

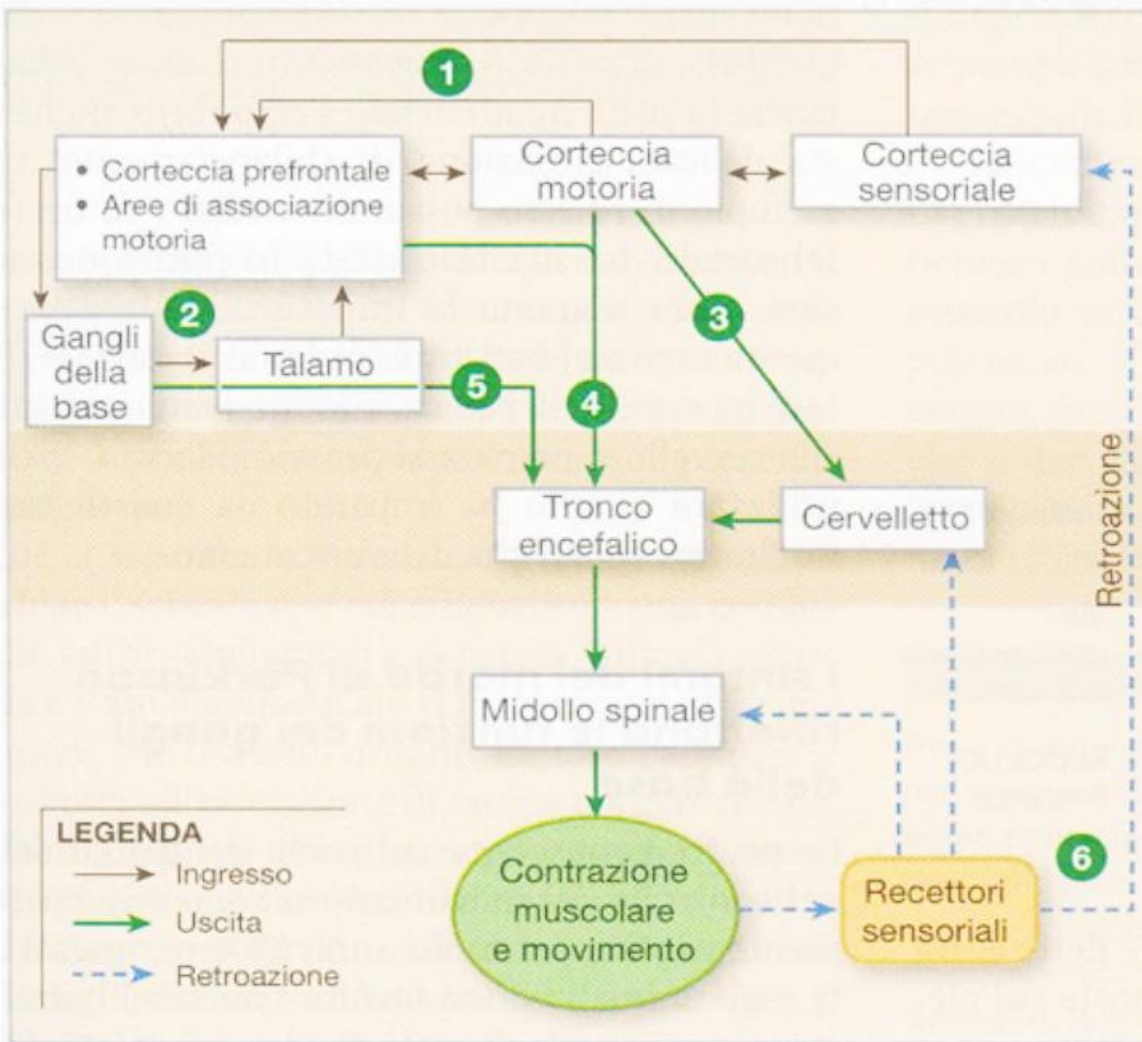


LE PATOLOGIE DEL PRIMO E SECONDO MOTONEURONE

IL SISTEMA NERVOSO MOTORIO

- SISTEMA PIRAMIDALE: catena bineuronica con **Primo motoneurone** corticale e **secondo motoneurone** tronco-midollare che raggiunge le fibre scheletriche. Effettore diretto dei comandi motori.
- SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE: Ha la funzione di trasmettere **programmi motori** ai motoneuroni inferiori e autocontrollare le attività motrici stesse. Comprende nuclei della base, nuclei specifici del talamo, nucleo rosso del mesencefalo, nucleo olivare inferiore bulbare.



