1° Congresso A.I.Vi.P.S.
Milano 12 Novembre 2011

Le Paraparesi Spastiche Ereditarie autosomiche dominanti (ASHSP): analisi della variabilità intra e interfamiliare

Carlo Casali

Dip. SBMC – Polo Pontino – Università Roma sapienza

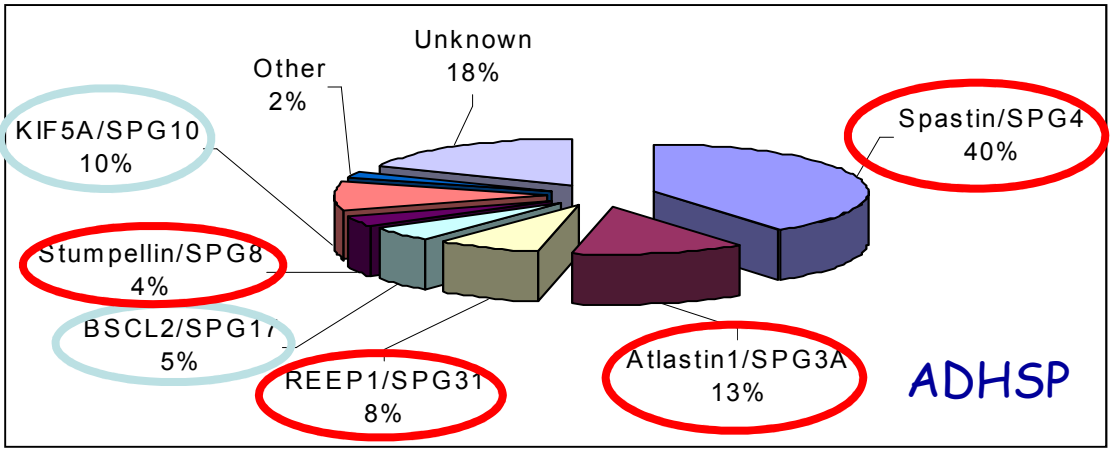
SPG4/SPAST:Variabilità Clinica

- Variabilità interfamiliare

- Variabilità intrafamiliare:
  - Onset (congenito, > 80 anni)
  - Progressione
  - Grado di disabilità
  - Penetranza

  (Harding AE 1981; Polo JM *et al.1993*; Dürr A *et al.1994*; Santorelli FM *et al* 2000)

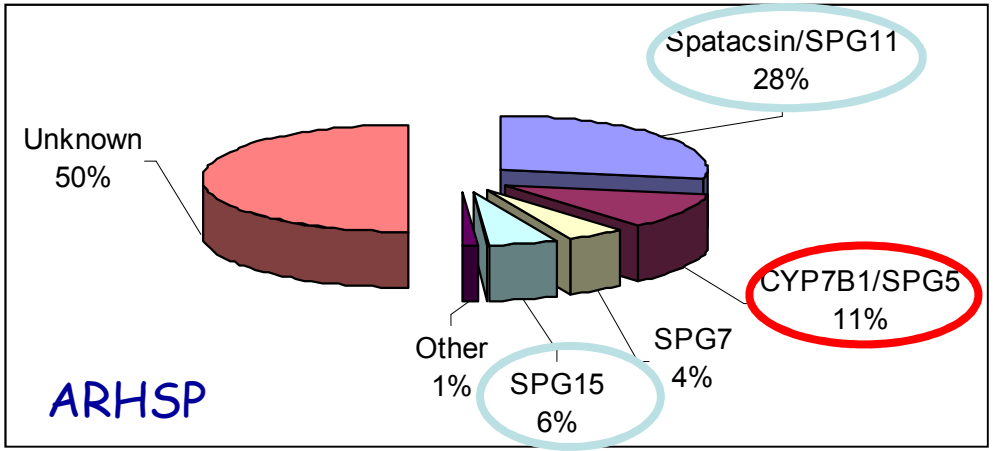
Classificazione e frequenza relativa



- FORME AD (80%)
- FORME AR (18%)
- FORME X-linked (2%)

Pure

Complex



A. Harding, 1983

SCOPO DEL LAVORO:

10 gruppi familiari provenienti dal Centro-Sud Italia

102 pazienti geneticamente confermati SPG4

- Caratteristiche cliniche
  - età d'esordio (< / > 25 anni)
  - gravità di malattia (SPRS score) **Schule et al., 2006**
- Caratteristiche genetiche
  - mutazione
  - effetto sulla proteina

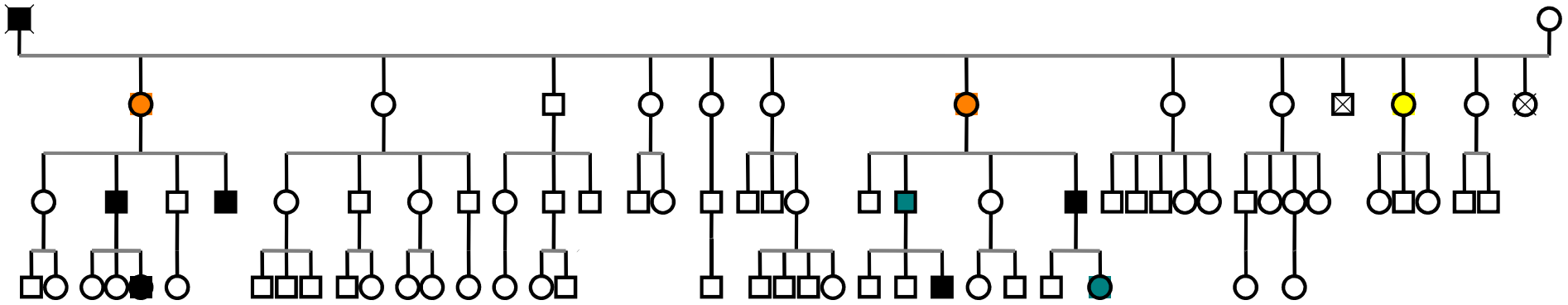
IT-01: c.373G>T / p.E125X ⇨ *nonsense* ⇨ proteina tronca

Napoli

N componenti: 5 (1M e 4F)

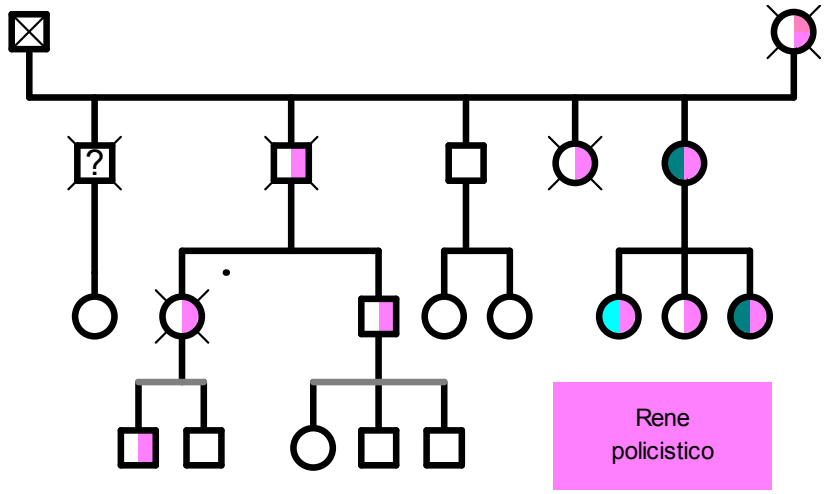
SPRS: 19.6

Durata: 24.3 anni



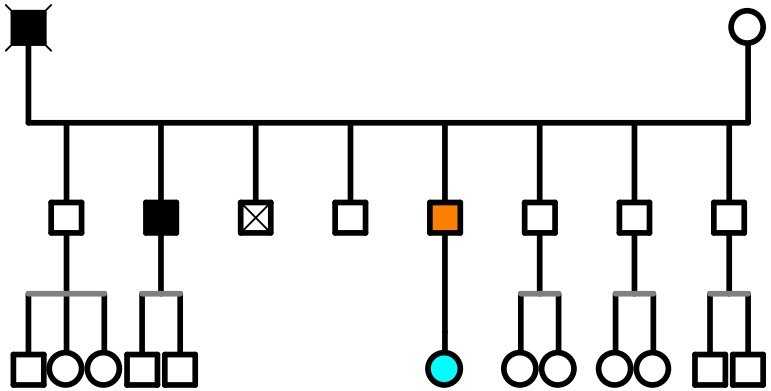
IT-02: c.1307C>T / p.S436F ⇒ *missense* ⇒ proteina predittivamente alterata

Prov: Pollica (Sa)
N componenti: 3F
SPRS: 5
Durata: 22.5 anni
1 asintomatico (IV,9)

