguire con la perdita di altre facoltà come quella di orientarsi e riconoscere il luogo in cui ci si trova, l'abilità di compiere ragionamenti astratti come quelli sui numeri e via di seguito fino alle abilità linguistiche e alla capacità di controllare gli sfinteri.
- L'andamento della malattia è piuttosto lento e in media l'evoluzione dalla fase iniziale a quella finale (cioè la totale incapacità del paziente di badare a se stesso anche per operazioni semplici come alimentarsi o vestirsi) dura in media da 4 a 8 anni, anche se le variazioni sono piuttosto grandi: si va dai 2 ai 20 anni.

www.sunhope.it

Dopo la Malattia di Alzheimer e la demenza vascolare, le demenze degenerative di tipo non-Alzheimer rappresentano circa un terzo di tutte le forme di demenza.

- Per tentare di fare un elenco, non esaustivo, le demenze identificate più comuni sono:
- La malattia di Alzheimer
- il morbo di Parkinson
- la malattia di Creutzfeldt-Jacob
- la demenza vascolare
- la demenza con i corpi di Lewy
- la demenza frontotemporale
- la paralisi sopranucleare progressiva

www.sunhope.it



## Demenze fronto-temporali

- **Epidemiologia:** dati di prevalenza pubblicati stimano le demenze fronto-temporali con numeri variabili tra il 2-9% dei casi di demenza. Hanno un altissimo tasso di familiarità (intorno al 50% circa).
- **Criteri diagnostici e manifestazioni cliniche:** nel 1994 i gruppi di ricerca svedese (Lund) e inglese (Manchester) in una Consensus Conference, hanno stabilito i criteri della sindrome clinica denominata "fronto-temporal dementia" (FTD) o demenza fronto-temporale, una forma particolare di demenza che colpisce prevalentemente i lobi frontali e temporali.

www.sunhope.it 13

- I criteri di cui sopra prendono in considerazione sintomi che coinvolgono il comportamento, l'affettività, il linguaggio.
- Sono demenze in cui le alterazioni comportamentali (disinibizione, perdita del controllo sociale, stereotipie), i disturbi affettivi (apatia, disinteresse, perdita di empatia), i disturbi del linguaggio (monotonia, riduzione dell'iniziativa verbale), si manifestano inizialmente in forma quasi subdola ed evolvono in forma lentamente progressiva, come facenti parte di un processo apparentemente non morboso e come tale non adeguatamente valutato se non quando diventa conclamata la sindrome cognitiva con perdita della memoria, afasia globale, marcato disorientamento temporo-spaziale e compromissione funzionale.
- Questo tipo di demenza, che è essenzialmente una demenza comportamentale, è forse sottostimata dal punto di vista epidemiologico, proprio a causa delle sue peculiarità nell'espressione clinica.

www.sunhope.it 14

### Frequenza dei sintomi comportamentali nella demenza frontotemporale, secondo la scala EDF

• <b>Disturbi del controllo del sè</b> <i>almeno un segno</i>	<b>100 %</b>
- iperoralità	86 %
- instabilità psicomotoria	81 %
- irritabilità/collera	76 %
- perdita delle convenienze sociali/ disinibizione comportamentale	70 %
- disturbi del controllo delle emozioni	49 %
- disinibizione verbale	48 %
- condotte da alcolista	41 %
• <b>Negligenza fisica</b>	<b>95 %</b>
• <b>Disturbi dell'umore</b> <i>almeno un segno</i>	<b>100 %</b>
- indifferenza affettiva	78,5 %
- iperemotività	48 %
- ansietà	46 %
- tristezza apparente	34 %
- esaltazione	34 %

www.sunhope.it 15

.....ancora

- **Manifestazione di riduzione d'interesse**  
*almeno un segno*

- disinteresse sociale	100 %
- apatia	94 %
- sonnolenza diurna	46 %
- perseverazioni ideative	39 %

www.sunhope.it 16

### Criteri attuali di diagnosi neuropatologica di demenza frontotemporale consensus di Lund e Manchester

- **degenerazione aspecifica dei lobi fronto-temporali**
- **malattia di Pick**
- **malattia del motoneurone**

www.sunhope.it 17

La malattia di Pick è solo una dei due tipi istopatologici di Demenza Frontotemporale:

- 1) Degenerazione microvacuolare (spazi vuoti tra le cellule gliali rimasti dopo la morte neuronale)
- 2) Severa gliosi astrocitaria con o senza neuroni contenenti inclusioni citoplasmatiche chiamate corpi di Pick e neuroni ballonati acromatici chiamati cellule di Pick

www.sunhope.it 18

## Attualità e prospettive della ricerca:

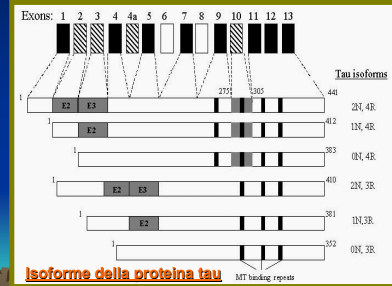
- in alcune famiglie descritte in letteratura, la causa della malattia è stata identificata in differenti mutazioni del gene che codifica per la proteina  $\tau$  (locus sul cromosoma 17).
- Nell'ambito delle FTD, però, l'eterogeneità sia clinica che neuropatologica e genetico-molecolare, sembra essere la regola, ancor più che nella malattia di Alzheimer.