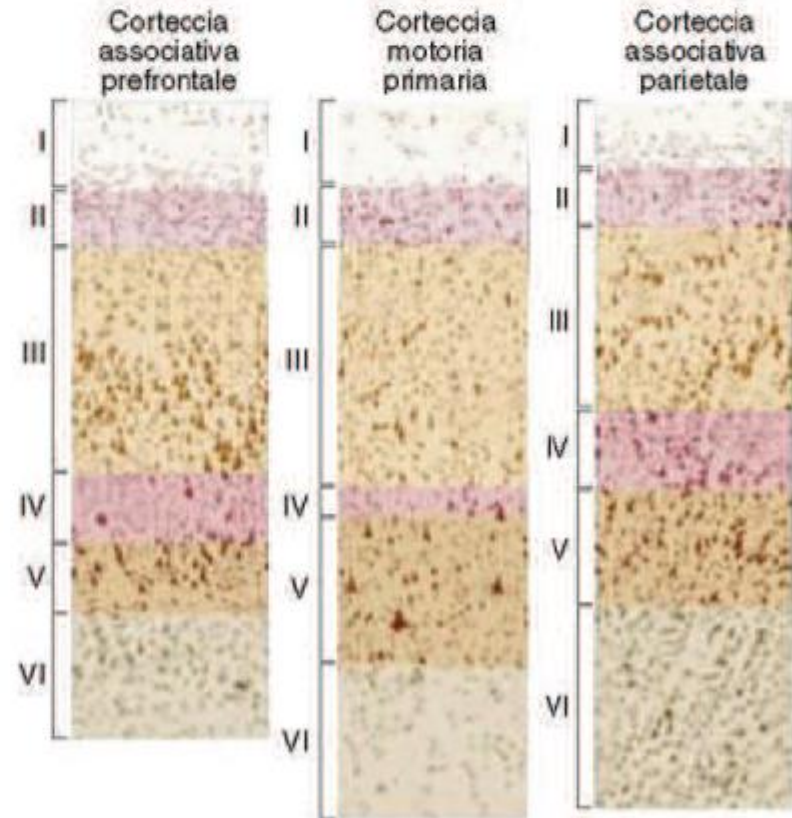
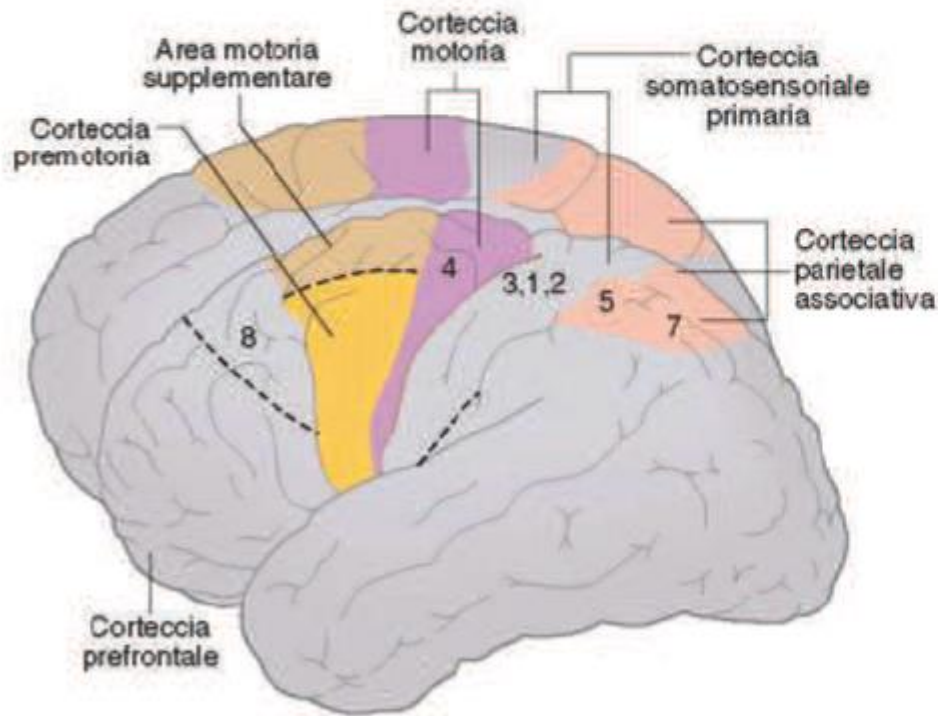


- 1 Informazione sensoriale in ingresso.
- 2 Programmazione e decisione.
- 3 Coordinazione e temporizzazione: informazioni verso e dal cervelletto.
- 4 Esecuzione: via corticospinale verso i motoneuroni.
- 5 Esecuzione: influenza extrapiramidale su postura equilibrio e locomozione.
- 6 Feedback sensoriale continuo.

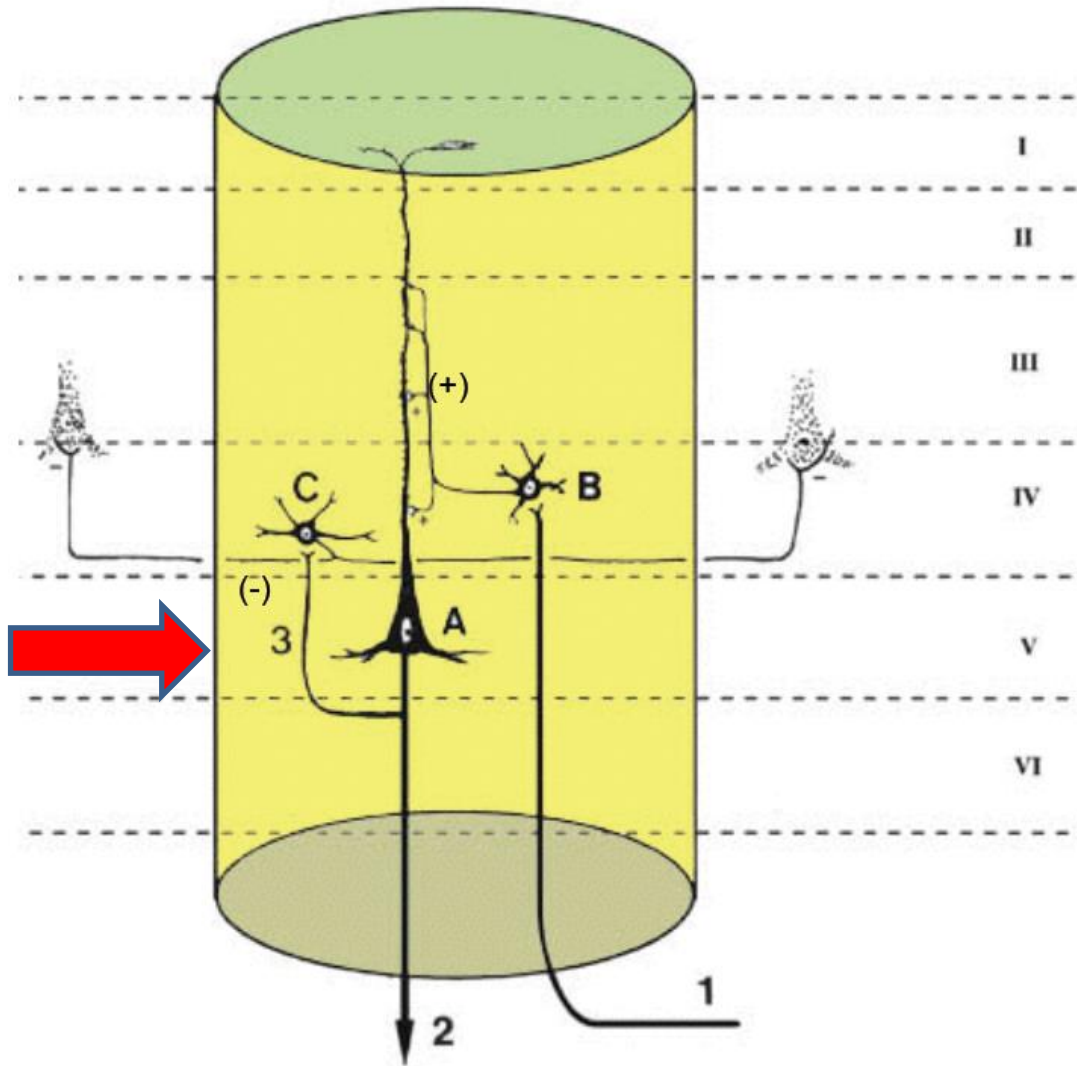
corteccia motoria primaria: neuroni piramidali di Betz (V strato) e assenza di neuroni tipici del IV strato, corteccia agranulare

