



OMCeO Udine

**CORSO DI FORMAZIONE**

**“LE MALATTIE RARE IN NEUROLOGIA: DAL SINTOMO ALLA DIAGNOSI”**

**Udine, sabato 28 maggio 2022**

**ATASSIA E INCOORDINAZIONE MOTORIA: COME DISTRICARSI NELLA DIAGNOSI  
DIFFERENZIALE**

**LORENZO VERRIELLO**

**SOC di Neurologia**

**Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale**

# ATASSIA

- Atassia” dal Greco “a-taxis”, mancanza di ordine
- Sinonimo di incoordinazione, goffaggine nel movimento

# COORDINAZIONE MOTORIA

**Attività non cosciente regolata da diversi sistemi funzionali, strettamente connessi:**

- Sistema sensitivo
- Apparato visivo
- Apparato vestibolare
- Cervelletto
- Corteccia cerebrale

## ATASSIA: CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA SEDE ANATOMICA

- Sensitiva
- Vestibolare
- Cerebellare
- Corticale

## ATASSIA: CLASSIFICAZIONE IN BASE ALL'ANDAMENTO TEMPORALE

- Acuta (da ore a giorni)
- Subacuta (settimane)
- Cronica (da mesi ad anni)
- Episodica

# ATASSIA CEREBELLARE: SEGNI E SINTOMI

- **Atassia del tronco**
- **Atassia della marcia**
- Atassia degli arti, tremore intenzionale
- Disdiadicocinesia

- Dismetria
- Disartria/parola scandita
- Nistagmo
- Alterazione delle saccadi

## Atassia del tronco e della marcia

- Nel mantenimento della postura saranno presenti oscillazioni del capo e del tronco (titubazione)
- Il paziente potrà non essere in grado di rimanere seduto (atassia statica)
- Nella deambulazione si evidenzierà un'andatura incerta, a base allargata, con braccia abdotte "a bilanciere", e frequenti brusche lateropulsioni, che daranno luogo ad un percorso a zig-zag (atassia dinamica)

## ATASSIA CEREBELLARE: Segni e sintomi

- Atassia del tronco
- Atassia della marcia
- Atassia degli arti, tremore intenzionale
- Disdiadicocinesia

- Dismetria
- Disartria/parola scandita
- Nistagmo
- Alterazione delle saccadi



## Tremore intenzionale

- Il **tremore intenzionale**, altrimenti conosciuto come tremore cerebellare, è caratterizzato da tremori ampi, grossolani, a bassa frequenza
- L'ampiezza del tremore intenzionale aumenta quando un'estremità cerca di raggiungere il bersaglio

# Disdiadococinesia

- L'**adiadococinesia** conosciuta anche come **disdiadococinesia** è l'incapacità o la difficoltà di effettuare movimenti alternati con un ritmo rapido, in direzioni opposte



# Dismetria

- La dismetria è la mancanza di misura nei movimenti
- La dismetria viene in genere evidenziata con la prova indice-naso e calcagno-ginocchio



## ATASSIA CEREBELLARE: Segni e sintomi

- Atassia del tronco
- Atassia della marcia
- Atassia degli arti, tremore intenzionale
- Disdiadicocinesia

- Dismetria
- **Disartria/parola scandita**
- Nistagmo
- Alterazione delle saccadi

# Disartria

- La disartria è la perdita della capacità di articolare le parole in maniera normale
- Caratteristiche cliniche comuni della disartria atassica comprendono le anomalie nella modulazione vocale, le consonanti imprecise, interruzioni articolatorie irregolari, fluttuazioni irregolari del volume che determina un eloquio scandito

## ATASSIA CEREBELLARE: Segni e sintomi

- Atassia del tronco
- Atassia della marcia
- Atassia degli arti, tremore intenzionale
- Disdiadicocinesia

- Dismetria
- Disartria/parola scandita
- **Nistagmo**
- Alterazione delle saccadi

# Nistagmo

- Il nistagmo è un sintomo in cui gli occhi si muovono in modo involontario e ripetitivo in senso orizzontale, verticale o rotatorio
- Il paziente può lamentare:
  - **visione sfuocata** (gli oggetti possono apparire con forme ed aspetto tremolante, mentre la percezione della profondità può apparire ridotta)
  - **vertigini e perdita di equilibrio**

## ATASSIA CEREBELLARE: Segni e sintomi

- Atassia del tronco
- Atassia della marcia
- Atassia degli arti, tremore intenzionale
- Disdiadicocinesia

- Dismetria
- Disartria/parola scandita
- Nistagmo
- **Alterazione delle saccadi**



## Alterazione delle saccadi

- Le saccadi oculari, cioè i movimenti rapidi di fissazione, costituiscono la stragrande maggioranza dei movimenti dell'occhio
- Hanno la funzione di portare il bersaglio che ci interessa sulla fovea
- Alterazione delle saccadi nelle lesioni cerebellari:
  - Ipermetria saccadica
  - Ipometria saccadica o frenage saccadico

## **ATASSIA: APPROCCIO DIAGNOSTICO STEP-BY-STEP**

- **Un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali per un corretto inquadramento diagnostico e per indirizzare le successive indagini diagnostiche**
- **Nella storia clinica è importante valutare la modalità d'esordio, l'evoluzione, l'età d'esordio e l'eventuale familiarità positiva**
- **Gli esami diagnostici sono diversi, in relazione alle caratteristiche cliniche, e possono comprendere gli esami ematochimici, ENG-EMG, neuroimaging, esame del liquor, indagine genetiche**