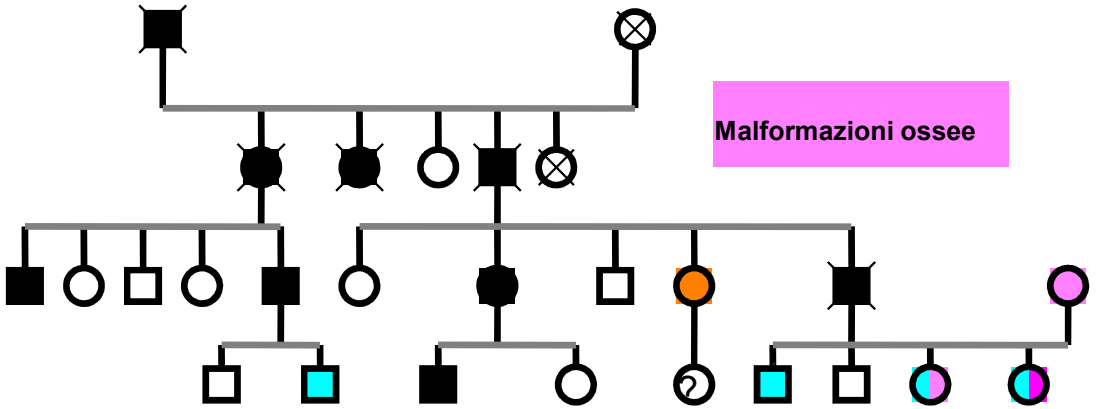


c.1728+1G>A p.R576fsX → *frameshift* → proteina tronca

IT-03
Ercolano
N componenti: 2 (1M e 1F)
SPRS: 40
Durata: 10 anni
1 asintomatico III,6



IT-04
Napoli
N componenti: 4 (1M e 3F)
SPRS: 35
Durata: 26 anni
3 asintomatici: IV,6 IV,8 IV,9



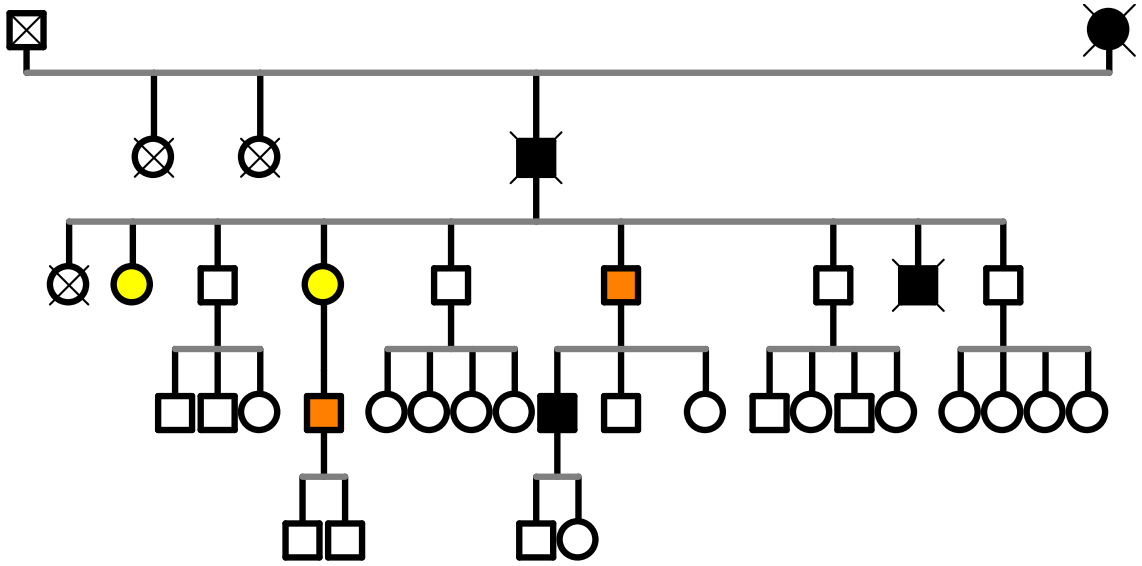
IT-05

Ercolano

N pazienti: 4 (2M e 2F)

SPRS: 28.5

Durata: 44 anni



IT-06 c.1536G>A / p.E512D

missense ⇨ proteina predittivamente alterata

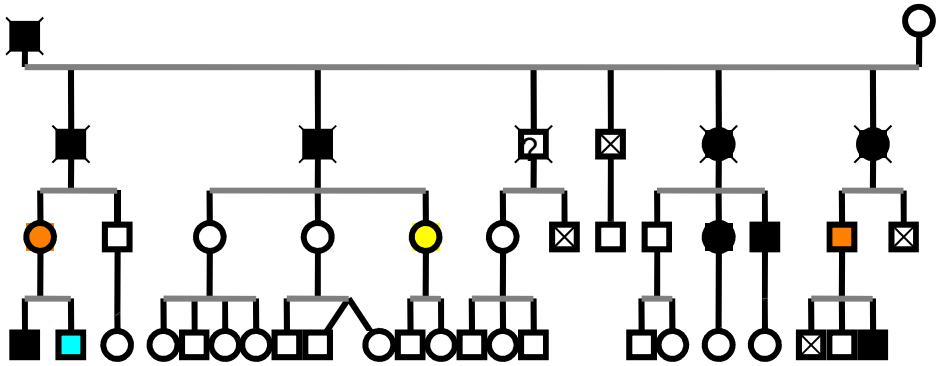
Montalpano (AP)

N pazienti: 4 (2M e 2F)

SPRS: 25.66

Durata: 27.3 anni

1 asintomatico: IV,2



IT-07: c.1215del TATAA/ pN405fsX

frameshift ⇨ proteina tronca

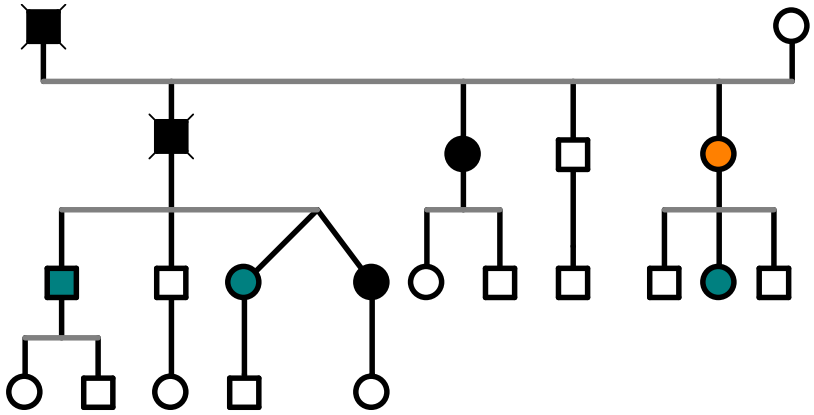
Roma

N pazienti: 4 (1M e 3F)

SPRS: 14.6

Durata: 19 anni

1 asintomatico: III,3



IT-08 : c.751insA/p.k350fsx ⇒ *frameshift* ⇒ proteina tronca

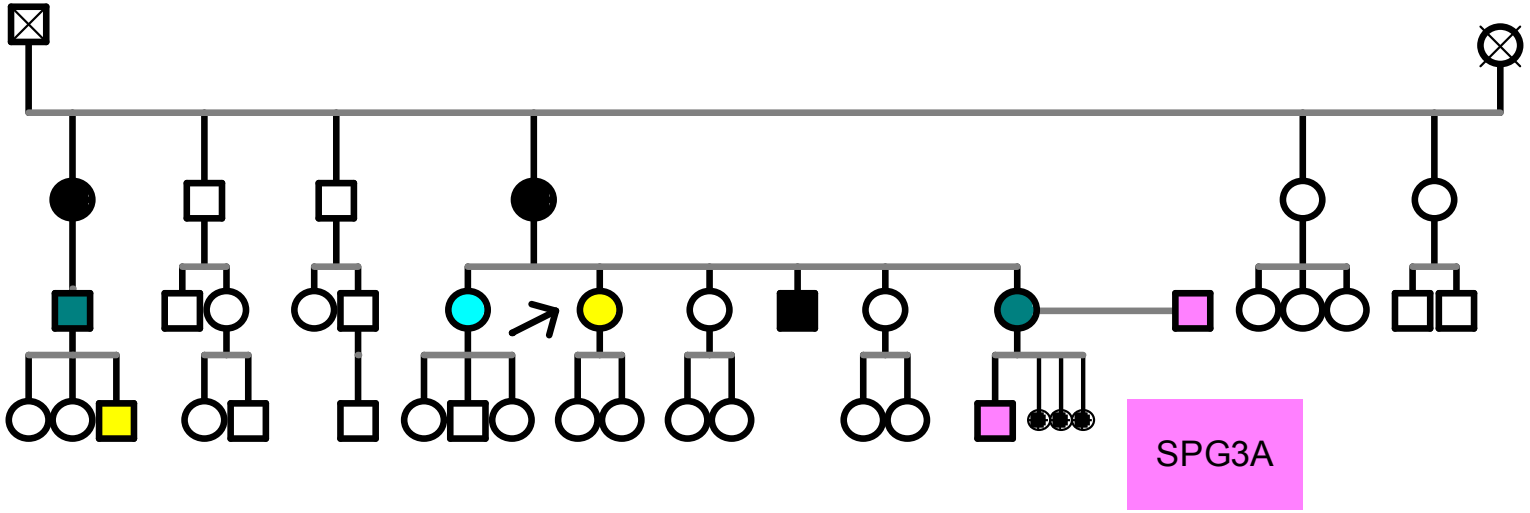
Sezze (LT)