corteccia premotoria (area 6): neuroni piramidali medi del V strato e pochi neuroni del IV strato, corteccia disgranulare

dai neuroni del V strato originano proiezioni spinali (via cortico-spinale)
i neuroni del IV strato ricevono afferenze sottocorticali



Organizzazione colonnare della neocorteccia

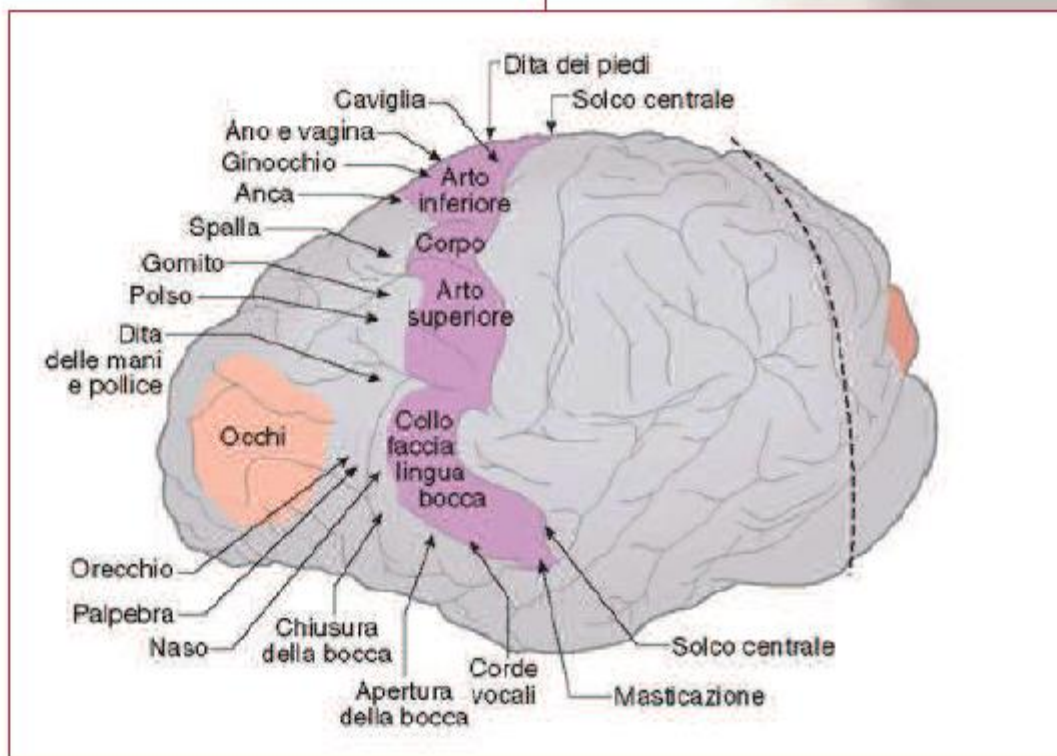
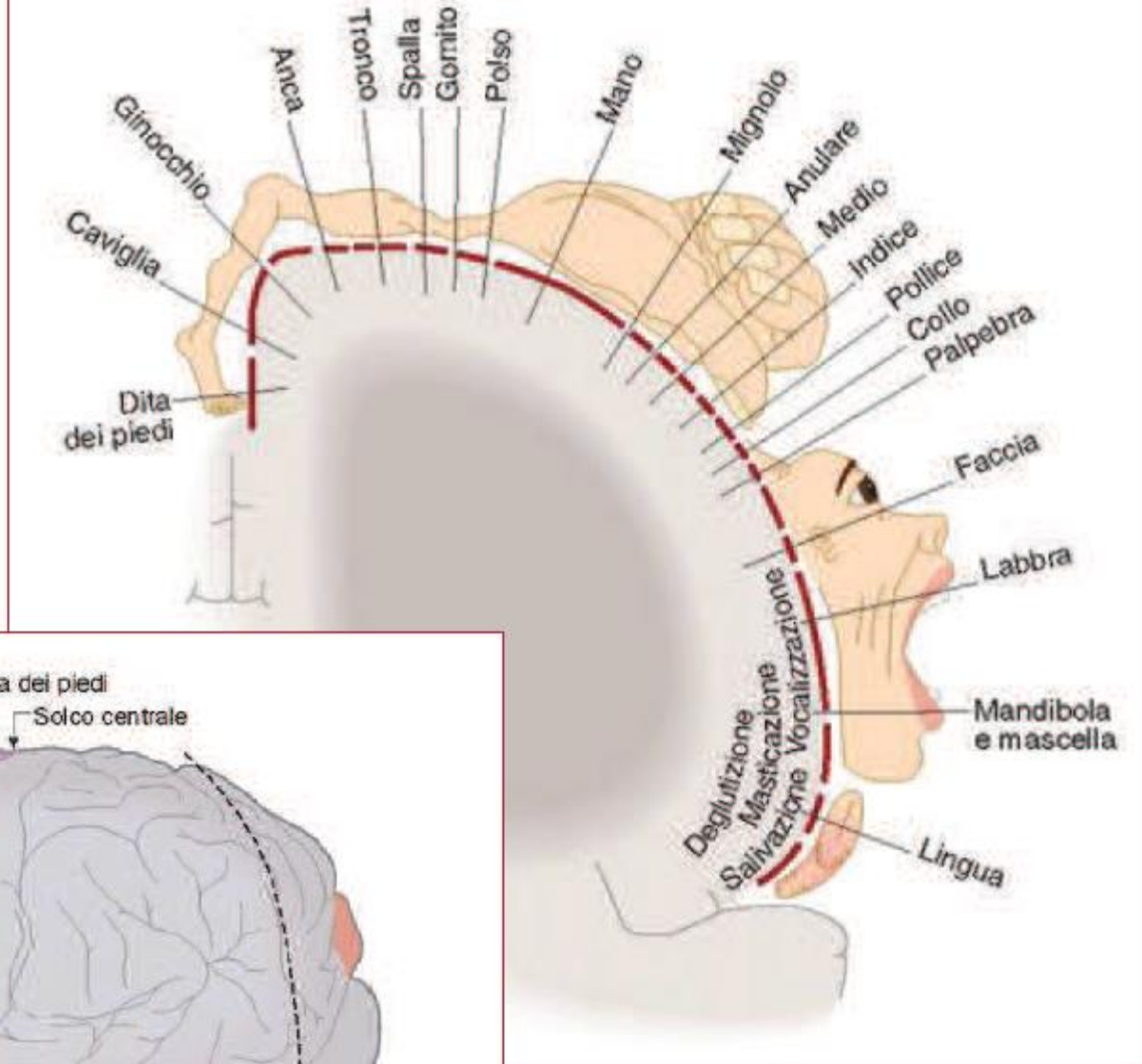