## ETIOLOGIES OF ATAXIA ACCORDING TO TIME OF COURSE

### **Acute (hours of days)**

- **Ischemic and hemorrhagic strokes**
- **Multiple sclerosis**
- **Vestibular neuritis**
- **Infections (cerebellitis)**
- **Parainfectious syndromes**
- **Toxic disorders**



# Caso clinico – DP



## Anamnesi Patologica Prossima

- Paziente 58enne di sesso M
- Giunge in PS per la comparsa, un mese prima, di atassia e diplopia ingravescenti
- Un mese prima dell'esordio dei disturbi ha avuto un'infezione da COVID 19, confermata dal tampone molecolare, che si è manifestata con astenia generalizzata, tosse e perdita dell'olfatto. I disturbi sono regrediti spontaneamente nell'arco di 2 settimane

# Anamnesi Fisiologica, Familiare e Patologica Remota

- Abitudini di vita regolari
- Non esposizione a sostanze tossiche
- Non fuma; nega abuso di alcol
- Non familiarità per malattie neurologiche
- Non patologie di rilievo in atto o pregresse

# Esame Obiettivo Neurologico

- Deambulazione atassica, con tendenza a deviare verso sn
- Lieve emiparesi sinistra
- Dismetria alla prova I/N e C/G a sn
- ROT diffusamente vivaci; segno di Babinski a sn
- Nervi cranici indenni, in particolare non nistagmo né alterazioni della motilità oculare

# Diagnosi differenziale

- 1) Lesione espansiva
- 2) Sindrome post-infettiva
- 3) Lesione vascolare cerebellare
- 4) Malattia infiammatoria del SNC (ad es. SM)
- 5) Sindrome cerebellare paraneoplastica
- 6) Altro



## Indagini dx di I livello

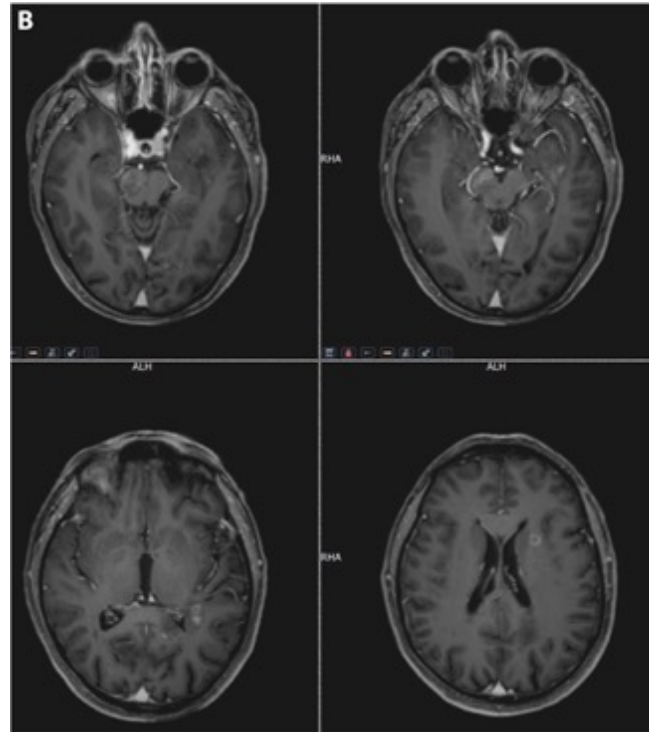
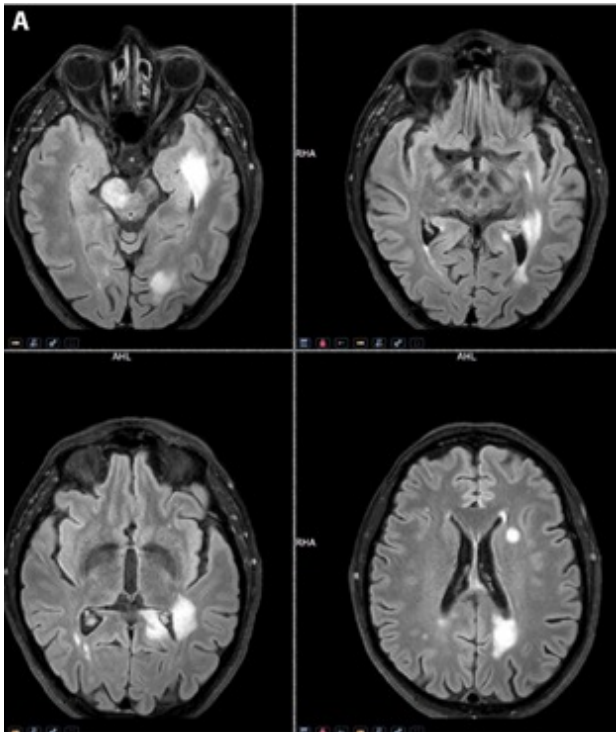
- Emocromo con formula: nella norma
- Esami ematochimici: in range i comuni indici siero-ematici, ormoni tiroidei, VES e PCR
- Tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2: negative
- Markers neoplastici: negativi
- Rx torace: non lesioni pleuroparenchimali
- TAC encefalo: normale
- Ricerca Ab anti-neurone: negativi

## Indagini dx di I livello

### **RM encefalo**

- Lesioni multiple iperintense in T2 e FLAIR , con edema circostante, localizzate prevalentemente nella sostanza bianca profonda e periventricolare dei lobi frontali e occipitali bilateralmente, con coinvolgimento del corpo calloso, cervelletto e tronco encefalico
- La maggior parte delle lesioni prendono MdC

# RM encefalo



- A) FLAIR hyperintensity involved predominantly right midbrain and cerebral peduncle, periventricular white matter of frontal, temporal and occipital lobes with extension to the splenium of corpus callosum
- B) Contrast-enhanced axial T1-weighted MRI images showed multiple patchy and cloudy asymmetric enhanced lesions, in particular in right mid- brain and left temporal-occipital regions. The left frontal lesion presented an evident gadolinium-enhancing rim.