www.sunhope.it

19

La  $\tau$  è una proteina fosforilata associata ai microtubuli (MAP) ed è presente in grosse quantità sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. È coinvolta nell'assemblaggio e stabilizzazione dei microtubuli e, quindi, insieme ad altre MAP (es. MAP 1 a, b; MAP 2), gioca un ruolo fondamentale nel trasporto assoplasmatico

Il gene  $\tau$  sul cromosoma 17q21 contiene un totale di 15 esoni ed 11 di essi pare codifichino per le principali isoforme di proteina  $\tau$



Isoforma della proteina tau

www.sunhope.it

20

- Fino ad oggi, le forme di mutazione identificate in sottogruppi di famiglie studiate sono fondamentalmente tre:

1. la N279K nell'esone 10 che identifica l'associazione demenza + paralisi sopranucleare progressiva;
2. la P301L che identifica l'associazione demenza frontale + Parkinson;
3. la P301S che identifica l'associazione demenza frontale + Degenerazione cortico-basale.

Tutte queste mutazioni hanno in comune una eccessiva fosforilazione della proteina TAU a livello dei neuroni e della glia della corteccia fronto-temporale, dei nuclei della base, dei nuclei del tronco-encefalo e della sostanza bianca.

www.sunhope.it

21

- Il termine Tauopatia si applica ad un gruppo eterogeneo di disordini neurodegenerativi clinicamente caratterizzati da demenza e/o sintomi motori, in cui l'elemento patologico prevalente è l'accumulo intracellulare di filamenti anomali derivati da proteine tau iperfosforilate associate a microtubuli.
- Nella Malattia di Alzheimer (AD), nella Sindrome di Down e nella Demenza Pugilistica le lesioni neurofibrillari sono associate ad abbondanti depositi di amiloide extracellulare (A $\beta$ ): le placche senili (SP), che mancano, invece, in molte altre tauopatie

www.sunhope.it

22

Le placche senili (SP) mancano, invece, in molte altre tauopatie:

- Forma di demenza senile con grovigli neurofibrillari prevalenti (demenza "tangle only")
- Malattia a granuli argirofili (AgD)
- Malattia di Pick (PD)
- Degenerazione Cortico-Basale (CBD)
- Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)
- Demenza FrontoTemporale e Parkinsonismo legato al cromosoma 17 (FTDP-17)
- Complesso di Guam (ASL/PDC)
- Malattia di Niemann-Pick tipo C (NPC)
- Distrofia Miotonica (MyoD)
- Panencefalite Sclerosane Subacuta (SSPE)
- Parkinsonismo Postencefalitico

www.sunhope.it

23

## Diagnosi differenziale clinica delle DFT

- **Demenze degenerative frontali primarie**
  - Malattia d'Alzheimer ad esordio frontale
  - Demenza a corpi di Lewy
  - Gliosi sotto-corticale progressiva
  - Malattia di Creutzfeld-Jacob ad esordio frontale
- **Demenze degenerative frontali secondarie**
  - *Con patologia del movimento:*
    - malattia di Huntington
    - PSP
    - malattia di Parkinson
  - *Demenze vascolari :*
    - infarto talamico
    - stato lacunare
    - malattia di Binswanger
    - CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leucoencephalopathy*)
  - *Alcolismo cronico*
  - *Neurosifilide*

www.sunhope.it

24

### Demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17 (FTDP-17)

- Il termine demenza fronto-temporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17 si riferisce ad un gruppo di patologie neurodegenerative ereditarie caratterizzate da iniziali alterazioni comportamentali e seguiti da disturbi cognitivi e motori.
- Dal punto di vista anatomopatologico, FTDP-17 è caratterizzata da atrofia dei lobi frontali e temporali con perdita di cellule nervose, gliosi astrocitaria e microvacuolizzazioni del neuropilo più pronunciato nei livelli corticali superficiali ma presenti anche nei gangli della base e nella sostanza nera.
- Depositi di filamenti di proteina tau, simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer o abbastanza simili a quelli riportati nella Degenerazione Cortico-Basale (CBD), possono essere identificati sia nei neuroni che nelle cellule gliali. Le diverse manifestazioni patologiche riscontrate in famiglie affette da FTDP-17 dipendono probabilmente dalla localizzazione di diverse mutazioni descritte sul gene tau

www.sunhope.it 25

## Sinucleinopatie

- Parkinson disease (PD)
- Dementia with Lewy bodies (DLB)
- Lewy body variant of Alzheimer disease (LBV-AD)
- Multiple System Atrophy (MSA)
- Pure autonomic failure
- Hallervorden-Spatz disease
- Other disease with Lewy bodies

www.sunhope.it 26

### CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI DEMENZA A CORPI DI LEWY

(McKeith IG et al. Neurology 1996;47:1113-1124)

