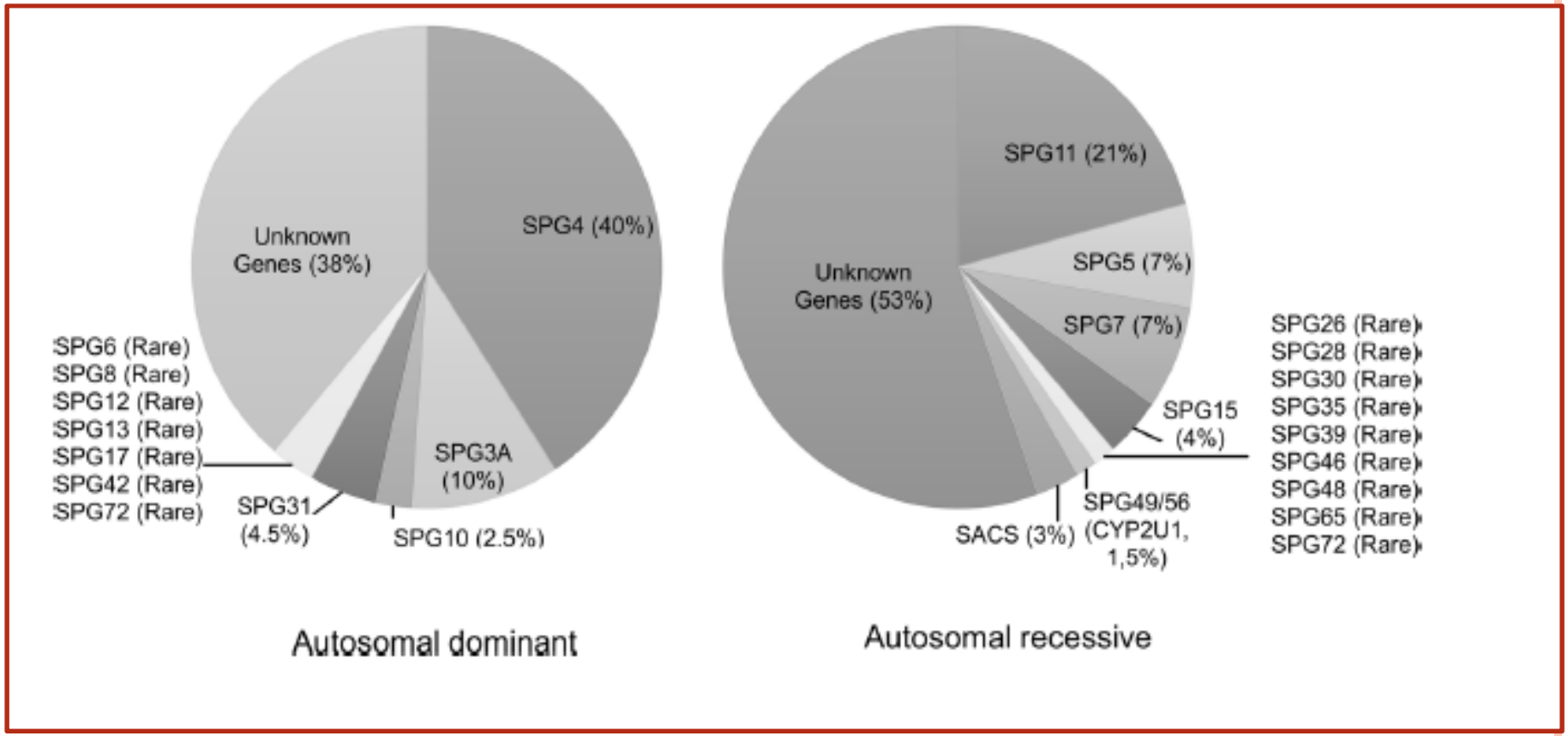
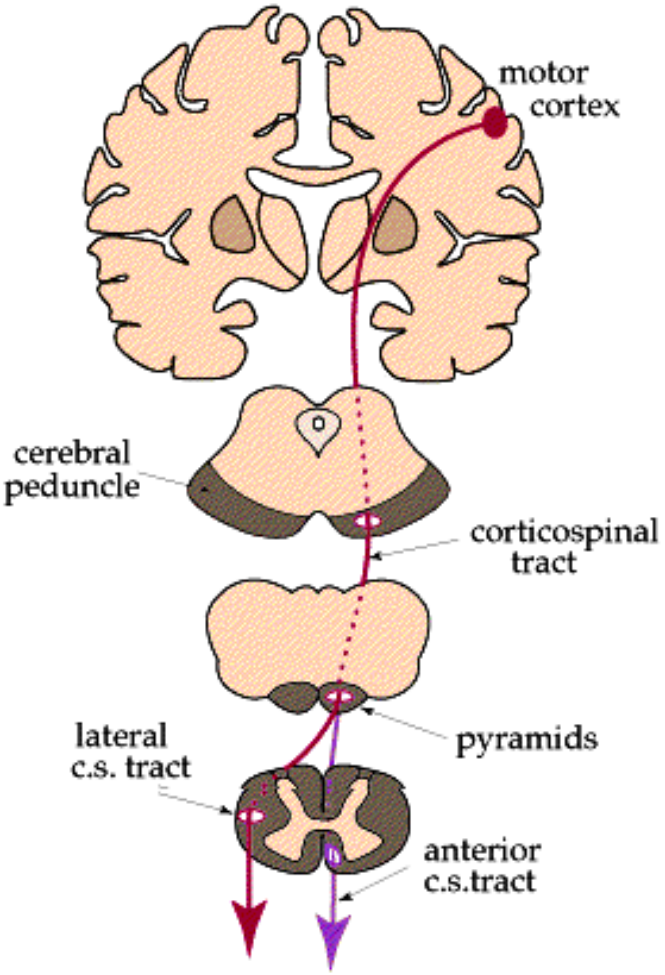
IL PERCORSO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Dr.ssa Sandra Gandossini
UO Neuromuscolare
IRCCS E Medea
Bosisio Parini