## Indagini dx di II livello

- TC torace + addome con MdC: negative
- Ricerca Ab anti-SARS-CoV2: presenza di IgG
- Esame del liquor: lieve incremento delle proteine; negative la ricerca di bande oligoclonali; negativo l'esame colturale per batteri; negativa la PCR per virus neurotropi; l'esame citologico non ha evidenziato la presenza di cellule maligne; negative la PCR per SARS-CoV2
- Ricerca su siero degli Ab anti-MOG, anti-tiroide, anti-nucleo, anti-DNA, anti-citoplasma e anti-HIV: negativa
- Screening per encefaliti immuno-mediate: negativo

# Diagnosi differenziale

- 1) Lesione espansiva
- 2) **Sindrome post-infettiva**
- 3) Lesione vascolare cerebellare
- 4) Malattia infiammatoria del SNC (ad es. SM)
- 5) Sindrome cerebellare paraneoplastica
- 6) Altro

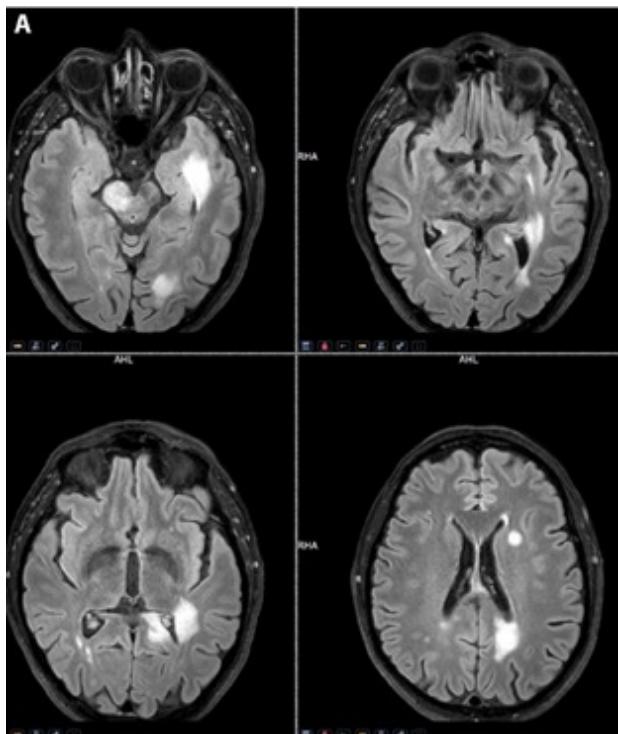
***Sospetta EncefaloMielite Acuta Disseminata  
(ADEM)***

## Terapia e evoluzione

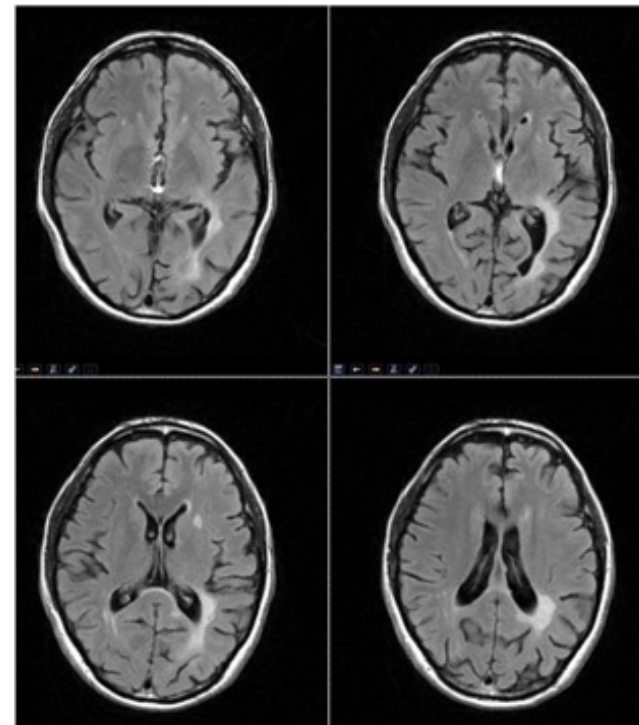
- Metilprednisolone 1 g e.v./die ev 5 giorni
- Nei mesi successivi c'è stato un graduale miglioramento, con recupero pressoché completo dopo 4 mesi
- Alla RM cerebrale di controllo, eseguita a 4, 8 e 12 mesi, progressivo miglioramento del quadro neuroradiologico, senza evidenza di nuove lesioni

Figure 2. Brain MRI at 4 months-follow-up.

## RM encefalo: evoluzione



Dopo 4 mesi



## Neurological disorders in COVID-19: a case of Acute Disseminated Encephalomyelitis in an adult patient

*Lorenzo Verriello<sup>1</sup>, Sara Pez<sup>2,4</sup>, Giada Pauletto<sup>1</sup>, Serena D'Agostini<sup>3</sup>, Annacarmen Nilo<sup>2</sup>, Gian Luigi Gigli<sup>2,4</sup>, Mariarosaria Valente<sup>2,4</sup>*

<sup>1</sup>Neurology Unit, Department of Neurosciences, S. Maria della Misericordia University Hospital, Udine, Italy; <sup>2</sup>Clinical Neurology Unit, Department of Neurosciences, S. Maria della Misericordia University Hospital, Italy; <sup>3</sup>Neuroradiology Unit, Department of Radiology, S. Maria della Misericordia University Hospital, Udine, Italy; <sup>4</sup>Department of Medicine (DAME), Medical School, University of Udine, Italy