- A. neurone piramidale
- B. cellula eccitatoria
- C. cellula inibitoria
- 1. fibra afferente
- 2. fibra efferente
- 3. fibra corticotalamica

All'interno di una colonna i neuroni piramidali si eccitano reciprocamente determinando un'attivazione globale della colonna stessa.

Ogni colonna eccita debolmente le colonne limitrofe e inibisce quelle più distanti tramite interneuroni inibitori.

Rappresentazione Topografica della Corteccia Motoria Primaria



corteccia motoria primaria

elaborazione del programma motorio ed esecuzione

codificazione della forza

codificazione della direzione

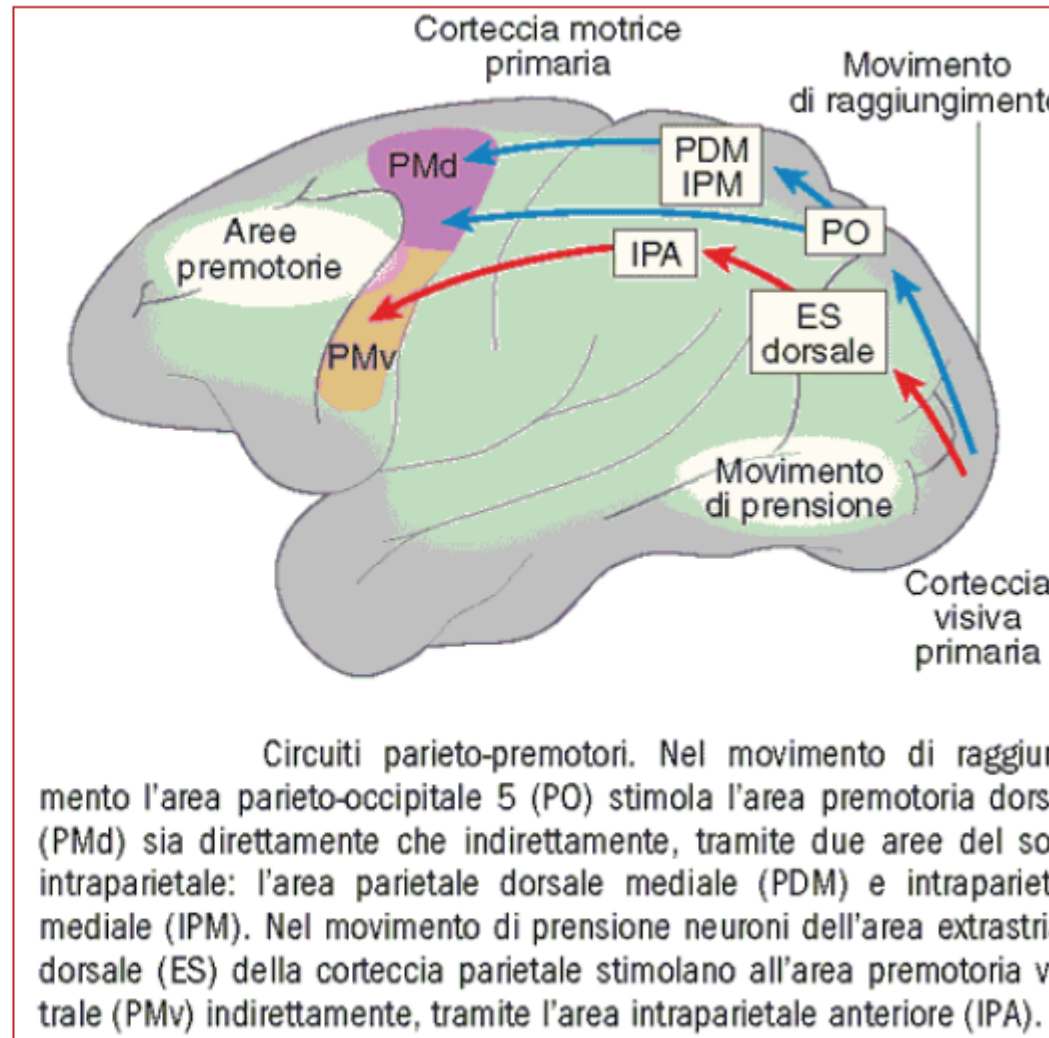
corteccia premotoria e motoria supplementare

partecipazione alla programmazione della direzione motoria, ma trasferimento delle informazioni alla corteccia motoria primaria