N pazienti: 5 (2M e 3F)

SPRS: 13.3

Durata: 29.3 anni

2 asintomatici: III,6 e III,11



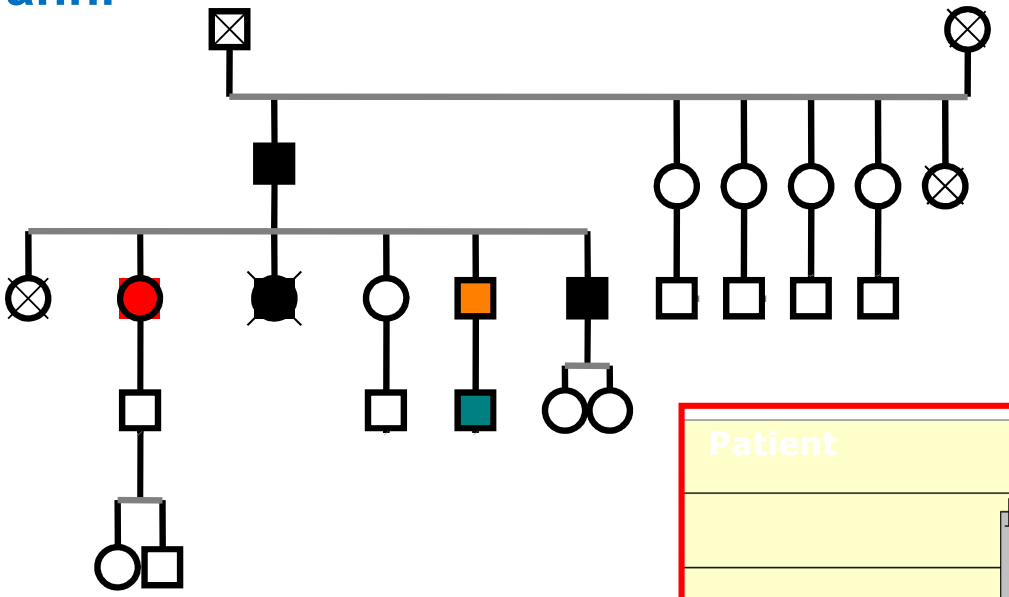
IT-09 : Del 1-17 ⇨ *aploinsufficienza*

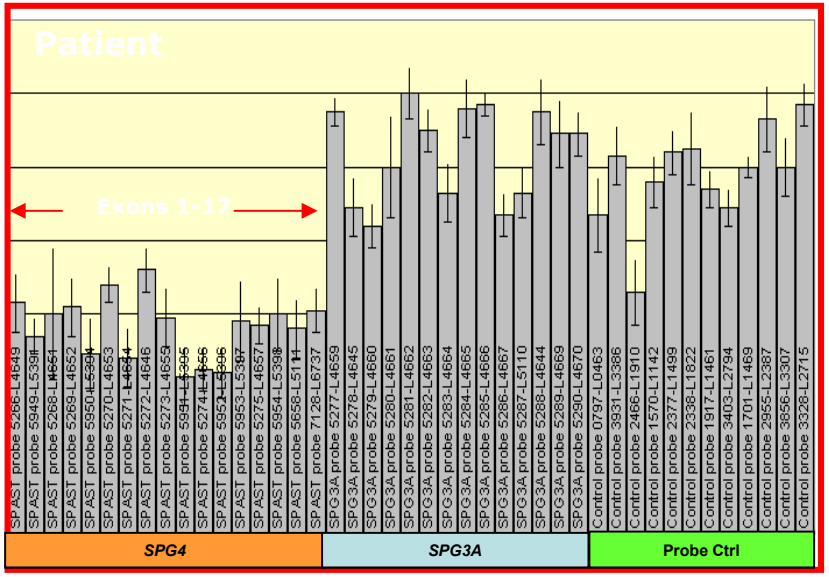
Sarno (SA)

N pazienti: 3 (2M e 1F)

SPRS: 25.6

Durata: 25 anni

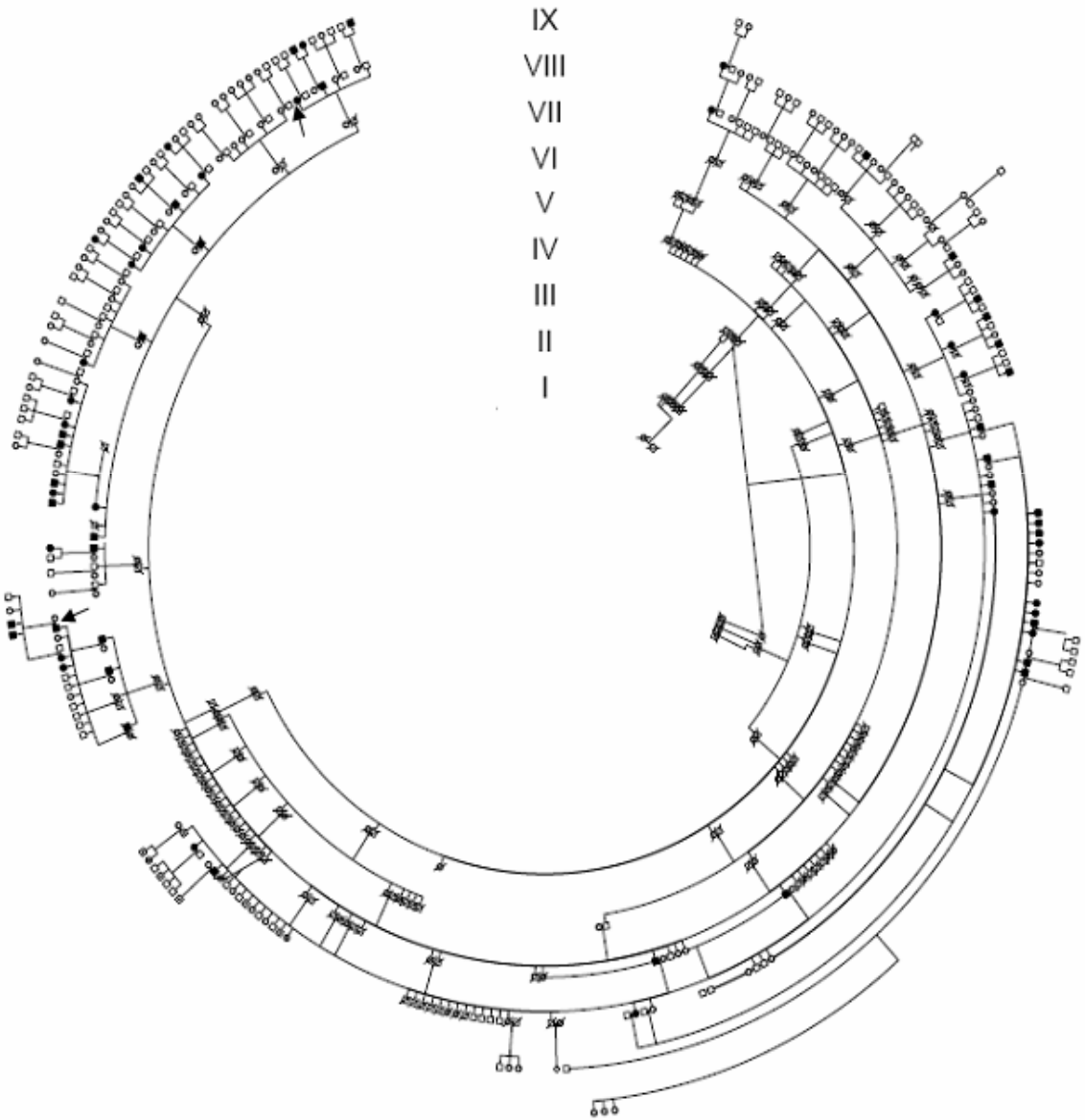




Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA. (Schouten JP et al. 2002).