**Abstract.** Different neurological complications associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) infection have been widely documented. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a rare immune-mediated demyelinating disorder, described within the spectrum of neurological manifestations of COVID-19. Herein, we describe a case of adult-ADEM presenting with diplopia and slowly progressive ataxia developed one month after SARS-CoV-2 infection. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed acute multifocal demyelinating lesions throughout the brain. Other possible etiologies have been ruled out. After treatment with high-dose steroids, we observed a progressive clinical and radiological improvement. A 4-months follow-up showed complete clinical recovery. Although extremely rare, ADEM could be associated to SARS-CoV-2 infection and should be considered in the differential diagnosis. Early recognition of this COVID-19 neurological complication, even in the absence of pulmonary involvement, is important to start a prompt immune-modulatory treatment and, consequently, ensure a good outcome. ([www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it))



## ETIOLOGIES OF ATAXIA ACCORDING TO TIME OF COURSE

### **Subacute (over weeks)**

- **Mass lesions in the posterior fossa**
- **Meningeal infiltrates**
- **Infections such as human immunodeficiency virus (HIV)**
- **Creutzfeldt-Jakob disease**
- **Hypothyroidism**
- **Immune disorders such as paraneoplastic, gluten, and antiYglutamic acid decarboxylase (GAD) ataxia**
- **Alcohol**



# Caso clinico – BN



## Anamnesi Patologica Prossima

- Paziente 53enne di sesso F
- Da circa tre settimane lamenta instabilità nella marcia e difficoltà a coordinare i movimenti con gli arti di sinistra

# Anamnesi Fisiologica, Familiare e Patologica Remota

- Abitudini di vita regolari
- Non esposizione a sostanze tossiche
- Non fuma; nega abuso di alcol
- Non familiarità per malattie neurologiche
- In APR si segnala solo gastrite cronica
- Non assume farmaci in cronico

# Esame Obiettivo Neurologico

- Deambulazione precauzionale con note atassiche
- Lieve slivellamento degli arti di sinistra
- Dismetria alla prova I/N e C/G a sn
- ROT vivaci e simmetrici, RCP in flessione
- Nervi cranici indenni, in particolare non nistagmo



# Diagnosi differenziale

- 1) Lesione vascolare cerebellare
- 2) Malattia infiammatoria del SNC (ad es. SM)
- 3) Lesione espansiva
- 4) Sindrome cerebellare paraneoplastica
- 5) Altro

## Indagini dx di I livello

- Emocromo con formula: nella norma
- Esami ematochimici: in range i comuni indici siero-ematici, ormoni tiroidei, VES e PCR
- Markers neoplastici: negativi
- Rx torace: non lesioni pleuroparenchimali
- RM encefalo: normale
- **Ricerca Ab anti-neurone: positivi e ad alto titolo gli Ab anti-Yo**

# Diagnosi differenziale

- 1) Lesione vascolare cerebellare
- 2) Malattia infiammatori del SNC (ad es. SM)
- 3) Lesione espansiva
- 4) **Sindrome cerebellare paraneoplastica**
- 5) Altro



## Indagini dx di II livello

### **Mammografia ed ecografia mammaria**

- Presenza di nodulo sospetto in sede retroareolare sn

### **Biopsia nodulo mammario ed esame istologico**

- Parenchima mammario sede di infiltrazione di carcinoma duttale G3 secondo Elston Ellis
- Recettore estrogeno: negativi
- Recettori progesterone: negativi
- Hercept test – HER2/neu: positivi score=3+

# ETIOLOGIES OF ATAXIA ACCORDING TO TIME OF COURSE

## Episodic ataxias

- **Episodic ataxia syndromes**

REVUE NEUROLOGIQUE 167 (2011) 401-407

**Tableau 1 – Caractéristiques cliniques et génétiques des différentes ataxies épisodiques.**  
*Genetic and clinical features of episodic ataxia syndromes.*

	Locus	Gène	Âge de début	Durée des crises	Signes intercritiques	Signes cliniques associés
EA1	12p13	KCNA1	< 20 ans	Minutes	Myokymies, épilepsie	Spasmes musculaires
EA2	19p13	CACNA1A	Habituellement < 20 ans parfois plus tardif	Heures	Nystagmus, ataxie permanente	Vertiges, malaises
EA3	1q42	Inconnu	< 20 ans	Minutes	Myokymies	Vertiges, acouphènes céphalées
EA4	Inconnu	Inconnu	30-60 ans	Heures	Nystagmus, autres anomalies occulomotrices	Vertiges, diplopie
EA5	2q22-q23	CACNB4	> 20 ans	Heures	Nystagmus, ataxie	Vertiges
EA6	5p13	SLC1A3	< 10 ans	Heures	Ataxie, épilepsie, nystagmus	Hémiplégie
EA7	19q13	Inconnu	< 20 ans	Heures	Aucun	Vertiges, malaises