- La caratteristica chiave necessaria per la formulazione della diagnosi di demenza con corpi di Lewy è la presenza di un decadimento cognitivo di entità sufficiente per interferire con le normali occupazioni lavorative o sociali. Il disturbo di memoria preminente e persistente può non essere presente nelle fasi iniziali ma di solito compare con la progressione della malattia. Particolarmente spiccati sono di solito i disturbi di attenzione, delle abilità frontali-sottocorticali e visuospatiali
- Due delle seguenti caratteristiche centrali della malattia sono indispensabili per la formulazione della diagnosi di demenza con corpi di Lewy probabile, e una sola caratteristica per quella di demenza con corpi di Lewy possibile:
  - fluttuazioni della cognitivtà con importanti variazioni di attenzione e stato di coscienza
  - allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente strutturate e dettagliate
  - caratteristiche motorie di parkinsonismo
- Caratteristiche che supportano la diagnosi, anche se non necessariamente presenti, sono:
  - cadute ripetute
  - sincope
  - episodi transitori di perdita di coscienza
  - esagerata sensibilità ai neurolettici (sviluppo di parkinsonismo con minime dosi)
  - deliri strutturati
  - allucinazioni non visive
- La diagnosi di demenza con corpi di Lewy è meno probabile se vi è evidenza di:
  - malattia cerebrovascolare, come segni neurologici focali o dimostrata con neuroimaging
  - qualunque altra malattia somatica o cerebrale sufficiente per spiegare il quadro clinico

www.sunhope.it 27

### Demenza nella malattia di Parkinson.

Demenza di tipo "sottocorticale" caratterizzata da:

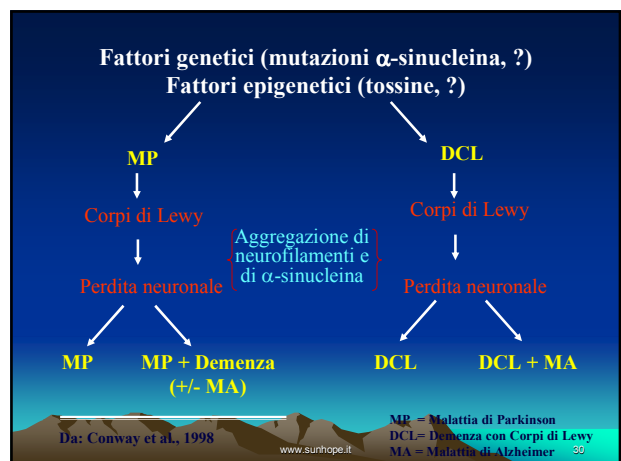
- ✓ severa sindrome disesecutiva
- ✓ *cued recall* normale (sindrome "pseudo-amnesica")
- ✓ *instrumental activities* normali (linguaggio, prassie e gnosis)

www.sunhope.it 28

### Eziologia della demenza nella malattia di Parkinson.

Demenza sottocorticale (DSC)	Deficit dopaminergico associato a degenerazione dei neuroni dell'area tegmentale ventrale
DSC + deficit colinergico	Deficit dopaminergico + perdita dei neuroni del forebrain basale e deficit colinergico associato
DSC + corpi di Lewy (CL) nella neocortex	Deficit dopaminergico, deficit colinergico + CL nelle regioni paralimbiche e nella neocortex
DSC + malattia di Alzheimer	Deficit dopaminergico, deficit colinergico e placche senili e degenerazione neurofibrillare corticali
DSC + CL corticali + placche corticali	Deficit dopaminergico, deficit colinergico e placche senili corticali e CL nelle regioni paralimbiche e nella neocortex

www.sunhope.it 29



### Malattia di Parkinson con demenza e Malattia con corpi di Lewy diffusi : caratteristiche differenziali

(Dr. B. Dubois, 1998)

#### In favore di una malattia di Parkinson con demenza:

1. storia tipica di malattia di Parkinson con buona risposta alla levodopa;
2. demenza che si manifesta dopo anni di malattia;
3. demenza di tipo "sottocorticale" caratterizzata da:
  - severa sindrome disesecutiva;
  - *cued recall* normale (sindrome "pseudo-amnesica") ;
  - *instrumental activities* normali (linguaggio, prassie e gnose).

#### In favore di una malattia con corpi di Lewy diffusi:

1. parkinsonismo atipico e scarsa responsività alla L-Dopa;
2. precoce comparsa dei disturbi cognitivi;
3. precoci e ricorrenti allucinazioni visive;
4. fluttuazioni dei deficit cognitivi ("stato confusionale cronico").

www.sunhope.it

31

### Disturbi del sonno nella malattia di Parkinson: principali cause.

#### Difficoltà ad addormentarsi      Difficoltà a restare addormentato

##### Sintomi e segni motori

- *wearing off* con sindrome acinetico-rigida (difficoltà a rigirarsi nel letto)
- persistente contrazione muscolare
- *restless leg syndrome*
- crampi dolorosi alle gambe
- dolore alla schiena
- disabilità, immobilità
- distonia notturna e mattutina