IT-10: del 2-17 ⇨ *proteina tronca*

Provenienza: Nulvi (SS)
N pazienti: 68 (38M e 30F)
Età d'esordio: 38
SPRS :16.07

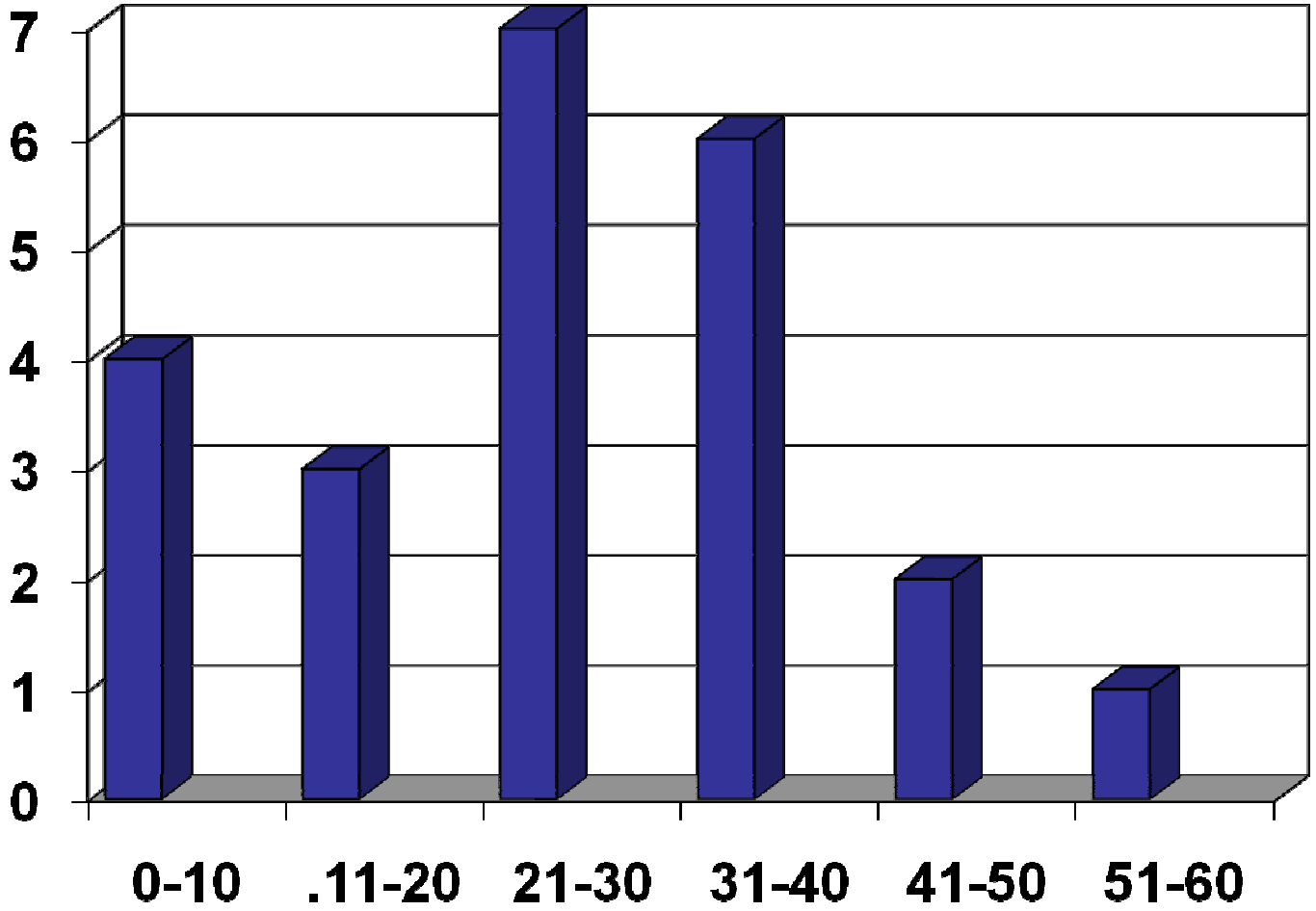


Dati ottenuti:

Famiglia	N pazienti	Età esordio (media)	SPRS (medio)	Durata media di malattia	Indice di progressione
IT-01	5 (1M e 4F)	28	19.6	24.3	0.8
IT-02	3 (3F)	37	5	22.5	0.2
IT-03	2 (1M e 1F)	39	40	10	4*
IT-04	4 (1M e 3F)	25	35	26	1.34*
IT-05	4 (2M e 2F)	22.5	28.5	44	0.65
IT-06	4 (2M e 2F)	25	25.66	27.3	0.75
IT-07	4 (1M e 3F)	38	14.6	19	0.83
IT-08	5 (2M e 3F)	30.5	13.3	29.3	0.45
IT-09	3 (2M e 1F)	25	25.6	25	0.96
IT-10	68 (38M e 30F)	38	16.07	17.26	1.06