# Caso clinico – BA



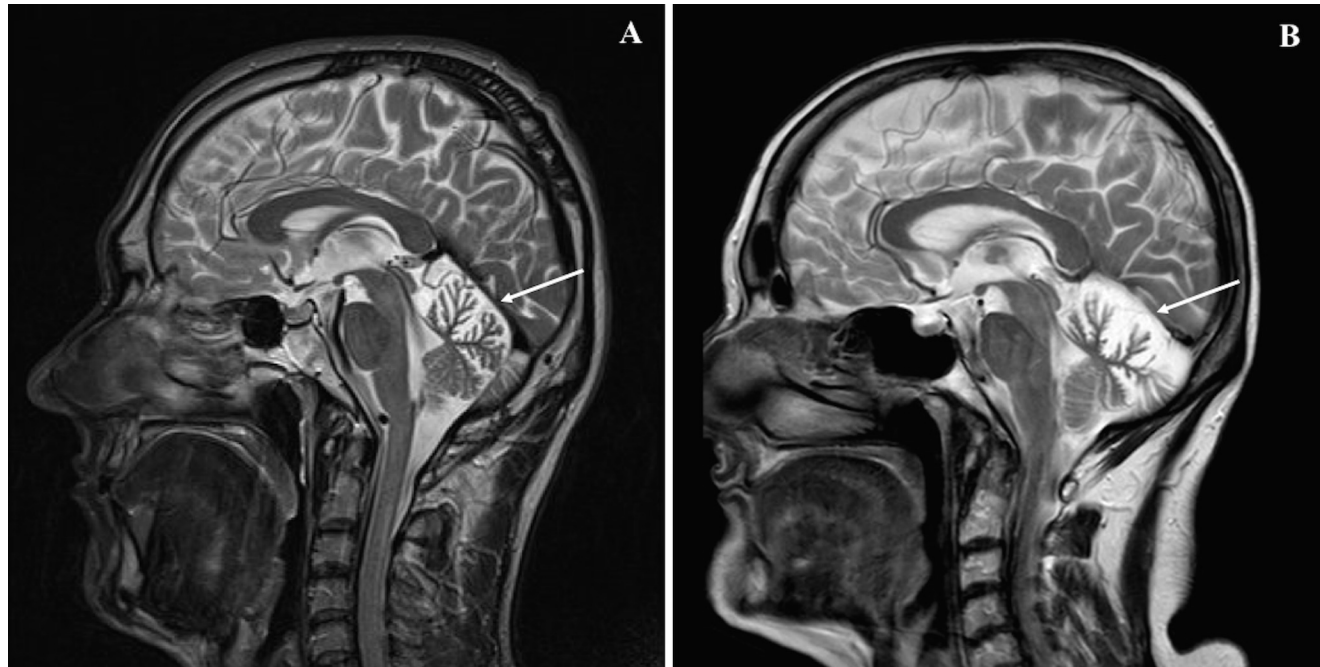
# Anamnesi Patologica

- Paziente M di 49 anni
- All'età di 32 anni giunge alla mia osservazione per la comparsa, dall'età di 8 anni, di episodi, con cadenza settimanale, di atassia severa, con associata disartria, vertigine e sensazione di rigidità agli arti inferiori, della durata di 1-2 ore, a risoluzione spontanea
- Abitudini di vita regolari; nega abuso di alcol
- La madre ha avuto diversi accessi in PS per «vertigini»
- Anamnesi patologia remota muta

## Madre del probando

- Valutata la prima volta all'età di 64 anni
- Dall'età di 15 anni lamentava attacchi ricorrenti di vertigine
- All'esame obiettivo lieve atassia e nistagmo orizzontale diretto nella direzione di sguardo

## RM encefalo



**Fig. 4** Brain MRI (T2-sagittal) of proband (a) and patient I.1 (b) revealing atrophy of the upper cerebellar vermis (white arrow)

Verriello et al, Journal of Neurology, 2021

# Atassia episodica ereditaria

406

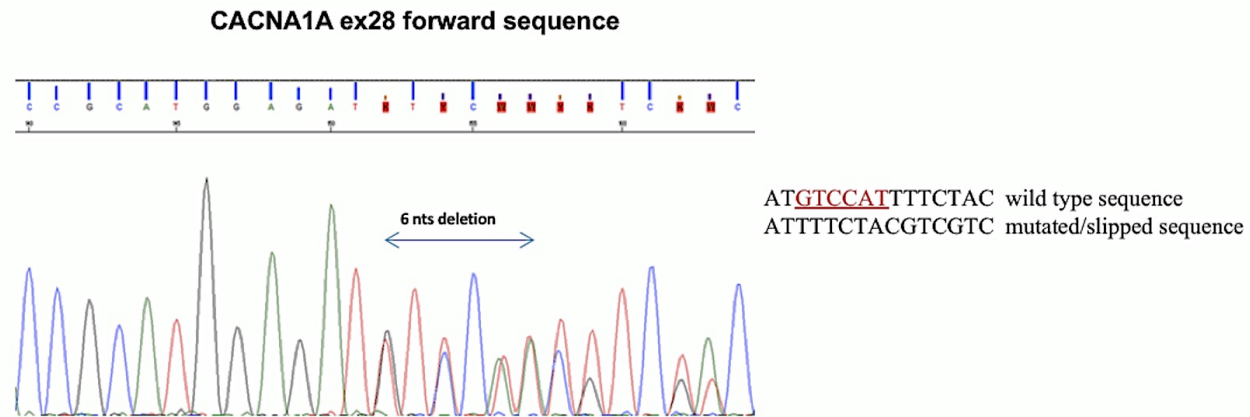
REVUE NEUROLOGIQUE 167 (2011) 401-407

**Tableau 1 – Caractéristiques cliniques et génétiques des différentes ataxies épisodiques.**  
*Genetic and clinical features of episodic ataxia syndromes.*

	Locus	Gène	Âge de début	Durée des crises	Signes intercritiques	Signes cliniques associés
EA1	12p13	KCNA1	< 20 ans	Minutes	Myokymies, épilepsie	Spasmes musculaires
EA2	19p13	CACNA1A	Habituellement < 20 ans parfois plus tardif	Heures	Nystagmus, ataxie permanente	Vertiges, malaises
EA3	1q42	Inconnu	< 20 ans	Minutes	Myokymies	Vertiges, acouphènes céphalées
EA4	Inconnu	Inconnu	30–60 ans	Heures	Nystagmus, autres anomalies occulomotrices	Vertiges, diplopie
EA5	2q22–q23	CACNB4	> 20 ans	Heures	Nystagmus, ataxie	Vertiges
EA6	5p13	SLC1A3	< 10 ans	Heures	Ataxie, épilepsie, nystagmus	Hémiplégie
EA7	19q13	Inconnu	< 20 ans	Heures	Aucun	Vertiges, malaises