- SI TRATTA DI UNA PARAPARESI SPASTICA EREDITARIA?
- DI QUALE FORMA DI PARAPARESI SPASTICA SI TRATTA?


Unknown Genes (38%)
SPG4 (40%)
SPG6 (Rare)
SPG8 (Rare)
SPG12 (Rare)
SPG13 (Rare)
SPG17 (Rare)
SPG42 (Rare)
SPG72 (Rare)
SPG31 (4.5%)
SPG3A (10%)
SPG10 (2.5%)
Autosomal dominant
Unknown Genes (53%)
SPG11 (21%)
SPG5 (7%)
SPG7 (7%)
SPG15 (4%)
SACS (3%)
SPG49/56 (CYP2U1, 1,5%)
SPG26 (Rare)
SPG28 (Rare)
SPG30 (Rare)
SPG35 (Rare)
SPG39 (Rare)
SPG46 (Rare)
SPG48 (Rare)
SPG65 (Rare)
SPG72 (Rare)
Autosomal recessive

S.P.G.: **PROGRESSIVA DEBOLEZZA E RIGIDITA' A CARICO DEGLI ARTI INFERIORI** CAUSATA DA COINVOLGIMENTO DEL TRATTO CORTICO-SPINALE, POSSIBILE COINVOLGIMENTO DELLE VIE ASCENDENTI E SPINO-CEREBELLARI



Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks

Paulo Victor Sgobbi de Souza[1] · Wladimir Bocca Vieira de Rezende Pinto[1] · Gabriel Novaes de Rezende Batistella[1] · Thiago Bortholin[1] · Acary Souza Bulle Oliveira[1]

- Spasticità e debolezza bilaterale agli arti inferiori non progressiva o lentamente progressiva
- Esame obiettivo neurologico suggestivo di coinvolgimento del tratto cortico spinale
- Ereditarietà autosomico dominante, recessiva, X linked, matrilineare (casi sporadici!)
- Conferma genetica

COME VIENE DIAGNOSTICATA UNA PARAPARESI SPASTICA EREDITARIA?

- Raccolta dati anamnestici
- Sintomi clinici caratteristici
- Esame obiettivo neurologico
- Esami strumentali

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

1.RACCOLTA DEI DATI ANAMNESTICI

- Anamnesi pre-perinatale
- Età esordio
- Progressione della malattia
- Gravità ed età dei sintoni possono variare molto anche all'interno della stessa famiglia

AMPIA ERETOGENITA' FENOTIPICA: mutazioni nello stesso gene possono determinare un ampio spettro di severità fenotipica

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

2.SINTOMI CLINICI CARATTERISTICI

- **Difficoltà progressiva, ma anche non progressiva, del cammino dovuta a rigidità e debolezza degli arti inferiori**

- ✓ *Tendenza ad inciampare, trascinare i piedi e ad incrociare le gambe*
- ✓ *Piede cavo, crampi muscolari, spasmi muscolari*
- ✓ *Logoramento suole scarpe (punta e lato interno)*

- Sintomi possono comparire all'inizio della deambulazione autonoma (o poco dopo) fino alla settima decade.
- Sintomi a decorso così lento da essere poco considerati dal soggetto ma notati dagli altri
- Abilità atletiche durante l'infanzia (scarse performance o scarso interesse per lo sport: segni precoci della patologia)
- Nelle forme esordio infantile: ritardo delle tappe dello sviluppo motorio
- Tenere però in considerazione come in forme complicate altri sintomi possono essere presenti:

Neuropatia periferica, epilessia, disturbi cutanei (ittiosi), atassia, neuropatia ottica, retinopatia, ritardo mentale, decadimento cognitivo, sordità, disturbi dell'eloquio, della masticazione e della deglutizione

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

3. Esame neurologico, forme pure

- Spasticità bilaterale agli arti inferiori (muscoli ischiocrurali, quadricipiti, adduttori, gastrocnemi). Prevalenza della spasticità dinamica su quella statica.
- Segni piramidali agli arti superiori e atrofia muscolare nelle fasi più avanzate
- Ipostenia, è possibile che non sia associata a spasticità.
- Riflessi OT agli arti inferiori vivaci policinetici
- Modesto deficit delle sensibilità profonde.

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

3. Esame neurologico, forme complicate

- Atassia, nistagmo, tremore
- Amiotrofia distale
- Segni extrapiramidali
- Ritardo cognitivo, decadimento cognitivo
- Disturbi psichiatrici
- Retinopatia, neuropatia ottica
- Epilessia
- Neuropatia assonale o demielinizzante
- Alterazioni MRI encefalo
- Dismorfismi
- Anomalie ortopediche

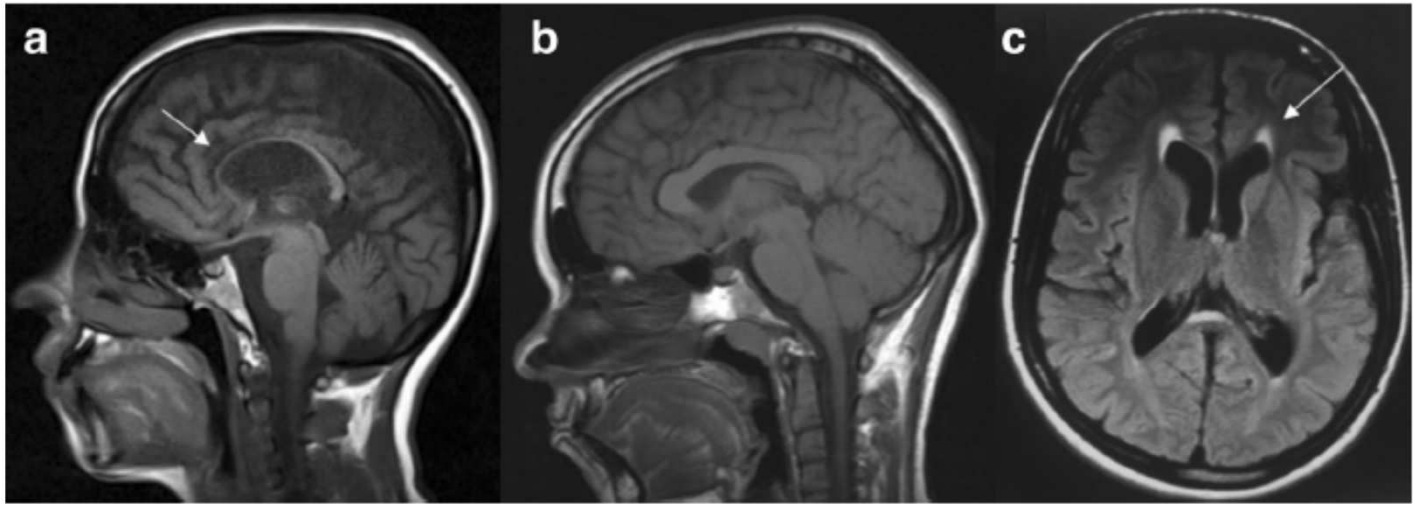
SPG COMPLICATA?
ALTRE PATOLOGIE?