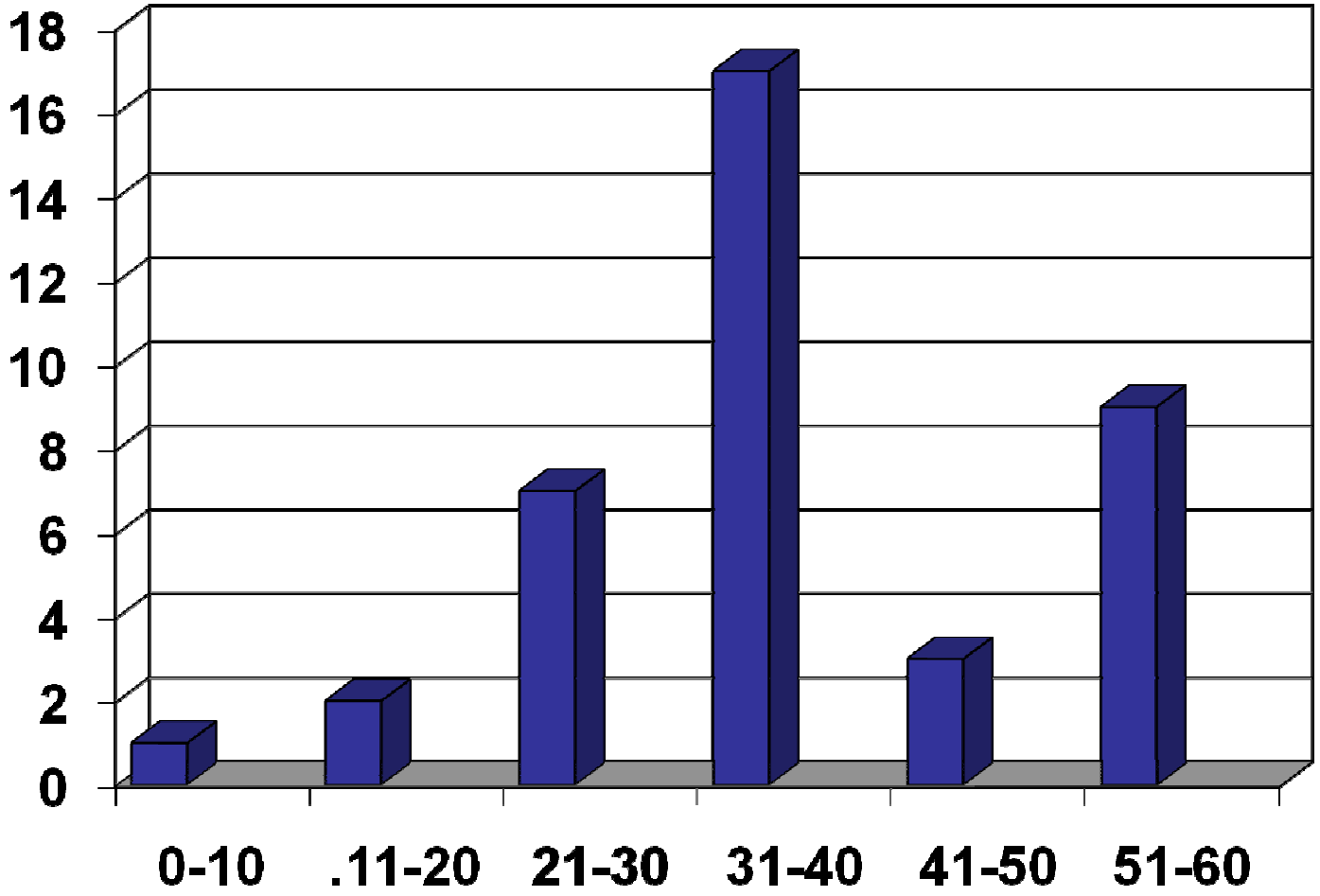
* = valori non significativi

- Analisi clinica: età d'esordio



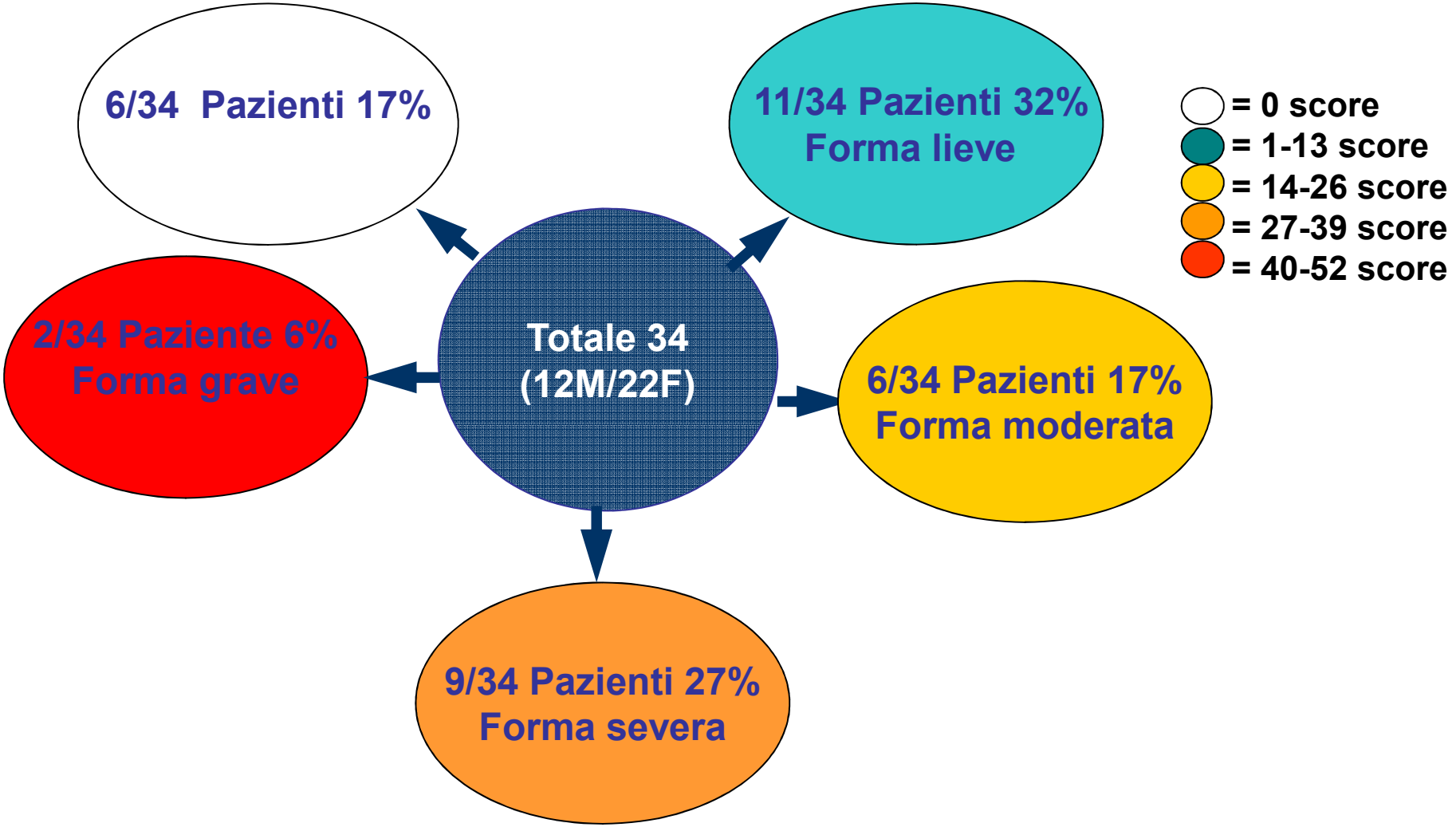
- L'età d'esordio media è 32 con 2 picchi (tra 21-30 e 31-40) con 4/23 (17%) casi infantili

- Analisi clinica (IT-10): età d'esordio



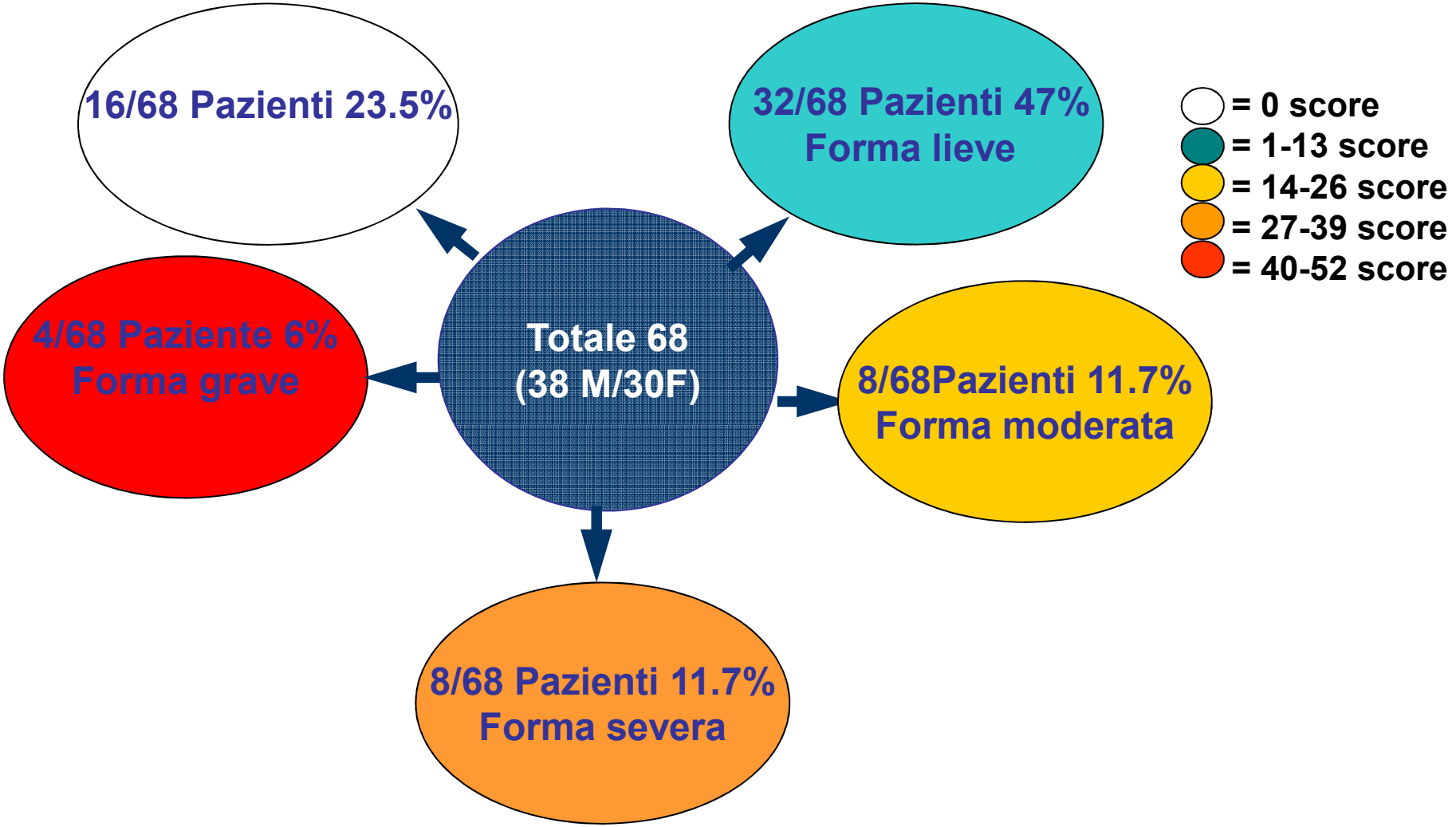
- L'età d'esordio media è 38 con 1 picco (tra 31-40) con 1/48 (2%) casi infantili

• Analisi clinica: Gravità (SPRS score)