# Sospetta EA2: indagine genetica

A



B

W.T. DNA seq. ATG TCC ATT → with 6 nts deletion → ATT  
W.T. AA seq. **Met - Ser - Ile** → **Met and Ser deletion** → **Ile**



## Anamnesi Patologica (probando)

- Paziente M di 49 anni
- All'età di 32 anni giunge alla mia osservazione per la comparsa, dall'età di 8 anni, di episodi, con cadenza settimanale, di atassia severa, con associata disartria, vertigine e sensazione di rigidità agli arti inferiori, della durata di 1-2 ore, a risoluzione spontanea
- All'età di 40 anni comparsa lieve atassia costante, lentamente peggiorata nel tempo
- Due anni dopo comparse crisi epilettiche temporali caratterizzate da sensazione epigastrica ascendente, seguita da alterazione della consapevolezza

## Madre del probando

- Valutata la prima volta all'età di 64 anni
- Dall'età di 15 anni lamentava attacchi ricorrenti di vertigine
- All'esame obiettivo lieve atassia e nistagmo orizzontale diretto nella direzione di sguardo
- Attualmente la paziente ha 82 anni e presenta una marcata atassia, per cui cammina solo con doppio appoggio, disartria, dismetria alla prova calcagno ginocchio e nistagmo orizzontale diretto nella direzione di sguardo

## Sorella del probando

- Valutata la prima volta all'età di 51 anni
- Dall'età di 16 anni presenta episodi di atassia e rigidità agli arti inferiori. All'inizio gli episodi duravano 5-10 minuti, quindi sono diventati molto più lunghi
- Dall'età di 45 anni è comparsa una lieve instabilità nella marcia, lentamente peggiorata
- L'EON evidenzia solo un lieve atassia
- Alla RM cerebrale moderata atrofia della porzione superiore del verme
- Indagine genetica per EA2 positiva

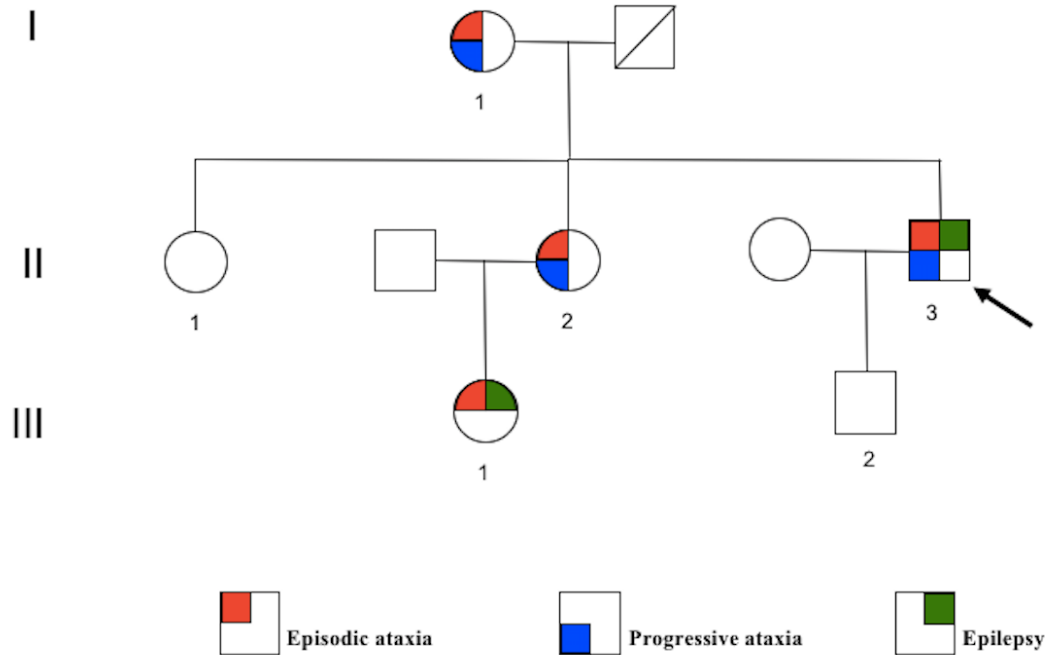
## Nipote del probando

- Paziente 23enne, di sesso F
- All'età di 6 anni comparse crisi di assenza, per cui è stata trattata con Acido Valproico. Dopo 10 anni di trattamento e assenza di crisi, sospesa la terapia
- Dall'età di 22 anni riferisce episodi di vertigine e rigidità agli arti inferiori, con paura di cadere, sudorazione, vampate di calore e ansia
- EON normale
- RM cerebrale negativa
- Indagine genetica per EA2 positiva



## Epilepsy and Episodic Ataxia Type 2: family study and review of the literature

Lorenzo Verriello<sup>1</sup> · Giada Pauletto<sup>1</sup> · Annacarmen Nilo<sup>3</sup> · Incoronata Lonigro<sup>2,5</sup> · Elena Betto<sup>5</sup> · Mariarosaria Valente<sup>2,3</sup> · Francesco Curcio<sup>2,5</sup> · Gian Luigi Gigli<sup>3,4</sup>



**Fig.1** Pedigree of the EA2 family, with the different clinical presentation for each subject. Slashes indicate the individuals who have died. The black arrow shows proband patient (subject II.3)