##### Disturbi non motori

- fenomeno di fine dose con ansia, sudorazione, rossore e dispnea ("end of the day withdrawal")
- insonnia da sonnellini diurni
- risvegli in relazione a depressione o a patologie concomitanti

##### Eventi farmaco-correlati

- iperattività indotta dai DA agonisti
- insonnia indotta dalla selegilina
- incubi notturni
- sogni vividi con reazioni motorie attività notturna (L-Dopa o DA agonista)

www.sunhope.it

32

### Sindrome Parkinsoniana

- Bradicinesia
- Ipertono plastico
- Tremore a riposo
- Postura in flessione
- Andatura festinante
- Instabilità assiale
- Facies ipomimica

www.sunhope.it

33

### Malattia di Parkinson: diagnosi differenziale.

#### 1. Parkinsonismo primario ("Parkinson plus")

- ✦ Paralisi Soprannucleare Progressiva
- ✦ Atrofie multisistemiche
  - ✦ Sindrome di Shy-Drager
  - ✦ Degenerazione striato-nigrica
  - ✦ Atrofia olivopontocerebellare sporadica
- ✦ Degenerazione cortico-basale

#### 2. Parkinsonismo secondario

- ✦ Post-encefalitico
- ✦ Farmacologico (neurolettici, metoclopramide, ecc.)
- ✦ Tossico (Mn, CO, CS<sub>2</sub>, Metanolo, MPTP)
- ✦ Sintomatico (trauma, tumore, stroke)

www.sunhope.it

34

### Malattia di Parkinson:

criteri clinici per la diagnosi. (Ward and Gibb, 1990)

1. Disordine cronico progressivo
2. Presenza di almeno due dei quattro segni motori principali:
  - tremore, rigidità, bradicinesia, instabilità posturale
3. Presenza di almeno due dei seguenti elementi:
  - marcata risposta alla L-Dopa
  - asimmetria dei segni
  - asimmetria all'esordio
  - tremore quale sintomo iniziale
4. Assenza di sintomi e/o segni che consentirebbero una diagnosi alternativa
5. Assenza di un fattore eziologico in grado di causare un quadro clinico similare

www.sunhope.it

35

### Quale congettura diagnostica in rapporto ai sintomi o segni predominanti e/o di esordio ?

#### Manifestazione precoce o predominante

- ✦ Esordio giovanile
- ✦ Tremore minimo o assente
- ✦ Tremore atipico
- ✦ Instabilità posturale
- ✦ Atassia
- ✦ Segni piramidali
- ✦ Simmetria all'esordio
- ✦ Mioclonie
- ✦ Demenza
- ✦ Aprassia
- ✦ Paralisi dello sguardo
- ✦ Disautonomia
- ✦ Allucinazioni non da farmaci
- ✦ Esordio acuto

#### Malattia \*

- ⇨ Parkinsonismo tossico o da M. Wilson, M. Hallervorden-Spatz
- ⇨ PSP, Parkinsonismo vascolare
- ⇨ DCB, MSA
- ⇨ PSP, MSA
- ⇨ MSA
- ⇨ MSA, Parkinsonismo vascolare
- ⇨ PSP
- ⇨ DCB, CJD, MSA
- ⇨ CLd
- ⇨ DCB
- ⇨ PSP, OPCA, DCB, CLd
- ⇨ MSA
- ⇨ CLd
- ⇨ Parkinsonismo vascolare, tossico

\* PSP = Paralisi Soprannucleare Progressiva; MSA = Atrofia multisistemica; DCB = Degenerazione cortico-basale; CJD = Malattia di Creutzfeldt-Jakob; CLd = Malattia con corpi di Lewy diffusi; OPCA = Atrofia olivo-ponto-cerebellare.

### Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson. <sup>(1)</sup>

(Da: Gelb et al. 1999)

#### Diagnosi di Possibilità

1. Presenza di almeno 2 dei 4 segni:  
tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, asimmetria all'esordio
2. Assenza di sintomi e/o segni suggestivi di una diagnosi alternativa:
  - a. manifestazioni inusuali nelle prime fasi di malattia (1-3 anni):  
instabilità posturale, *freezing*, allucinazioni, demenza;
  - b. paralisi sopranucleare o rallentamento delle saccadi verticali;
  - c. disautonomia severa non correlata a farmaci;
  - d. condizione in grado di causare un parkinsonismo e plausibilmente connessa ai sintomi del paziente.
3. Documentata responsività alla L-Dopa o ai dopaminoagonisti o mancanza di un trial adeguato di tali farmaci.

www.sunhope.it

37

### Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson. <sup>(2)</sup>

(Da: Gelb et al. 1999)

#### Diagnosi di Probabilità

1. Presenza di almeno 3 dei 4 segni:  
**tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, asimmetria all'esordio**
2. Assenza di sintomi e/o segni suggestivi di una diagnosi alternativa:
  - a. manifestazioni inusuali nelle prime fasi di malattia (1-3 anni):  
instabilità posturale, *freezing*, allucinazioni, demenza;
  - b. paralisi sopranucleare o rallentamento delle saccadi verticali;
  - c. disautonomia severa non correlata a farmaci;
  - d. condizione in grado di causare un parkinsonismo e plausibilmente connessa ai sintomi del paziente.
3. Documentata responsività alla L-Dopa o ai dopaminoagonisti.