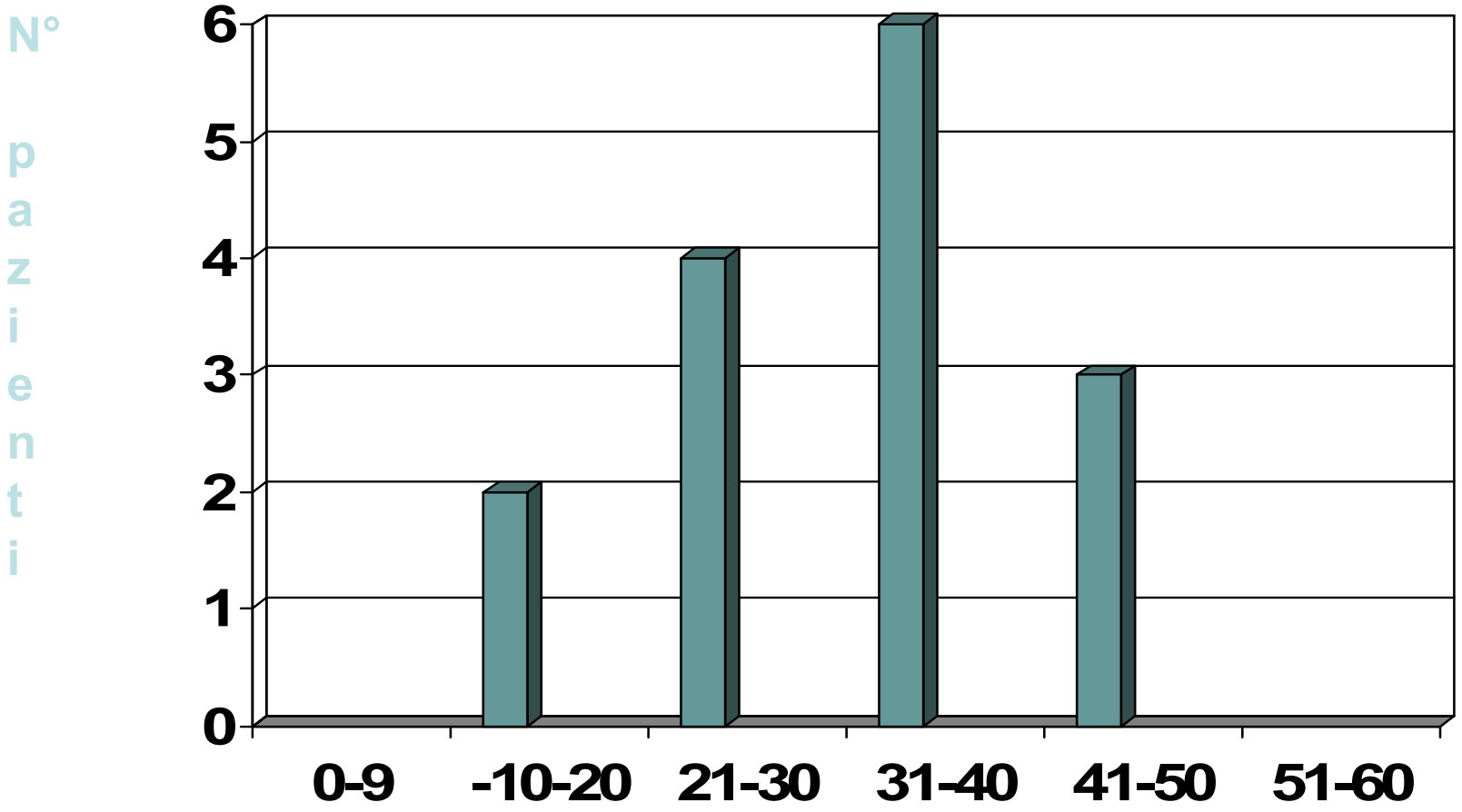
•Le forme più frequenti sono la forma lieve (32%) e la severa (27%)

- Analisi clinica: Gravità (IT-10) (SPRSscore)

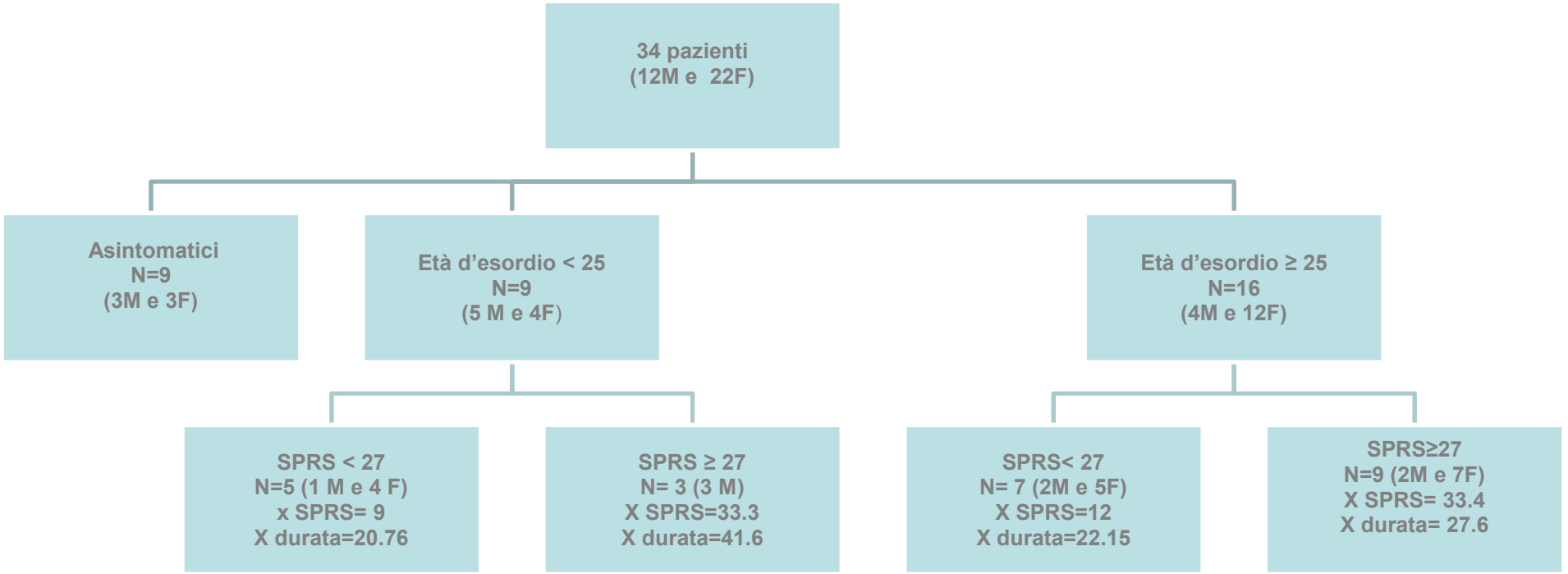


•Le forme più frequenti sono la forma lieve (47%) ed asintomatica (23.5%)