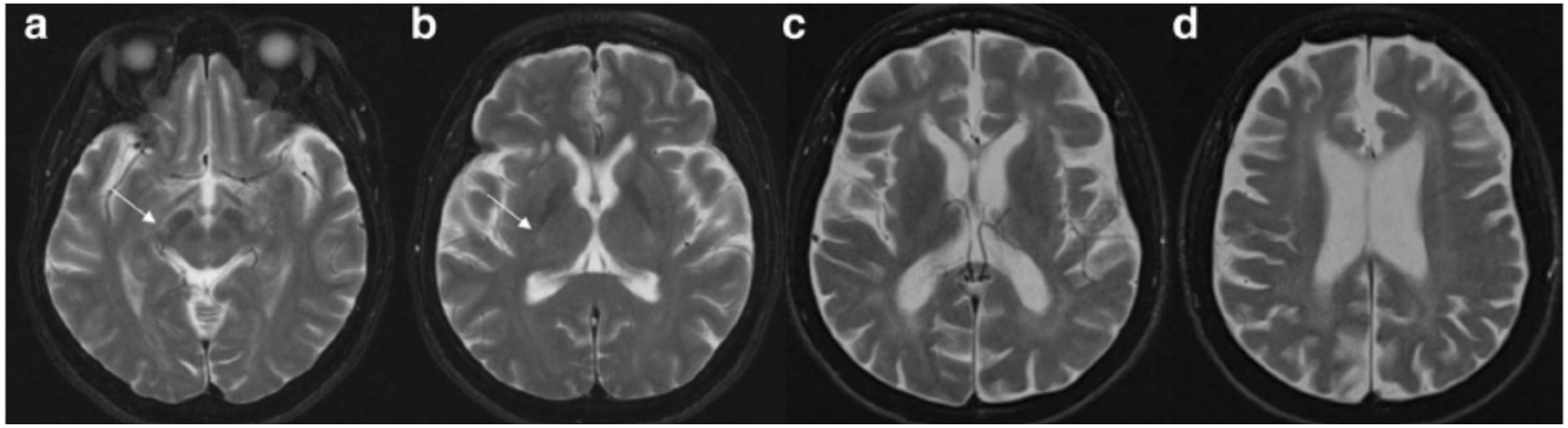
corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

4. ESAMI DIAGNOSTICO-STRUMENTALI

- RMN encefalo: assottigliamento corpo calloso, alterazioni della sostanza bianca, atrofia cerebellare, idrocefalo, accumulo cerebrale di ferro.
- RMN midollo: sottile senza grossolane anomalie (assottigliamento in particolare del midollo spinale cervicale e dorsale)
- PEM: non evocabili o rallentati agli arti inferiori, normali arti superiori
- PESS: piccoli o assenti, arti inferiori più coinvolti di superiori
- EMG ed ENG: normali nelle forme pure; alcune forme associate a neuropatia assonale/demielinizzante
- Test neuropsicologici
- Esame oftalmologico
- Esame liquor: non significativo
- Screening metabolico per i disordini neurometabolici ereditari

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012





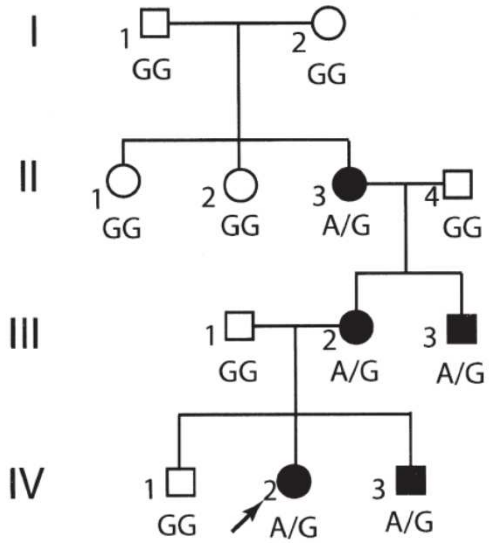
Abnormalities on MRI	Differential diagnosis of spastic paraplegia with additional abnormalities on MRI of the brain	HSPs
Leukoencephalopathy	Many neurometabolic and other hereditary white matter disorders with characteristic MRI pattern, like Krabbe disease, Alexander disease, X-linked adrenoleukodystrophy, vanishing white matter; inflammatory disorders like multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica	SPG4 (some), SPG11, SPG15, SPG21
Thin corpus callosum	Thin corpus callosum + epilepsy, Andermann syndrome	SPG1, SPG4 (some), SPG11, SPG15, SPG21, SPG32,
Cerebellar atrophy	See cerebellar ataxia (below)	SPG7

corso formazione su campo-Bosisio P.,

DIAGNOSI DIFERENZIALE, FORME INFANTILI ACQUISITE

De Novo Occurrence of Novel *SPG3A*/Atlastin Mutation Presenting as Cerebral Palsy

Shirley Rainier, PhD; Carron Sher, MD; Orit Reish, MD; Donald Thomas, BS; John K. Fink, MD



Esordio precoce
Decorso non progressivo
Assenza di familiarità
(penetranza incompleta, mutazioni de novo)

Infantile Onset of Hereditary Spastic Paraplegia Poorly Predicts the Genotype

Marcia A. Blair, BSc, Megan E. Riddle, BSc, Jennifer F. Wells, BSc, Brian A. Breviu, BSc, and Peter Hedera, MD