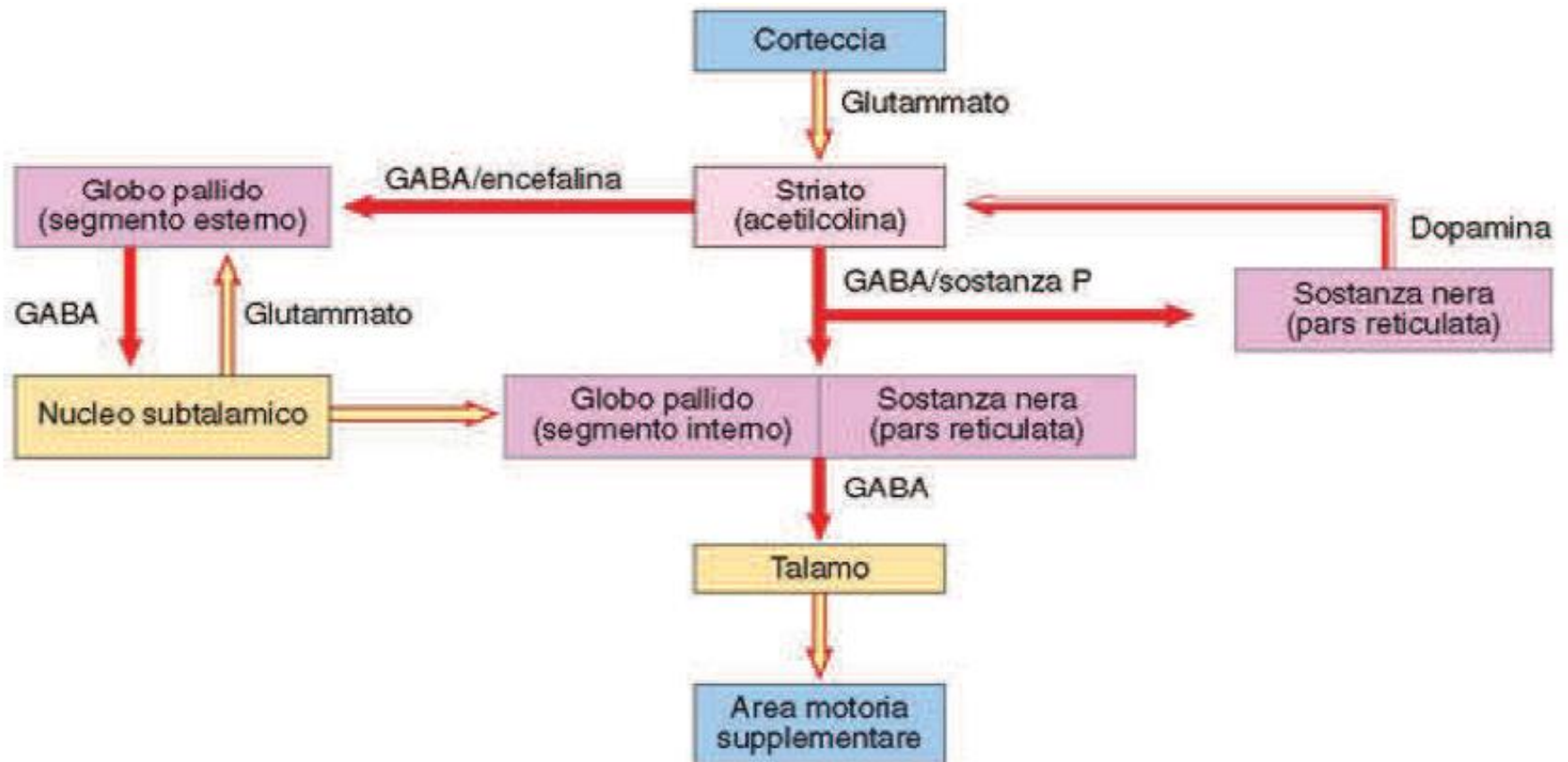
partecipazione a programma motorio specifico