Pazienti asintomatici: 16 (9 F/6 M)
età media 32,2
range 18-45

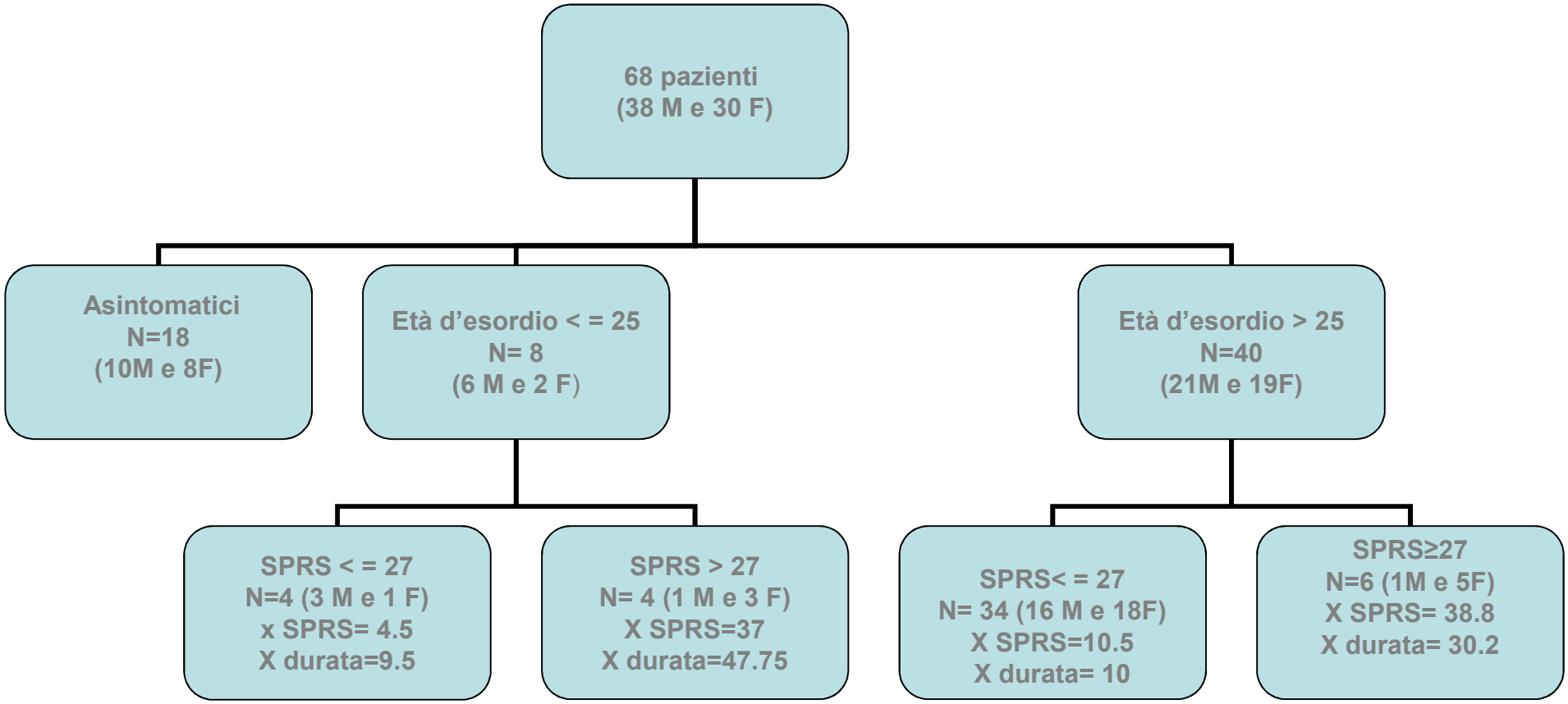


• Analisi clinica: Progressione

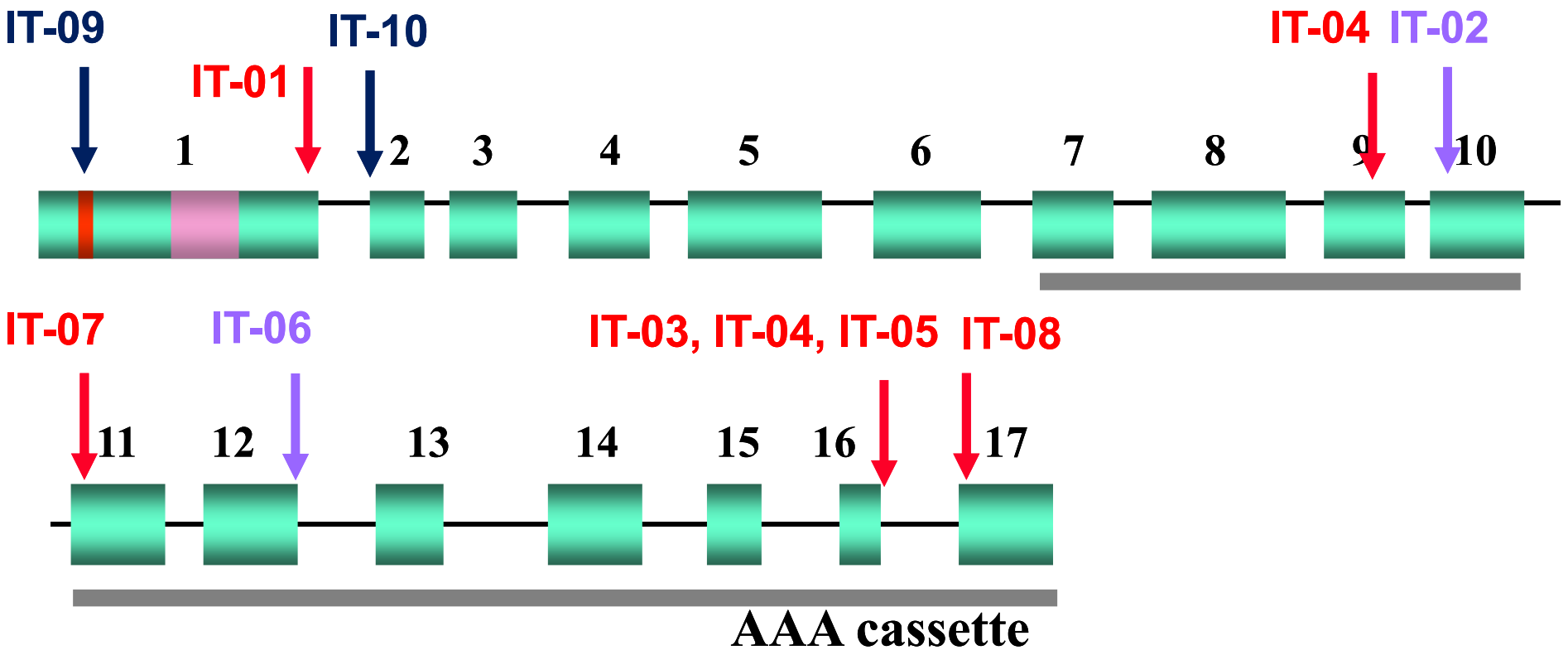


- **La variabilità fenotipica, in termini di gravità, è direttamente proporzionale alla durata di malattia.**
- **I pazienti *early onset* hanno una progressione meno rapida dei *late onset***

- Analisi clinica: Progressione



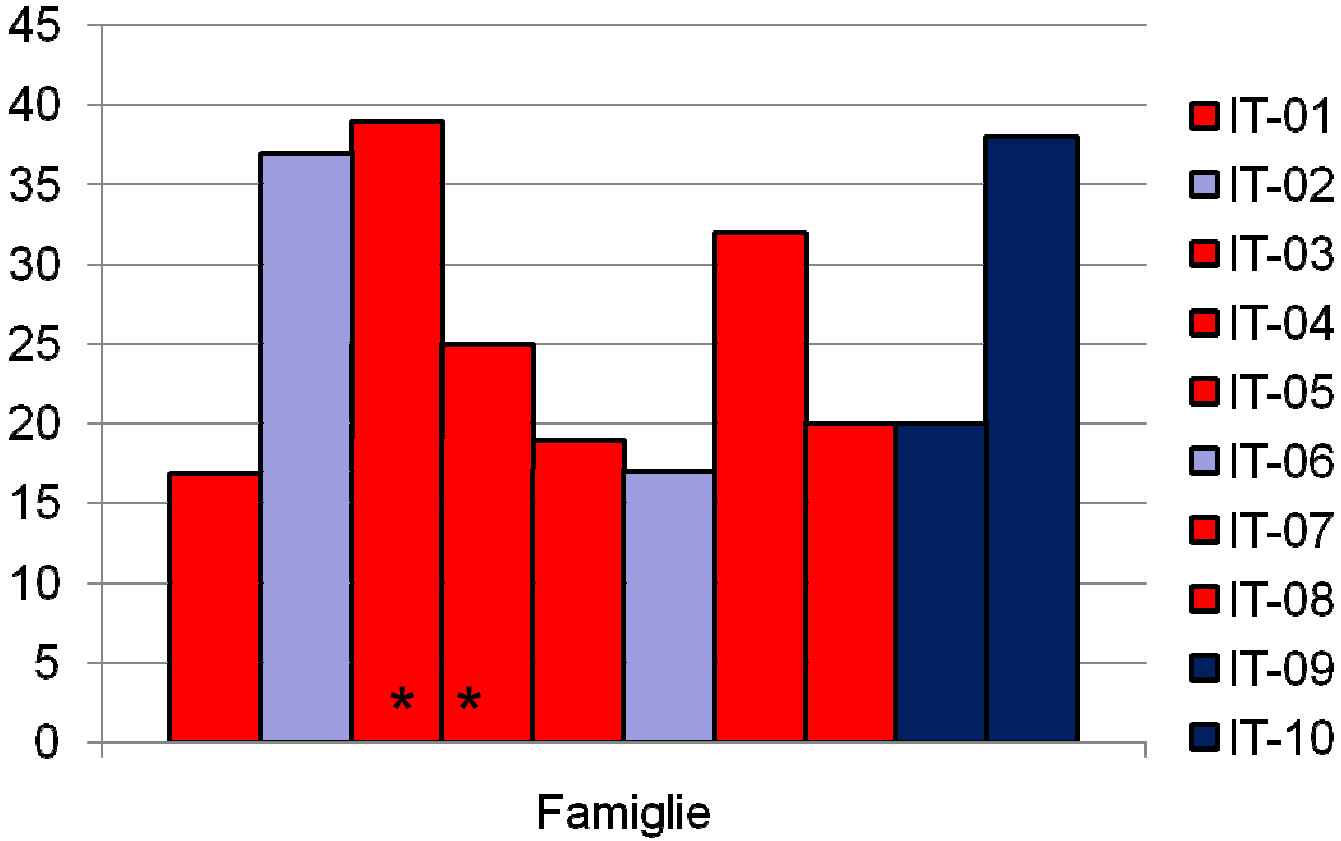
- **La variabilità fenotipica, in termini di gravità, è direttamente proporzionale alla durata di malattia.**
- **I pazienti *early onset* hanno una progressione meno rapida dei *late onset***