## ETIOLOGIES OF ATAXIA ACCORDING TO TIME OF COURSE

### **Chronic (months to years)**

- **Mass lesions such as meningiomas**
- **Craniovertebral junction anomalies**
- **Alcohol**
- **Idiopathic/sporadic cerebellar ataxias**
- **Hereditary ataxias**
- **Neurodegenerative ataxias (multiple system atrophy cerebellar type)**

# Caso clinico – RG



## Anamnesi Patologica Prossima e Remota

- Paziente 48enne, di sesso M
- All'età di 35 anni nefrotrapiantato per «idronefrosi congenita»
- Dall'età di 35 anni diabete mellito ID
- All'età di 41 anni comparsa disartria, instabilità nella marcia e tendenza ad inciampare, lentamente peggiorate nel tempo
- Nell'ultimo anno comparsa di sintomi GI (dolori addominali e stipsi ostinata), per cui ha avuto diversi accessi in PS per distensione addominale, e importante calo ponderale



## Anamnesi Fisiologica e Farmacologica

- Nato a termine da parto eutocico. Non storia di sofferenza perinatale.
- Sviluppo psico-motorio regolare. Scolarità media inferiore
- Nega abuso di alcool
- E' in terapia con tacrolimo e insulina

# Anamnesi Familiare

- I genitori, di origine siciliana, erano consanguinei (cugini di primo grado)
- Un fratello, deceduto un anno prima, aveva una storia clinica complessa!
  - ✓ All'età di 40 anni, in pieno benessere, intervento per occlusione intestinale in sospetta malattia di Hirschsprung
  - ✓ Sviluppo di sindrome atassica e polineuropatia «carenziale» nel post-intervento
  - ✓ Ricoverato in un Centro di riferimento per m. di Hirschsprung, non è stata confermata, dimesso con diagnosi di «alterazione severa diffusa della motilità intestinale»
  - ✓ Progressivo peggioramento dell'atassia, comparsa di grave psicosi e deterioramento cognitivo
  - ✓ Muore per sepsi a 46 anni

# Esame Obiettivo Neurologico

- Deambulazione atassica, a base allargata, steppante bilaterale, possibile solo con doppio appoggio
- Ipotrofia distale ai quattro arti con piede cavo bilaterale
- Ipoestesia T-D a calzino, ipopallestesia e astatochinestesia distale agli arti inferiori. ROT diffusamente non evocabili
- Dismetria alla prova I/N e C/G
- Disartria e oftalmoplegia

## Sindrome cerebellare + Oftalmoplegia + Polineuropatia (Disturbi GI): **diagnosi differenziale**

### **Patologie acquisite**

- Degenerazione cerebellare alcolica
- Celiachia
- Tiroidite di Hashimoto
- Deficit di Vit E da malassorbimento
- Sindrome paraneoplastica
- ...

### **Patologie ereditarie**

- Atassia spino-cerebellare (AD)
- Atassia di Friedreich (AR, "LOFA")
- Deficit di Vit E ereditario (AR)
- Malattia di Refsum (AR)
- Encefalomiopatia mitocondriale
- Leucodistrofie

## Indagini dx di I livello – **Esami ematochimici**

- Emocromo con formula, funzionalità epatica e renale, profilo lipidico, CK, aldolasi, fT3, fT4, TSH, lattato e piruvato: nella norma
- Vit B12 e Vit E: nella norma
- Markers neoplastici: negativi
- Ab anti-gliadina, anti-transglutaminasi e anti-neurone: negativi

## Indagini dx di I livello – EMG-ENG

- Segni neurofisiologici di grave polineuropatia sensitivo-motoria assonale, più accentuata agli arti inferiori

## Indagini dx di I livello – RM encefalo

- Un po' più ampi i solchi corticale in sede fronto-parietale al vertice
- Non alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca
- Non segni di atrofia a livello sottotentoriale

## Sindrome cerebellare + Oftalmoplegia + Polineuropatia + disturbi GI

### **Patologie acquisite**

- Degenerazione cerebellare alcolica
- Celiachia
- Tiroidite di Hashimoto
- Deficit di Vit E da malassorbimento
- Sindrome paraneoplastica
- ...

### **Patologie ereditarie**

- Atassia spino-cerebellare (AD)
- Atassia di Friedreich (AR, "LOFA")
- Deficit di Vit E ereditario (AR)
- Malattia di Refsum (AR)
- **Encefalomiopatia mitocondriale**
- Leucodistrofie



## Indagini dx di II livello: **biopsia muscolare**

- **EO, tricromica di Engel-Gomori: presenti fibre atrofiche con profilo angolato, singole o raccolte in piccoli gruppi; non processi degenerativi Né infiammatori; connettivo normale**
- **ATPasi pH 4.3, 4.6, 10.3: normale differenziazione dei tipi di fibre; fibre atrofiche appartengono ad entrambi i tipi istochimici**
- **NADH-TR: reattività ossidativa normale**
- **Citocromo c-ossidasi: assenza di reattività in una decina di fibre per sezione**
- **Sudan black e PAS: non accumululo di lipidi e glicogeno**

## Indagini dx di III livello

- **Dosaggio biochimico Enzimi della catena respiratoria**
- **Indagine genetica per malattia mitocondriale**

## Indagini dx di III livello: **dosaggio E catena respiratoria**

<b>Enzima catena respiratoria</b>	<b>Dosaggio (<math>\mu\text{mol}/\text{min}/\text{gr}</math> di tessuto)</b>
<b>Citocromo C ossidasi</b>	<b>3.14</b>
<b>Succinato cit. c reduttasi</b>	<b>0.39</b>
<b>NADH-cit. c reduttasi</b>	<b>1.59</b>
<b>Citrato sintetasi</b>	<b>9.14</b>
<b>NADH-deidrogenasi</b>	<b>26.66</b>
<b>Succinato deidrogenasi</b>	<b>1.64</b>