programma mentale per la ripetizione del movimento

circuiti parieto-motori



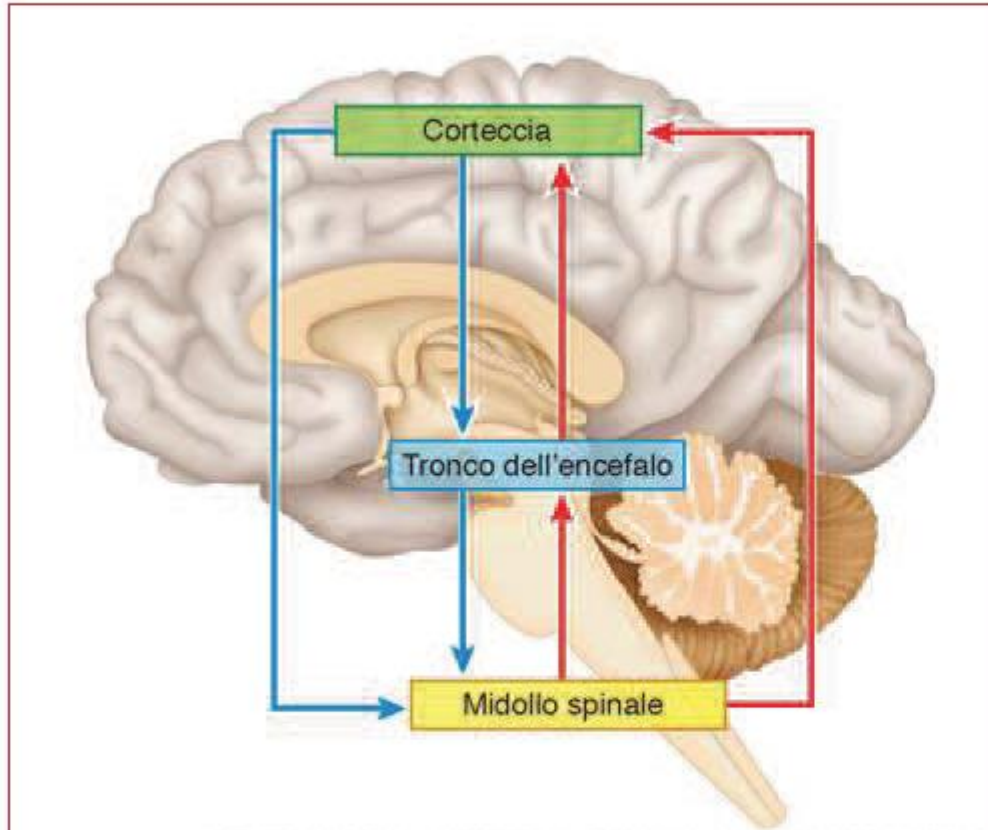
Il programma motorio è frutto di un network in cui intervengono diverse aree motorie e sensitive



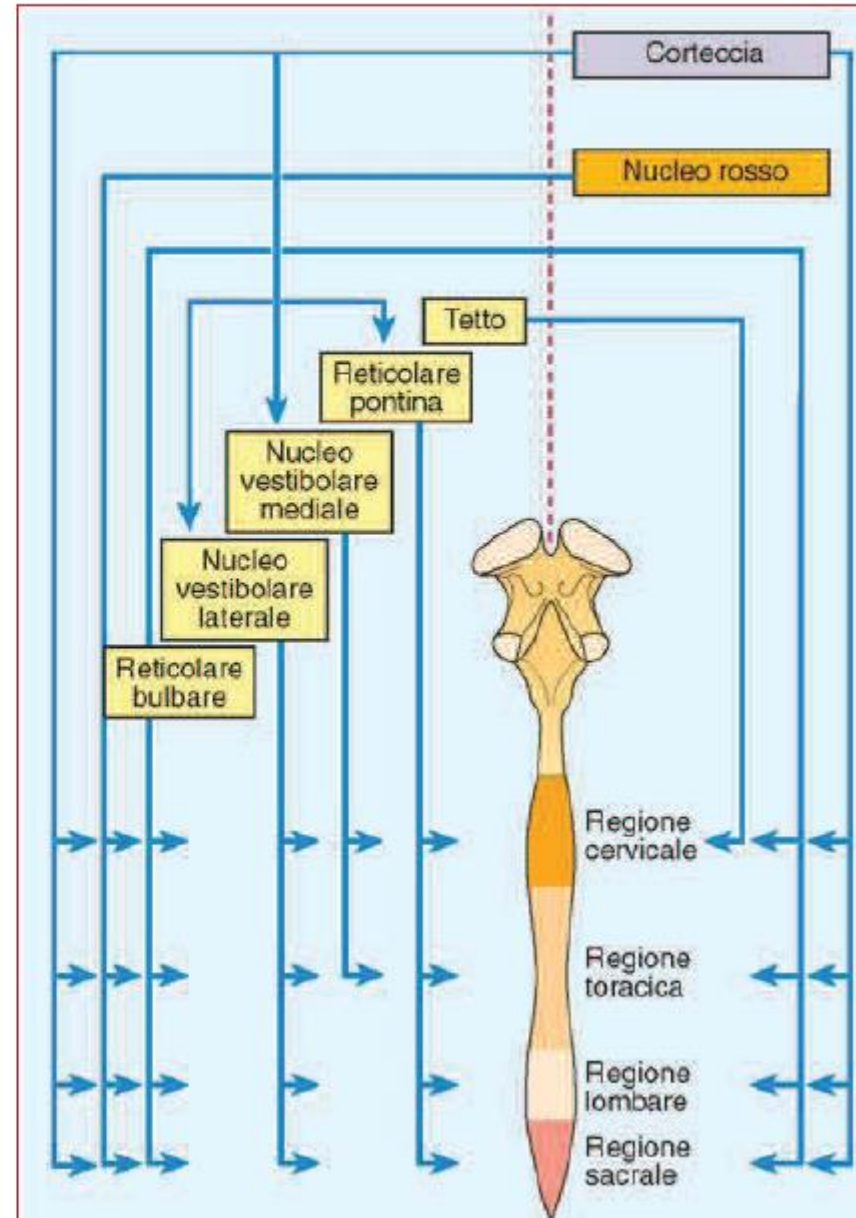
La programmazione del comando motorio avviene all'interno di un network in cui intervengono diversi mediatori eccitatori e inibitori