www.sunhope.it

38

### Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson. <sup>(3)</sup>

(Da: Gelb et al. 1999)

#### Diagnosi Definita

1. Presenza di almeno 2 o 3 dei 4 segni:  
**tremore a riposo, bradicinesia, rigidità, asimmetria all'esordio**
2. Assenza di sintomi e/o segni suggestivi di una diagnosi alternativa:
  - a. manifestazioni inusuali nelle prime fasi di malattia (1-3 anni):  
instabilità posturale, *freezing*, allucinazioni, demenza;
  - b. paralisi sopranucleare o rallentamento delle saccadi verticali;
  - c. disautonomia severa non correlata a farmaci;
  - d. condizione in grado di causare un parkinsonismo e plausibilmente connessa ai sintomi del paziente.
3. Documentata responsività alla L-Dopa o ai dopaminoagonisti
4. Conferma autoptica

www.sunhope.it

39

### Epidemiologia

- Esordio IV-V decade
- Più frequente nei maschi
- Ubiquitaria
- Incidenza: 1% popolazione >65 anni

www.sunhope.it

40

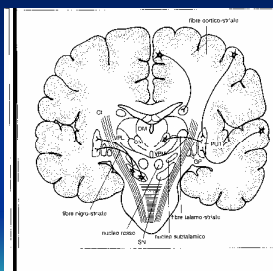
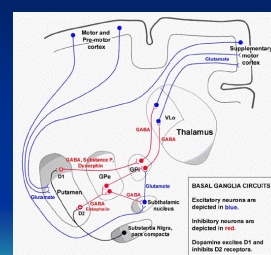
### Patogenesi

- Perdita progressiva dei neuroni della pars compacta della substantia nigra
- La sindrome parkinsoniana si manifesta quando più dell'80% dei neuroni dopaminergici viene perduto (VOLUME CRITICO)
- Ipotesi tossica (MPTP)

www.sunhope.it

41

### BASAL GANGLIA CIRCUITS



www.sunhope.it

42

## Neuropatologia

- Perdita delle cellule pigmentate della substantia nigra o in altri nuclei pigmentati con gliosi sostitutiva
- Presenza di inclusioni citoplasmatiche eosinofile (corpi di Lewy) nelle cellule superstiti

www.sunhope.it

43

## Terapia

- **L-DOPA +inibitori decarbossilasi** (carbidopa/benserazide)
- **Inibitori COMT**
  - entacapone
- **Agonisti dopaminergici**
  - Bromocriptina
  - Pergolide
  - Cabergolina
  - Pramipexolo
  - Ropinirolo
- **Anticolinergici:**
  - Biperidene
  - Prociclidina
  - Metixene
- **Amantadina**
- **Inibitori delle MAO**
  - Selegilina

www.sunhope.it

44

- Il concetto di "multiple system atrophy" (MSA) come una diagnosi unitaria che comprende più sindromi cliniche ha una lunga storia
- Nel 1996 e 1998, il "Consensus Committees" rappresentante dell' "American Autonomic Society" e dell' "American Academy of Neurology" definivano la MSA come una

malattia sporadica, talora geneticamente determinata, progressiva, neurodegenerativa ad etiologia non definita, caratterizzata da disfunzione extrapiramidale, piramidale, cerebellare, e autonoma in qualsivoglia combinazione



www.sunhope.it

45

- La "MSA" può essere classificata come possibile, probabile, o definita sulla base di segni e criteri nei tre "domains" clinici di
  - disfunzione autonoma e/o urinaria
  - parkinsonismo, e
  - disfunzione cerebellare

www.sunhope.it

46

## Aтроfie multisistemiche: S. di Shy-Drager

- **Sindrome parkinsoniana**
- **Disturbi di tipo autonomico:**
  - Ipotensione ortostatica
  - Impotenza
  - Secchezza delle fauci
  - Ritenzione urinaria
  - Anidrosi

www.sunhope.it

47

## Aтроfie multisistemiche: Paralisi sopranucleare progressiva

- **Sindrome parkinsoniana** (con marcata tendenza alle cadute all'indietro e spiccata rigidità nucale)
- **Paralisi dello sguardo coniugato verso l'alto e verso il basso** (S. di Parinaud)
- **Demenza**

www.sunhope.it

48

## Criteri clinici per la diagnosi di PSP

### Criteri di inclusione obbligatori

- Esordio a partire dai 40 anni con decorso progressivo
- Instabilità posturale con cadute frequenti
- Lentezza dei movimenti saccadici verticali (PSP possibile);
- paralisi sopranucleare dello sguardo verticale (PSP probabile)