! VALUTAZIONE MEMBRI FAMIGLIA
MRI ENCEFALO
PROFILO COGNITIVO

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

DIAGNOSI DIFFERENZIALE INFANTILE, FORME GENETICHE

S.T. De Bot et all. 2010

Child Neurology: Hereditary spastic paraplegia in children

Abnormalities on MRI	Differential diagnosis of spastic paraplegia with additional abnormalities on MRI of the brain	HSPs
Leukoencephalopathy	Many neurometabolic and other hereditary white matter disorders with characteristic MRI pattern, like Krabbe disease, Alexander disease, X-linked adrenoleukodystrophy, vanishing white matter, inflammatory disorders like multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica	SPG4 (some), SPG11, SPG15, SPG21
Thin corpus callosum	Thin corpus callosum + epilepsy, Andermann syndrome	SPG1, SPG4 (some), SPG11, SPG15, SPG21, SPG32,
Cerebellar atrophy	See cerebellar ataxia (below)	SPG7
Additional clinical features	**Differential diagnosis of spastic paraplegia with additional clinical features**	**HSPs**
Mental retardation	Many neurometabolic or neurogenetic disorders; sometimes recognizable based on MRI abnormalities (see top of table) or further additional features (see below)	SPG1, SPG2, SPG11, SPG14, SPG15, SPG16, SPG20, SPG21, SPG23, SPG27, SPG32, SPG35
Dysmorphisms	Andermann syndrome, hydrocephalus due to congenital stenosis of aqueduct of Sylvius	SPG1, SPG23
Optic atrophy	Cobalamin C disease, biotinidase deficiency, cerebral folate deficiency, SPOAN, ARSACS, type III 3-methylglutaconic aciduria	SPG7
Retinopathy	Cobalamin C disease, Sjögren-Larsson syndrome, homocarnosinosis, abetalipoproteinemia	SPG15
Cataract	Cerebrotendinous xanthomatosis, α-methyl-CoA racemase deficiency	SPG9
Hearing loss/deafness	Biotinidase deficiency, cerebral folate deficiency	SPG29
Neuropathy/amyotrophy	dHMN, HMSN V, cerebrotendinous xanthomatosis, cobalamin C disease, MTHFR deficiency, metachromatic leukodystrophy, Krabbe disease, adrenomyeloneuropathy, polyglucosan body disease, α-methyl-CoA racemase deficiency, biotinidase deficiency, abetalipoproteinemia (posterior column), homocysteine remethylation defects, SPOAN, ARSACS, Andermann syndrome	SPG7, SPG9, SPG10, SPG11, SPG14, SPG17, SPG20, SPG27, SPG38, SPG39
Cerebellar ataxia	Atypical Friedreich ataxia, cerebrotendinous xanthomatosis, triple H syndrome, cerebral folate deficiency, metachromatic leukodystrophy, SAX1, SAX2, ARSACS, ARSAL, Type III 3-methylglutaconic aciduria, Alexander disease	SPG7, SPG15, SPG20, SPG21, SPG27
Extrapyramidal signs/diurnal fluctuations	Dopamine synthesis defects and cerebral folate deficiency (dystonia), amyotrophic dystonic paraplegia (dystonia), polyglucosan body disease, phenylketonuria and cerebrotendinous xanthomatosis (parkinsonism), dopa-responsive dystonia (diurnal fluctuations)	SPG21, SPG23 (tremor)
Epilepsy	Dopamine synthesis defects, α-methyl-CoA racemase deficiency, triple H syndrome, metachromatic leukodystrophy, cerebrotendinous xanthomatosis, arginase deficiency, cerebral folate deficiency, thin corpus callosum + epilepsy, Alexander disease	SPG2, SPG35
Cutaneous signs	Cerebrotendinous xanthomatosis (xanthomas), biotinidase deficiency (alopecia, dermatitis), Sjögren-Larsson (ichthyosis), adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy (melanoderma)	SPG23 (pigmentary abnormalities)
Episodes of confusion, nausea/vomiting, or diarrhea	Cobalamin C disease, MTHFR deficiency, triple H, arginase deficiency, cerebrotendinous xanthomatosis (chronic diarrhea), adrenal insufficiency (adrenomyeloneuropathy, adrenoleukodystrophy), abetalipoproteinemia (diarrhea), homocysteine remethylation defects (confusion)	SPG9 (gastroesophageal reflux) SPG29 (hiatus hernia, hyperbilirubinemia)

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

Misdiagnoses in Children With Dopa-responsive Dystonia

Mohammed M. S. Jan, MB ChB*†

DYT5-
DISTONIA DOPA RESPONSIVA
✓ GTP CH-1, AD
✓ **TH, AR**

DIAGNOSI ERRATE

- PARALISI CEREBRALE INFANTILE, 24%
- PARAPARESI SPASTICA EREDITARA
- DISORDINI NEURODEGENERATIVI

- Esordio infantile (1-12 anni) con disturbo del cammino
- Fluttuazioni dei sintomi con peggioramento alla fine della giornata.
- Possibile associazione di parkinsonismo, iper-reflessia, tremore.
- Rapido e sorprendente beneficio da L-dopa a basso dosaggio (1-5 mg/kg/die).