vie discendenti motorie

organizzazione gerarchica, in parallelo, ridondanza, vie di retroazione

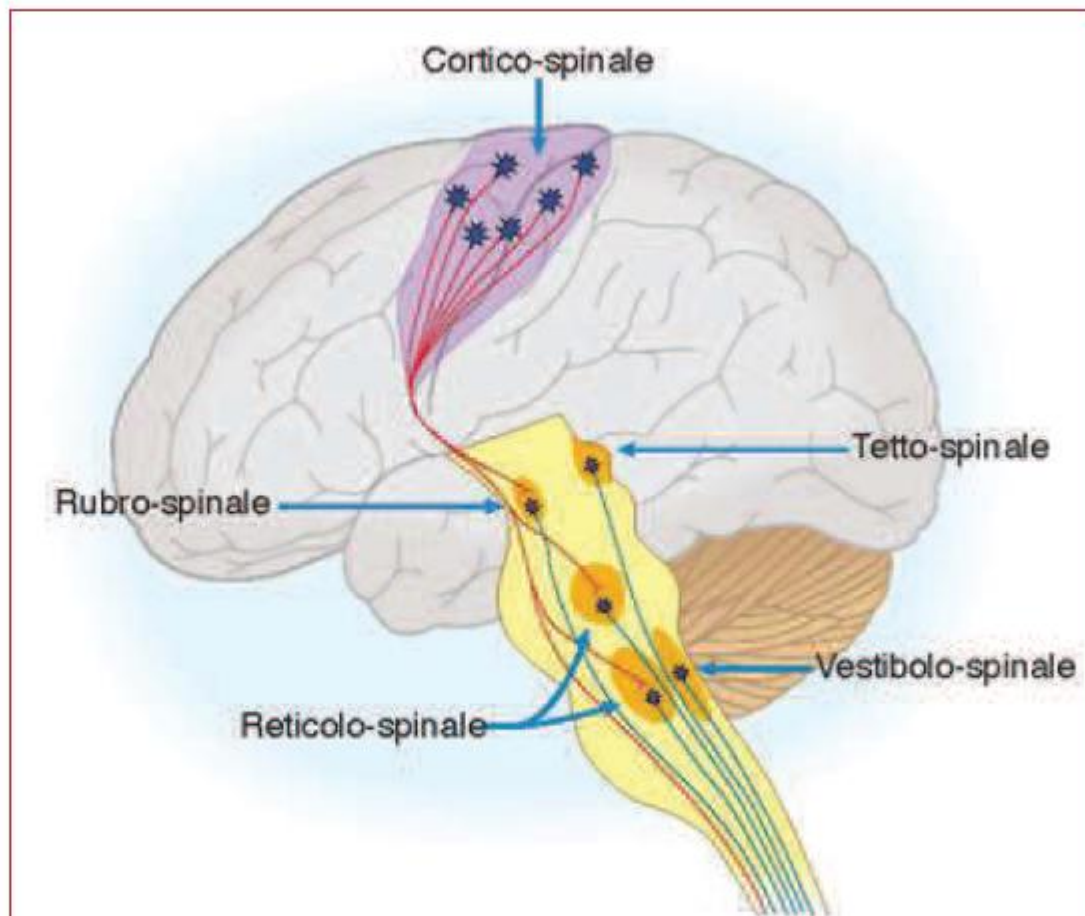


Organizzazione gerarchica delle vie discendenti e vie di retroazione. Le vie discendenti sono indicate in blu. Notare l'esistenza di vie parallele, dirette e indirette, che connettono la corteccia cerebrale con il midollo spinale. Le vie di retroazione sono indicate in rosso. Queste vie servono ad informare i centri gerarchicamente superiori sul livello funzionale dei centri inferiori.



vie discendenti dalla corteccia cerebrale: **via cortico-sottocorticale**

consente alla corteccia di coordinare le attività sottocorticali sinergiche ai comandi moto



Schema riassuntivo delle vie discendenti al midollo spinale che mediano effetti motori. Molti neuroni della corteccia cerebrale, inclusa la corteccia motoria primaria, proiettano direttamente al midollo spinale (fascio cortico-spinale o piramidale). I neuroni corticali proiettano anche ai nuclei motori del tronco dell'encefalo (via cortico-sottocorticale), che a loro volta proiettano al midollo spinale.

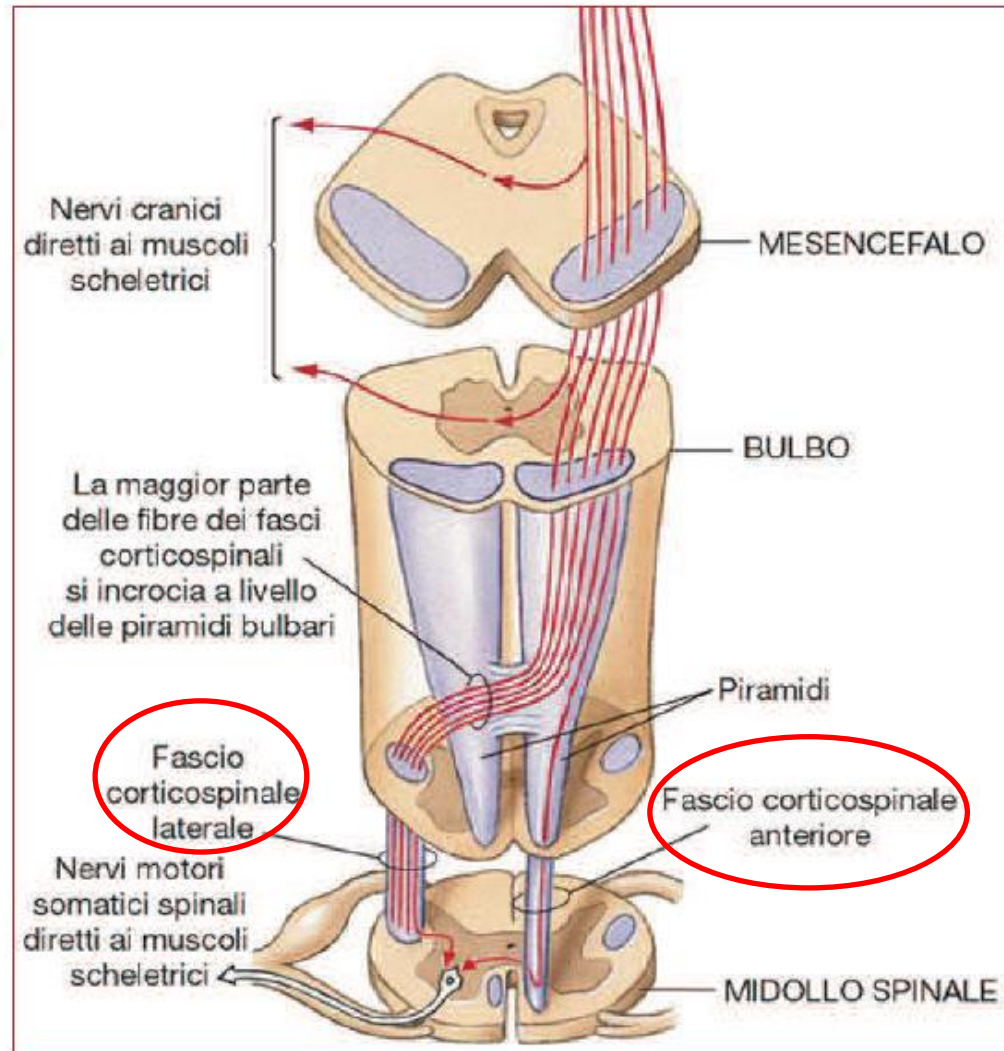
vie discendenti dalla corteccia cerebrale:
via cortico-spinale (piramidale)