### Criteri di supporto

- Disfunzione cognitiva frontale/sotto-corticale
- Rigidità assiale
- Disfagia e disartria pseudobulbare
- Blefarospasmo/aprassia dell'apertura degli occhi

www.sunhope.it

49

- La "MSA" è talora nominata atrofia sporadica olivopontocerebellare o "MSA-C"



quando la sindrome cerebellare con atassia domina il quadro clinico

www.sunhope.it

50

## Malattie dei Motoneuroni

### Motoneurone Superiore

Paraparesi Spastica Familiare (Strumpell-Lorrain)  
Sclerosi Laterale Primaria  
Paralisi pseudo-bulbare primaria

### Motoneurone Superiore ed Inferiore

Sclerosi Laterale Amiotrofica

### Motoneurone Inferiore

**Atrofie Muscolari Spinali**  
Tipo I - Infantile Acuta (malattia di Werdnig-Hoffmann)  
Tipo II - Tardo- infantile  
Giovane (malattia di Kugelberg-Welander)  
Atrofia muscolare spinale cronica dell'infanzia  
Tipo III-dell'adulto  
Amiotrofia muscolare progressiva (Aran-Duchenne)  
Atrofia Muscolare Bulbo-Spinale  
forma X-linked (malattia di Kennedy)  
forma Autosomica Dominante

**Atrofia Muscolare Spinale Distale**  
Paralisi bulbare progressiva dell'adulto  
Paralisi bulbare giovanile  
Malattia di Fazio-Londe  
Sindrome di Vialletto- van Leare  
Amiotrofia monomioclica  
Atrofia scapolo-peroneale  
Atrofia scapolo-omerale  
Atrofia facio-scapolo-omerale

www.sunhope.it

51

## Malattie dei Motoneuroni

### Sindromi a confine e Diagnosi differenziale

#### Motoneurone Superiore

Paraparesi Spastica Familiare Plus  
con - atassia

- altri disordini CNS
- segni oculari
- altri disordini PNS
- disordini sistemici

#### Motoneurone superiore ed inferiore

SLA varianti:  
- con oftalmoplegia  
- con disordini extrapiramidali  
- sclerosi laterale primaria  
- Western Pacific SLA

- Malattia di Friedreich
- Adrenomieloneuropatia
- Leucodistrofie (late onset)
- Malattia di Krabbe
- Infezione da HTLV-1
- Mielopatie Spondilogene
- Malformazione di Arnold-Chiari

#### Motoneurone Inferiore

Sindrome Post-Polio

- Neuropatia Motori Multifocale
- Sindromi Prossimali (con IgM anti asiolo-GM1, Hu)
- Motoneuro( no)patia paraneoplastica
- Tay-Sachs (Esosaminidasi-A)
- AIDP (assonale)
- Poliomielite
- Porphyria
- Tossic (dapsone, botulismo,etc.)
- Amiotrofia diabetica

www.sunhope.it

52

## Geni & Malattie dei Motoneuroni

### Atrofie Muscolari Spinali (AMS)

#### Autosomiche Recessive

Tutti i tre tipi di AMS infantile-giovanili sono causate da mutazioni di due geni, entrambi localizzati nella regione telomerica del cromosoma 5 (tra 5q11.2 e 5q13.3):

- survival motor neuron gene (SMN)
- neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)

www.sunhope.it

53

## Geni & Malattie dei Motoneuroni

### SLA Familiare (5-10%)

Forme Autosomiche dominanti

- SOD1 (1-2%)
- non-SOD1

Forme Autosomiche recessive

- SOD1 (Asp90→Ala)
- SLA giovanile (Tunisia)

X-linked

### Atrofie Bulbo-Spinali Ereditarie

X-linked (Kennedy's)

- recettore degli androgeni
- Autosomal dominant

### Atrofie Bulbari Ereditarie

Fazio-Londe (recessive)

Vialletto-Van Lear (recessive)

www.sunhope.it

54

## Sclerosi Laterale Amiotrofica

Malattia degenerativa progressiva del motoneurone superiore e di quello inferiore che si manifesta clinicamente in varie combinazioni con:

- Deficit di forza
- Atrofia muscolare
- Segni piramidali

www.sunhope.it

65

## SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

**Incidenza 1,5/100.000**

Autori	Località	Incidenza
Hudson et al. (1986)	Canada (Quebec)	1.63
Chio et al. (1989)	Italia (Piemonte)	1.20
Mitchell et al. (1990)	Inghilterra	1.86
Annegers et al. (1991)	USA (Texas)	1.10
Chancellor et al. (1993)	Scozia	2.25
Briani et al. (1996)	Italia (Padova)	0.96

www.sunhope.it

66

## SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

**Prevalenza 4-5/100.000**

Autori	Località	M/F	Prevalenza
Hudson et al. (1986)	Canada (Ontario)	1.2/1	4.90
Chio et al. (1989)	Italia (Piemonte)	1.6/1	5.00
Lopez-Vega et al. (1988)	Spagna	1.7/1	3.52
Annegers et al. (1991)	USA (Texas)	1.2/1	4.90

www.sunhope.it

67

## SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Autori	Età di esordio (media in anni)	Durata di malattia (media in mesi)	Durata > 5 anni (% di pazienti)
Yoshida et al., 1986	67	23.8	15
Jablecki et al., 1989	59	36	32
Christensen et al., 1990	64.3	23	7
Norris et al., 1993	56.4	42.8	28
Preux et al., 1996	62.7	36	14.7