corso formazione su campo Bosisio P., aprile-giugno2012

ANALISI GENETICA NEI BAMBINI, PERCHE'

- Per dare una prognosi
- Per facilitare la prevenzione di complicanze
- Per permettere potenziali inclusioni nei trial clinici
- Per consentire il counseling

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

DIAGNOSI DIFFERENZIALE, FORME ADULTE ACQUISITE

- COMPRESSIONE DEL MIDOLLO SPINALE
- NEOPLASIA FRONTALE
- MALATTIE INFIAMMATORIE
- MALATTIE INFETTIVE
- MALATTIE METABOLICHE ACQUISITE

FAMILIARITA'

DECORSO CLINICO

NEUROIMAGING

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

I. Acquired myelopathies	
Structural changes	Chiari type I malformation, atlanto-axial subluxation, cervical spondylotic myelopathy
Demyelinating disorders	Multiple sclerosis, neuromyelitis optica
Neuroinfectious diseases	HTLV-I/II, CMV, HIV, schistosomiasis, syphilis
Vascular diseases	Spinal cord infarction, arteriovenous shunts, fibrocartilaginous embolism, posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement
Neoplastic diseases	B cell lymphoma, ependymoma, astrocytoma
Nutritional diseases	Cobalamin deficiency, copper deficiency
Paraneoplastic syndromes	Anti-CRMP-5/CV2, anti-GAD, anti-Hu, anti-amphiphysin
II. Inherited metabolic diseases (Metabolic spastic paraparesis)	
Homocysteine remethylation defects	Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency, cobalamin C deficiency
Urea cycle disorders	Arginase deficiency, hyperonithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria
Dopamine synthesis defects	GTP-cyclohydrolase deficiency, tetrahydrobiopterin deficiency, sepiapterin reductase deficiency
Peroxisomal disorders	Adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency
Lysosomal diseases	Krabbe disease, Gaucher's disease, metachromatic leukodystrophy, adult onset polyglucosan body disease, GM1/GM2 gangliosidosis
Other neurometabolic disorders	Biotinidase deficiency, non-ketotic hyperglycinaemia, phenylketonuria, cerebral folate deficiency syndrome, homocarnosinosis, cerebrotendinous xanthomatosis, Sjögren–Larsson syndrome
III. Other neurodegenerative diseases	
Spastic ataxias	SPAX, ARSACS
Motor neuron disease	Primary lateral sclerosis, juvenile familial amyotrophic lateral sclerosis
Spinocerebellar ataxias	SCA3, SCA1
Inherited dementias	*PSEN1*-related disorders

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO

Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metabolism: A diagnostic approach

F. Sedel · B. Fontaine · J. M. Saudubray · O. Lyon-Caen

corso formazione su campo-Bosisio P.. aprile-giugno 2012

- I tratti cortico-spinali sono molto lunghi, il fabbisogno energetico e di trasporto li rende particolarmente vulnerabili ai disordini metabolici
- Sono forme complesse, ma in alcuni casi la paraparesi rimane isolata per alcuni anni
- Generalmente sono disordini autosomico recessivi

DISORDINI CHE INTERFERISCONO CON IL METABOLISMO DELLA MIELINA

- Leucodistrofia metacromatica
- Malattia di Krabbe
- Adrenomieloneuropatia
- Deficit MTHFR