Proteina tronca

Proteina predittivamente modificata

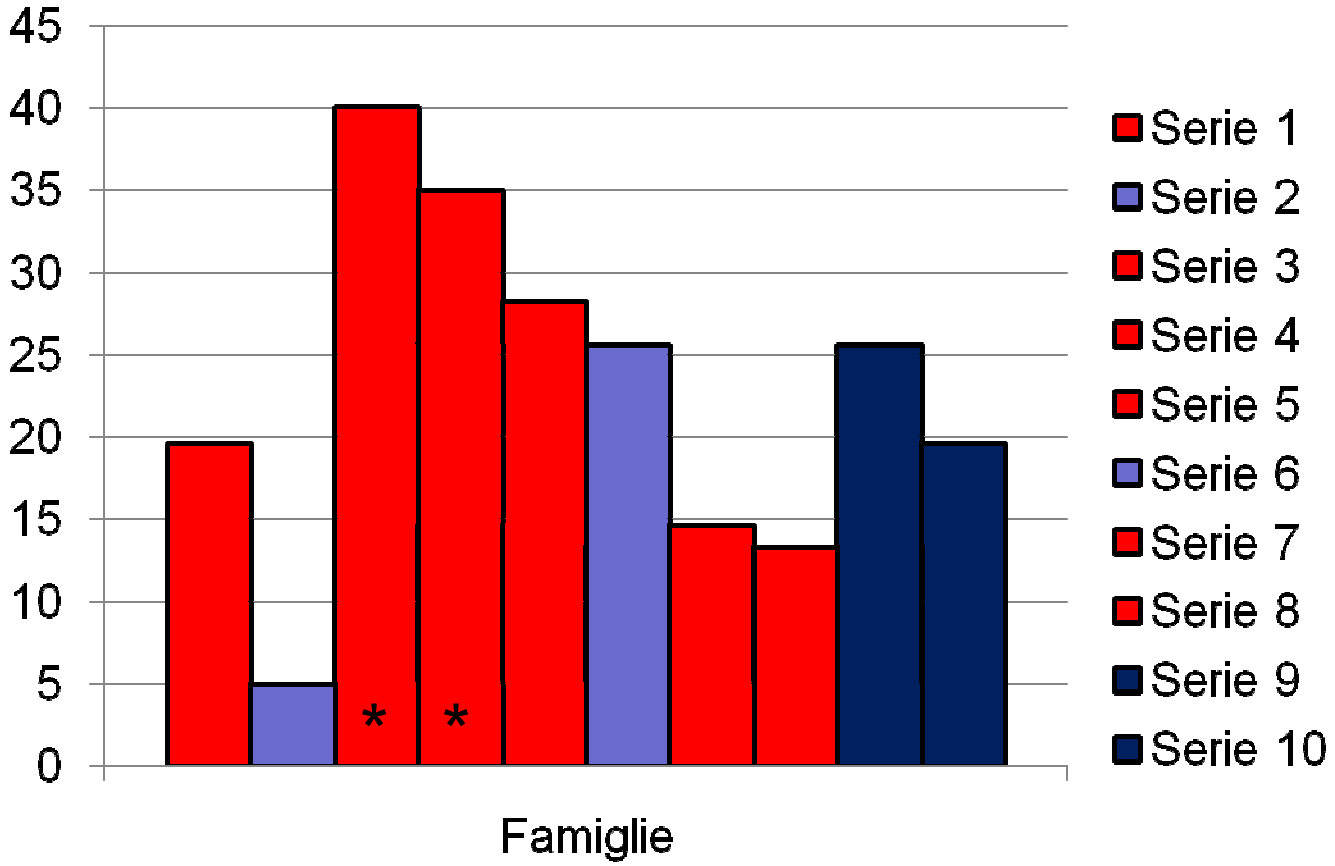
Età d'esordio (mediana)



- La mediana dell'età d'esordio è 22.8 ponendosi tra 16.9 (IT-01) e 38 (IT-10)

* *non significativi*

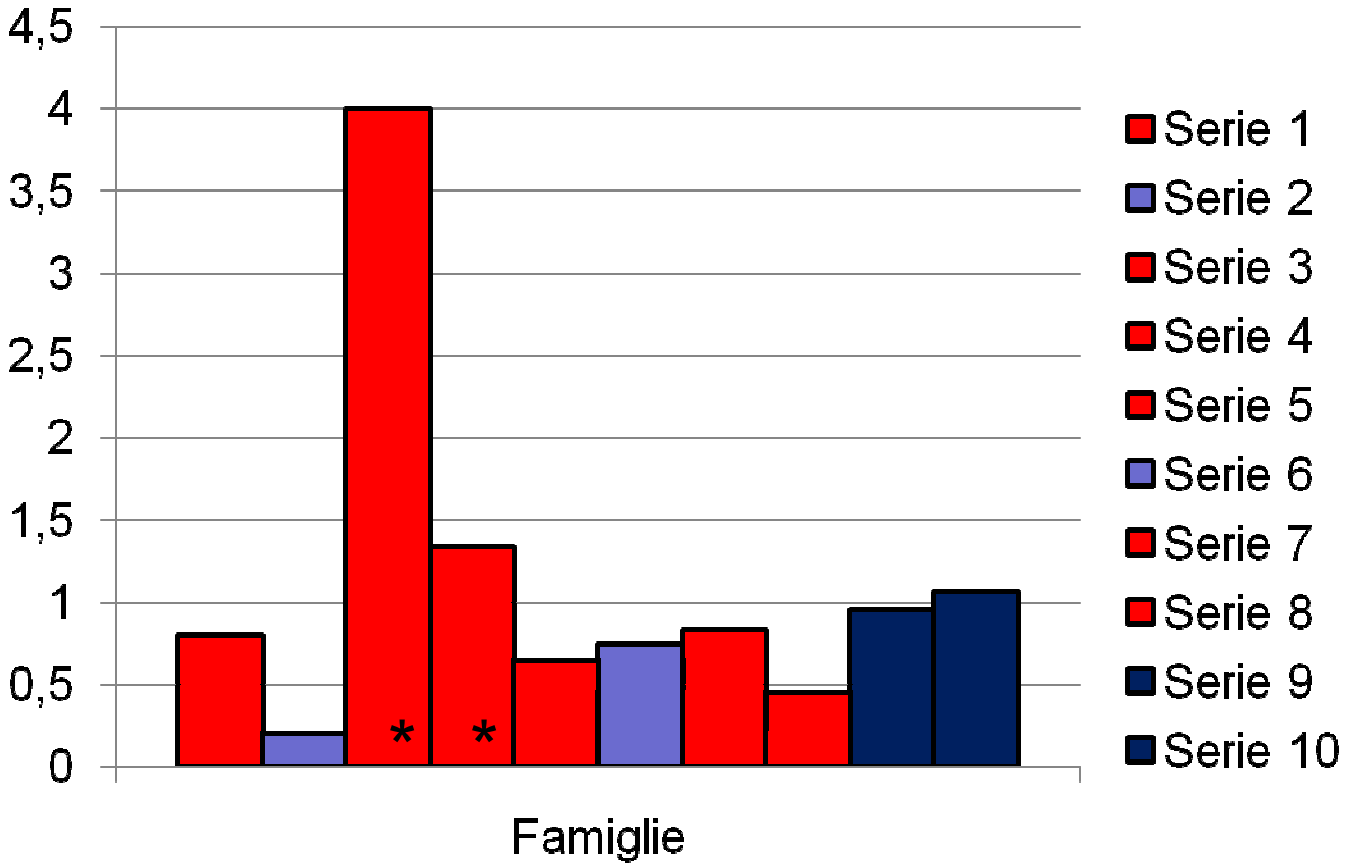
SPRS (medio)



- La media dell'SPRS è 22 ponendosi tra 5 (IT-02) e 28.5 (IT-05)

* *non significativi*

Indice di progressione (medio)



- La media dell'Indice di progressione è 1.1 ponendosi tra 0.2 (IT-02) e 1.06 (IT-10)

***** *non significativi*

RISULTATI

Intrafamiliari:

- Si conferma il dato della media dell'età d'esordio (Durr et al.; 1996) e della variabilità in termini di esordio, grado di disabilità e progressione della malattia tra i portatori della medesima mutazione (Durr et al., 1994; Santorelli et al., 2000)
- La variabilità fenotipica, in termini di gravità, è direttamente proporzionale alla durata di malattia
- Pazienti con *early onset* hanno una progressione minore rispetto ai *late onset*
  - *Casi infantli?*

Risultati

Interfamiliari:

- La correlazione genotipo fenotipo non può essere spiegata solo dalla mutazione in *SPAST/SPG4*
- Non sembra esserci una correlazione tra fenotipo proteico e fenotipo clinico
- Fattori modificanti il fenotipo devono essere presenti

- *modificatori intragenici?*
- *fattori epigenetici?*
- *Fattori ambientali?*

GRUPPO ITA-SPA!

VipsOnlus

Carlo Casali
Francesca Piccolo
Roberto DiFabio
Francesco Pierelli
Dip. SBMC – Università di Roma Sapienza
Marina Melone
Dip. Neurologia – II Università degli Studi di Napoli
Loretta Racis
Clinica neurologica – Università di Sassari
Giuseppe di Iorio
Dip. per lo studio delle cefalee - II Università degli Studi di Napoli
Alessandra Tessa
Filippo Maria Santorelli
Neurogenetica - IRRCS Stella Maris – Pisa