www.sunhope.it

68

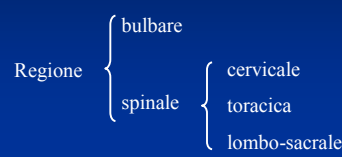
900 nuovi casi/anno  
9000 pazienti  
**SLA**  
Italia

www.sunhope.it

69

## SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

**Sedi lesionali**



www.sunhope.it

70

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)							
Modalità di esordio	Rosati et al. 1977	Gubbay et al. 1985	Jablecki et al. 1989	Li et al. 1990	Norris et al. 1993	Brooks et al. 1994	Briani et al. 1996
Bulbare (%)	19	22	27	19	24	22	18
Ad un arto (%)	81	63	69	81	75	78	63
- superiore (%)	41	21	33	44	34	44	26
- inferiore (%)	40	32	36	37	41	34	37
Altre (%)		5	4		1		9

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)			
Segni e sintomi	Gubbay et al. (1985)	Lopez-Vega et al. (1988)	Ringel et al. (1993)
Atrofia muscolare	98.2	92	98
Iperreflessia O-T	47	66	87
Segno di Babinski	32	19	-
Fascicolazioni	94.7	97	89
Disfagia	43	-	44
Disartria	46	53	57
Dispnea	16	-	33
Crampi	8.8	-	72

Le cifre sono espresse in percentuale.

**SLA forma classica**  
(malattia di Charcot o di Lou Gehrig)

- ### Neuropatologia
- Degenerazione dei neuroni delle corna anteriori del midollo e dei nuclei motori della parte inferiore del tronco
  - Atrofia muscolare da denervazione
  - Deplezione delle cellule di Betz nella corteccia motoria



- ### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)
- CRITERI DIAGNOSTICI  
(El Escorial, 1990)
- La diagnosi di SLA richiede la presenza di:
1. segni clinici, elettrofisiologici e neuropatologici di degenerazione del secondo neurone di moto;
  2. segni clinici di degenerazione del primo neurone di moto;
  3. progressiva estensione dei segni nella stessa o in altre regioni (bulbare, cervicale, toracica, lombo-sacrale)

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

DIAGNOSI DI SLA  
(El Escorial, 1990)

Segni di patologia del primo (UMN) e secondo neurone di moto (LMN):

- ✓ in regione bulbare ed in almeno due regioni spinali
- ✓ in tutte e tre le regioni spinali

} **CERTA**

- ✓ in due regioni in cui quella con segni di patologia del LMN è rostrale rispetto a quella con segni di patologia di LMN

} **PROBABILE**

- ✓ in una regione o
- ✓ segni di patologia di UMN in 2 o 3 regioni

} **POSSIBILE**

www.sunhope.it 67

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Sintomi e segni iniziali

- ❑ Piede "cadente" unilaterale
- ❑ Atrofia della mano unilaterale
- ❑ Ipostenia e spasticità unilaterale di avambraccio e gamba

Diagnosi focale

- ✓ Radicolopatia lombo-sacrale
- ✓ Lesioni del plesso sacrale
- ✓ Paralisi del nervo peroneale
- ✓ Radicolopatia cervicale
- ✓ Plessopatia brachiale
- ✓ Neuropatia da *entrapment* del mediano o dell'ulnare
- ✓ Stroke o lesione cerebrale focale

www.sunhope.it 68

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

CONDIZIONI CHE POSSONO GENERARE UN ERRORE DIAGNOSTICO<sup>1</sup>

1. La SLA è generalmente considerata una affezione neurologica generalizzata con sintomi e segni bilaterali. Più comunemente, invece, si presenta con una sintomatologia focale o multifocale.
2. Il paziente con SLA non sempre presenta la classica combinazione di segni di patologia del 1 e 2 motoneurone. Spesso un *set* di segni (di 1 o 2 neurone di moto) predomina o può precedere di molti mesi la comparsa di segni del secondo *set*.
3. Sintomi e segni della SLA possono suggerire una malattia non-neurologica se i segni neurologici non sono evidenti o possono non essere presenti.

www.sunhope.it 69

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

CONDIZIONI CHE POSSONO GENERARE UN ERRORE DIAGNOSTICO<sup>2</sup>

4. Il dolore non è un sintomo di SLA. Molti pazienti con un quadro tipico di SLA riferiscono, comunque, episodi dolorosi in coincidenza con l'esordio della sintomatologia.
5. Sintomi e segni bulbari sono considerati parte della forma classica di SLA. Spesso, comunque, questi possono manifestarsi tardivamente o addirittura non manifestarsi affatto.
6. Fascicolazioni muscolari diffuse sono evidenti in tutti i pazienti con SLA, anche nelle fasi iniziali. Fascicolazioni benigne, comunque, si riscontrano comunemente in soggetti asintomatici.

www.sunhope.it 70

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Sintomi e segni associati a SLA

- ❑ Perdita di peso associata con ipostenia muscolare e fatica
- ❑ Dispnea
- ❑ Disartria, raucedine