INTOSSICAZIONI ENDOGENE DA ACCUMULO D METABOLITI TOSSICI

- Deficit di arginina
- Fenilchetonuria
- Sindrome tripla H

DIFETTI DELLA PRODUZIONE DI ENERGIA

- Deficit biotinidasi

CLINICA

Forme complicate

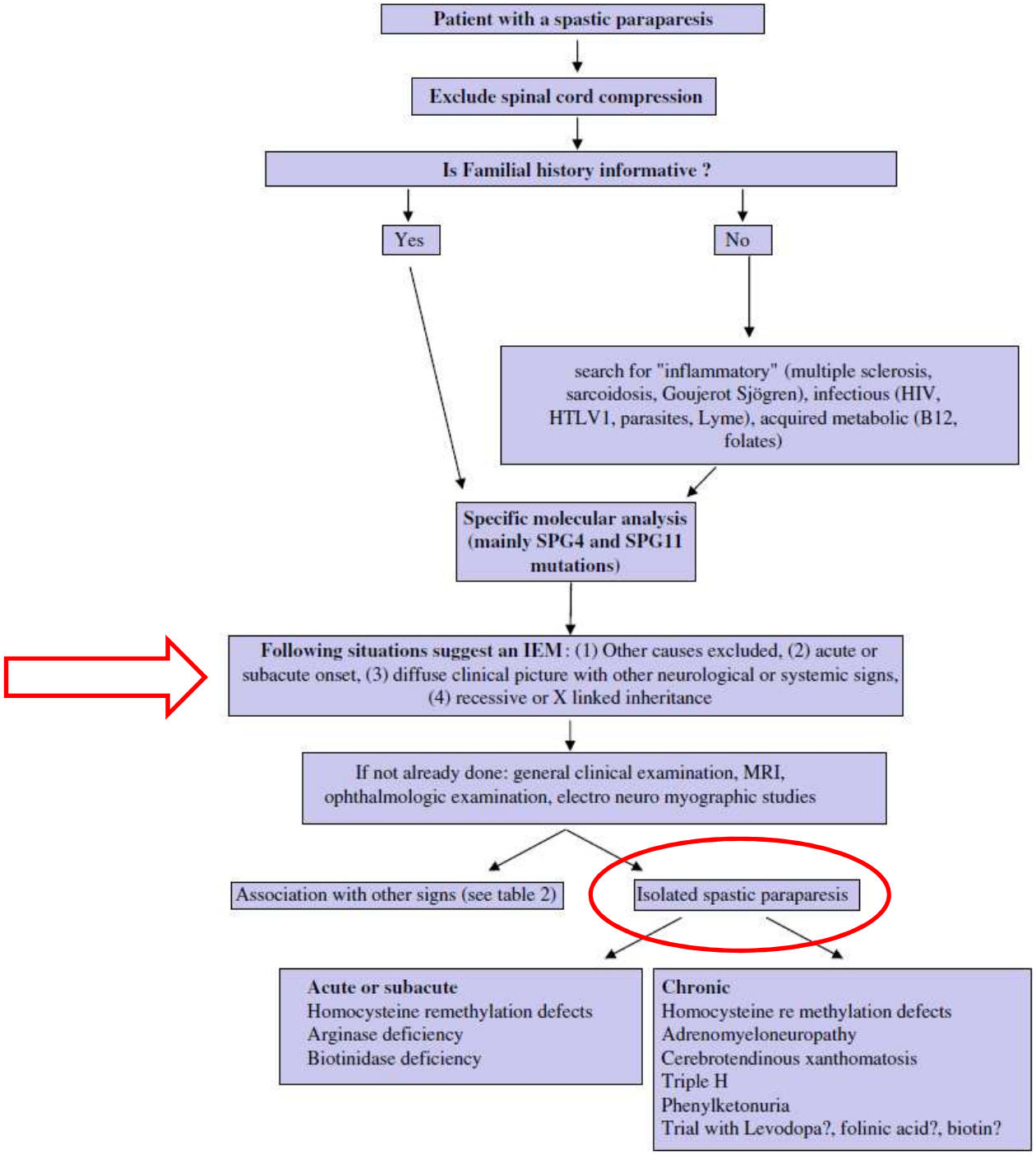
Attacchi metabolici

- EPISODDI DI NAUSEA /VOMITO
- LEUCOENCEFALOPATIA
- POLINEURIPATIA
- ATASSIA CEREBELLARE
- DISTURBI VISIVI
- SEGNI CUTANEI
- RITARDO MENTALE
- DISTONIA

SCREENING METABOLICO

Iperomcisteinemia
Iperargininemia
Iperornitinemia
Iperammoniemia
Iperglicinemia
Ipertirosinemia
Colestanolo
VLCF
Arilsulfatasi A
Galattocerebrosidasi
Vitamina B12
Vitamina E
Cupremia e cerulopasminemia