*Normale*

## Indagini dx di III livello

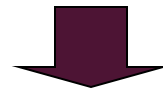
- Dosaggio biochimico Enzimi della catena respiratoria
- **Indagine genetica per malattia mitocondriale: quale?**

## RG

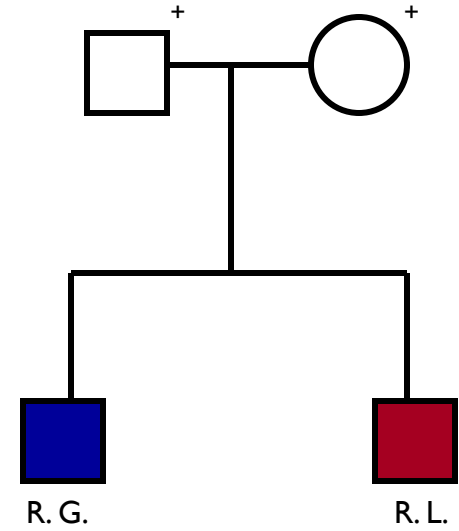
- Sindrome cerebellare
- Oftalmoplegia
- Polineuropatia sensitiva assonale
- Nell'ultimo anno comparsa di sintomi GI (dolori addominali, stipsi, accesso in PS per distensione addominale)

## RL

- PN sensitiva assonale con grave atassia
- Psicosi,
- Demenza
- Alterazione severa diffusa della motilità intestinale con megarectto, megacolon e megaduodeno



Sospetta malattia mitocondriale in cui c'è il coinvolgimento del SNC, SNP  
e del tratto gastro-intestinale



## Malattie mitocondriale in cui c'è coinvolgimento del SNC, SNP e del tratto GI

- **MNGIE e sue varianti**
- **Mutazioni della POLG**

## Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalopathy (MNGIE)

- Patologia multisistemica ereditaria, a trasmissione AR, con alterazione del mDNA
- Il gene responsabile della malattia è localizzato sul cr 22 e codifica per la timidina fosforilasi
- Esordisce tra i 10 e i 40 aa ed è caratterizzata dall'associazione di PEO, neuropatia periferica, disturbi GI e cachessia. Possono essere presenti anche ipoacusia, retinite pigmentosa e segni cerebellari
- Alla RMN cerebrale si rileva un quadro di leucoencefalopatia

# Mutazioni del gene POLG e manifestazioni cliniche

- Il gene POLG codifica per la subunità  $\alpha$  della polimerasi gamma mitocondriale
- Mutazioni del gene POLG determinano una serie di malattie mitocondriali associati a multiple delezioni del mDNA
- Tra le manifestazioni cliniche espressione di una mutazione del gene POLG abbiamo:
  - a) forme di oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) a trasmissione AD e AR
  - b) sindromi mitocondriali atassiche senza oftalmoplegia (MIRAS)
  - c) triade clinica di neuropatia atassica sensitiva, disartria e oftalmoparesi (SANDO)



## Mutazioni del gene POLG e manifestazioni cliniche

### **Novel *POLG* mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy**

Gert Van Goethem<sup>\*,1,2</sup>, Marianne Schwartz<sup>3</sup>, Ann Löfgren<sup>2</sup>, Bart Dermaut<sup>2</sup>,  
Christine Van Broeckhoven<sup>2</sup> and John Vissing<sup>4</sup>

---

## Indagini dx di III livello: **indagine genetica**



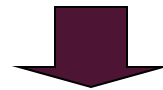
- L'analisi genetica del gene POLG codificante la Polimerasi gamma mitocondriale ha evidenziato la presenza di una mutazione in omozigote 2243 G  $\longrightarrow$  C (esone 13), che risulta nel cambio aminoacidico W748S

## RG

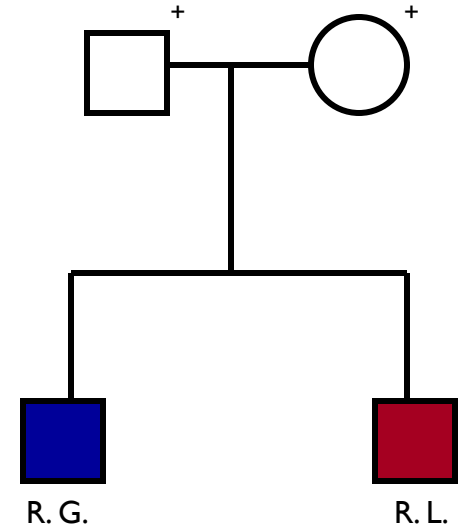
- Sindrome cerebellare
- Oftalmoplegia
- Polineuropatia sensitiva assonale
- Nell'ultimo anno comparsa di sintomi GI (dolori addominali, stipsi, accesso in PS per distensione addominale)

## RL

- PN sensitiva assonale con grave atassia
- Psicosi,
- Demenza
- Alterazione severa diffusa della motilità intestinale con megarectto, megacolon e megaduodeno



**Encefalomiopatia NeuroGastrointestinale Mitocondriale**  
da mutazione del gene POLG



## TAKE HOME MESSAGES

- L'atassia può essere sintomo d'esordio o di accompagnamento di numerose malattie neurologiche rare
- Un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali per un corretto inquadramento diagnostico e per indirizzare le successive indagini diagnostiche
- Nella storia clinica è importante valutare la modalità d'esordio, l'evoluzione, l'età d'esordio e l'eventuale familiarità positiva
- Approccio diagnostico step-by-step



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**