Diagnosi non neurologica

- ✓ Carcinoma occulto, depressione, nevralgia
- ✓ Enfisema, insufficienza cardiaca, patologia polmonare
- ✓ Problemi odontostomatologici, riniti croniche, faringo-laringiti

www.sunhope.it 71

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Quadro clinico delle forme familiari e sporadiche

	Casi familiari	Casi sporadici
Numero	206 famiglie	163 casi
Rapporto M/F	1.16/1	1.25/1
Età d'esordio (media - anni)	47.9	59.9
Sopravvivenza (mediana - mesi)	24	24
Durata media (mesi)	46.7	29.5
Modalità di esordio	Arti inferiori 46%	Bulbare 40%
Disturbi sensitivi (esclusi crampi)	20%	-

Da Moulard et al., 1997  
www.sunhope.it 72

### SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Secondo motoneurone	Primo motoneurone
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Atrofia</li> <li>➤ Ipostenia</li> <li>➤ Fascicolazioni</li> <li>➤ Areflessia O-T</li> <li>➤ Ipotonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spasticità</li> <li>➤ ROT vivaci</li> <li>➤ Segno di Babinski</li> <li>➤ Ipostenia</li> <li>➤ Segni pseudo-bulbari</li> </ul>

www.sunhope.it 73

## Manifestazioni cliniche

### 1. Forma "classica"

- Esordio V-VI decade
- Iniziale ipostenia ed ipotrofia delle porzioni distali degli arti superiori
- Progressivo coinvolgimento degli arti inferiori e della muscolatura bulbare
- Presenza di fascicolazioni
- Iper tono spastico e vivacità dei ROT

www.sunhope.it 74

### 2. Paralisi Bulbare Progressiva

- Coinvolgimento precoce e dominante della muscolatura bulbare:
  - Disartria
  - Disfagia
  - Disfonia
- Fascicolazioni ed ipotrofia della lingua
- Riflesso masseterino iperelicitabile
- Risparmio dei muscoli oculari
- Progressivo coinvolgimento degli altri gruppi muscolari fino all'interessamento dei muscoli respiratori

www.sunhope.it 75

### 3. Sclerosi Laterale Primaria

- Prevalente interessamento del motoneurone superiore
  - Precoce coinvolgimento degli arti inferiori (paraparesi spastica)
  - Successivo coinvolgimento degli arti superiori
  - Disturbi vescicali

### 4. Atrofia Muscolare Progressiva

- Assenza di segni di interessamento del primo motoneurone
- Precoce e progressivo interessamento dei muscoli intrinseci della mano (amiotrofia) che avanza prossimalmente
- ROT ipo/anelicitabili

www.sunhope.it 76

## Diagnosi di SLA

- **Anamnesi:**
  - Anamnesi familiare negativa
  - Esordio subdolo
- **Esame neurologico:**
  - Segni di patologia del motoneurone superiore ed inferiore negli stessi arti
  - Assenza di disturbi della sensibilità (tranne che nelle forme familiari a trasmissione aut.dom. in cui c'è una compromissione dei cordoni posteriori)
- **Elettro-Mio-Grafia:**
  - Presenza di fascicolazioni e fibrillazioni
- **Potenziali Evocati Sensitivi:**
  - Velocità di conduzione nei limiti fisiologici (patologici in un certo numero di pazienti con associati minimi disturbi della sensibilità propriocettiva)

www.sunhope.it 77

## Miosite a corpi inclusi

- Più frequente nei maschi (3:1)
- Esordio in età medio-avanzata
- Forma sporadica
- Forma familiare (rara)

www.sunhope.it 78

## Neuropatologia

- Presenza nelle fibre muscolari di infiltrati cellulari costituiti da linfociti CD8+
- Presenza, nel citoplasma delle fibre muscolari, di masse filamentose costituite da materiale tipo-amiloide che reagisce con anticorpi anti- $\beta$ amiloide della malattia di Alzheimer.

www.sunhope.it

79

## Manifestazioni cliniche

- Ipostenia e atrofia muscolari (sia mm. prossimali che distali)
- Assenza di dolore
- ROT inizialmente normo-elicitabili, con il progredire della malattia divengono ipo-elicitabili
- Talora disfagia

www.sunhope.it

80

## Diagnosi di Miosite a corpi inclusi

- Livelli di **CK** normali o moderatamente aumentati
- **EMG**:
  - Potenziali di fibrillazione
  - PUM piccoli polifasici e brevi
- **Biopsia muscolare**:
  - Presenza di inclusioni eosinofile e vacuoli delimitati da un orletto ematossilinofilo (**rimmed vacuoles**)

www.sunhope.it

81

## Terapia

- Scarsa risposta al trattamento con corticosteroidi, immunoglobuline e immunosoppressori
- Con il trattamento corticosteroideo i livelli di CK e il grado di infiltrazione linfocitaria diminuiscono anche in mancanza di un miglioramento clinico
- Queste evidenze suggeriscono che l'infiammazione non sia la causa primaria della distruzione del muscolo

www.sunhope.it

82