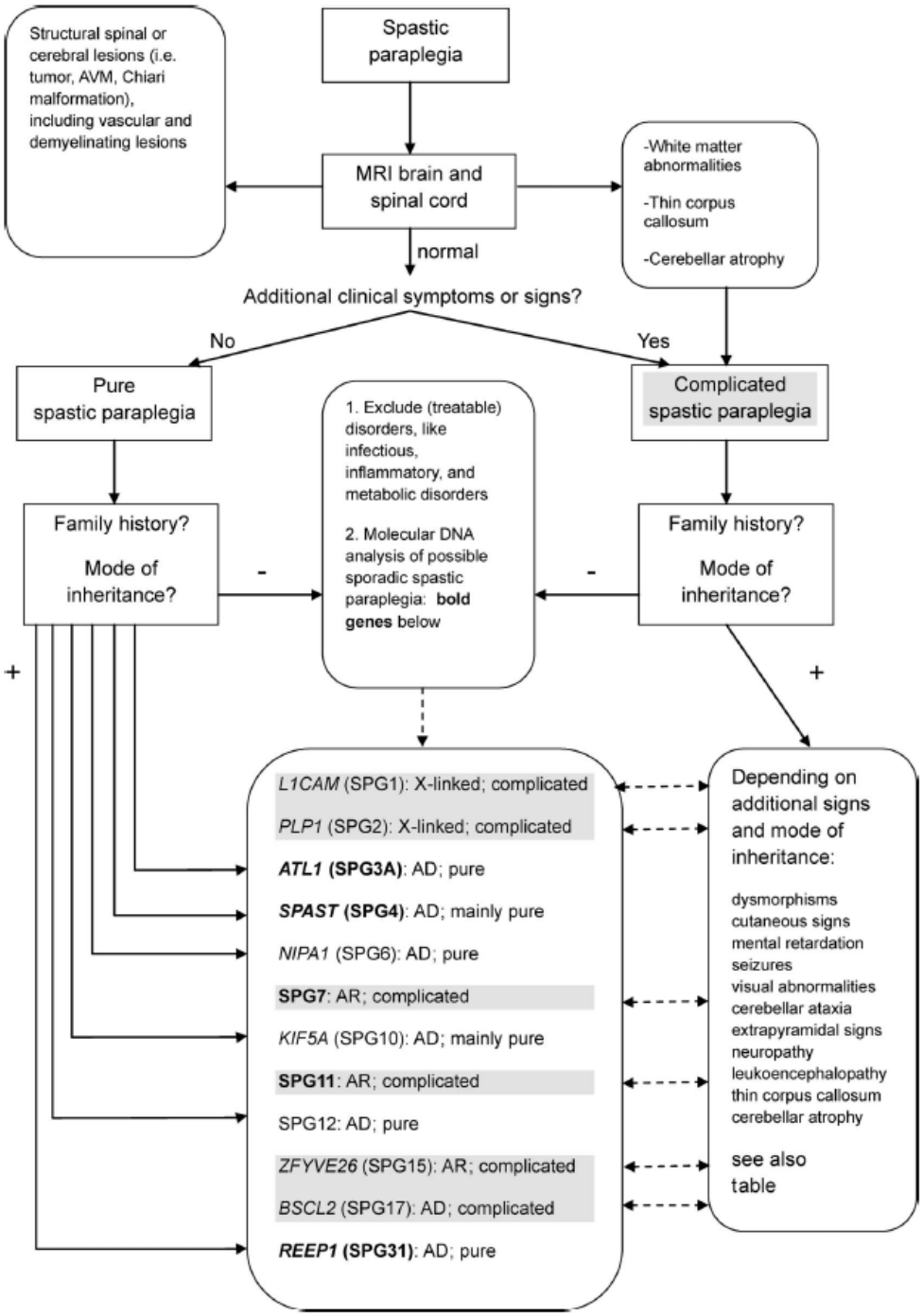
corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012



corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012

I. Acquired myelopathies	
Structural changes	Chiari type I malformation, atlanto-axial subluxation, cervical spondylotic myelopathy
Demyelinating disorders	Multiple sclerosis, neuromyelitis optica
Neuroinfectious diseases	HTLV-I/II, CMV, HIV, schistosomiasis, syphilis
Vascular diseases	Spinal cord infarction, arteriovenous shunts, fibrocartilaginous embolism, posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement
Neoplastic diseases	B cell lymphoma, ependymoma, astrocytoma
Nutritional diseases	Cobalamin deficiency, copper deficiency
Paraneoplastic syndromes	Anti-CRMP-5/CV2, anti-GAD, anti-Hu, anti-amphiphysin
II. Inherited metabolic diseases (Metabolic spastic paraparesis)	
Homocysteine remethylation defects	Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency, cobalamin C deficiency
Urea cycle disorders	Arginase deficiency, hyperonithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria
Dopamine synthesis defects	GTP-cyclohydrolase deficiency, tetrahydrobiopterin deficiency, sepiapterin reductase deficiency
Peroxisomal disorders	Adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency
Lysosomal diseases	Krabbe disease, Gaucher's disease, metachromatic leukodystrophy, adult onset polyglucosan body disease, GM1/GM2 gangliosidosis
Other neurometabolic disorders	Biotinidase deficiency, non-ketotic hyperglycinaemia, phenylketonuria, cerebral folate deficiency syndrome, homocarnosinosis, cerebrotendinous xanthomatosis, Sjögren–Larsson syndrome
III. Other neurodegenerative diseases	
Spastic ataxias	SPAX, ARSACS
Motor neuron disease	Primary lateral sclerosis, juvenile familial amyotrophic lateral sclerosis
Spinocerebellar ataxias	SCA3, SCA1
Inherited dementias	*PSEN1*-related disorders

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012



SPG3A
SPG4
SPG 31
SPG6
SPG10
SPG 12

SPG7
SPG11
SPG 15

corso formazione su campo-Bosisio P., aprile-giugno2012