movimento fine e volontario, massimo sviluppo nei primati
nell'uomo, ca. un milione di fibre per lato
30% corteccia motoria primaria (area 4),
30% area premotoria e motoria supplementare (area 6), 40% aree somestesiche (aree 1, 2, 3a, 3b)

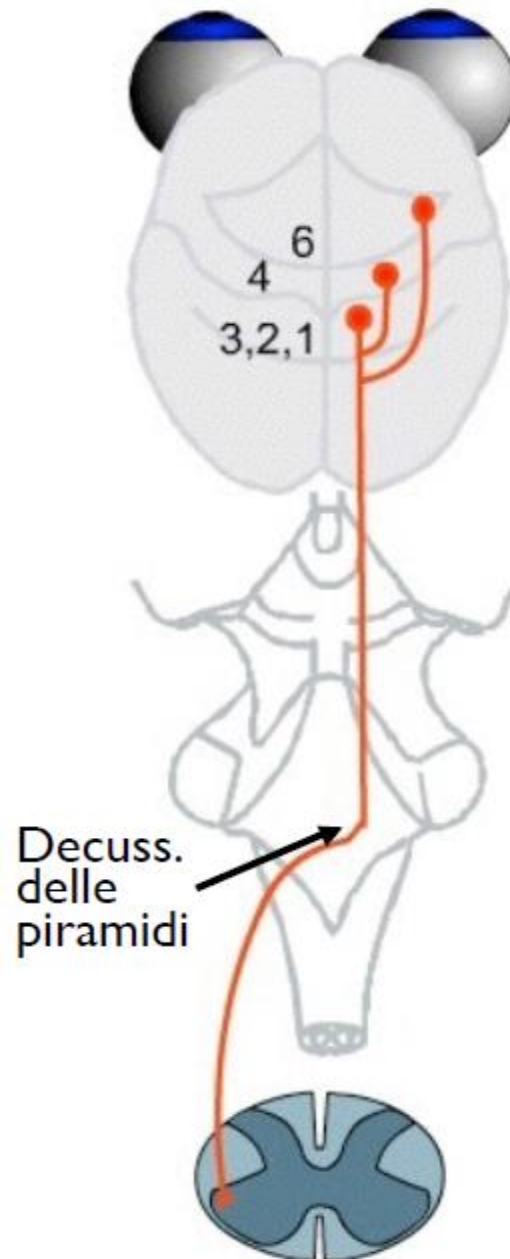
neuroni piramidali giganti (di Betz, area 4) e neuroni piramidali delle altre aree
fibre veloci mieliniche (2/3%), fibre lente mieliniche e non (più del 90%)
organizzazione somatotopica

piramidi bulbari

via laterale crociata (ca. 80%)
via ventrale diretta



Cortico-spinale dorsolaterale (crociato)



Possiede il 70-90% delle fibre, che originano:

1/3 dalla corteccia premotoria

1/3 dalla corteccia motoria primaria

1/3 dalla corteccia somatosensoriale.

Si incrocia alla decussazione delle piramidi (bulbo).

Proietta al corno ventro laterale e si connette ai motoneuroni dei **muscoli distali**.

Permette ad es. i movimenti indipendenti e fini delle dita.

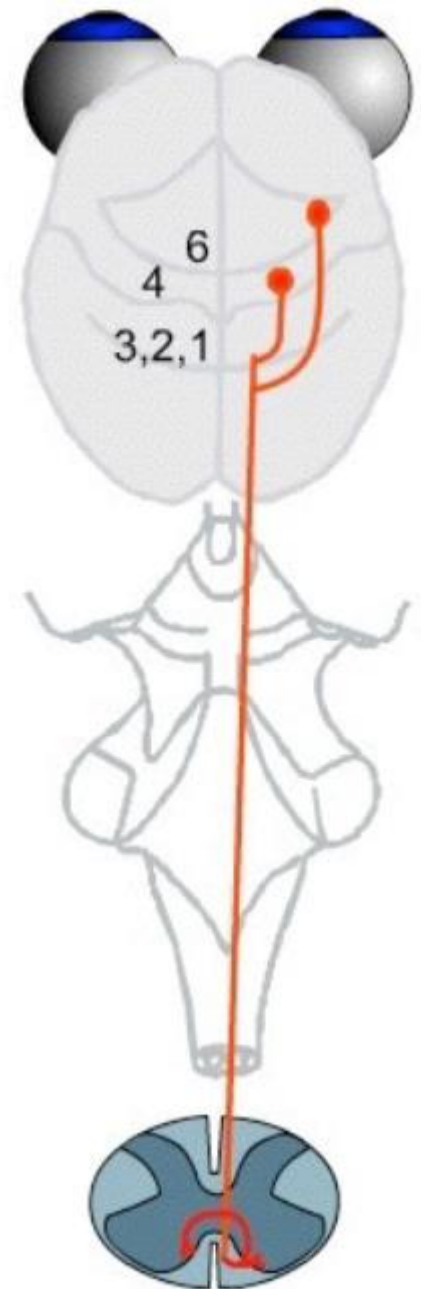
Non è completamente sviluppato alla nascita.

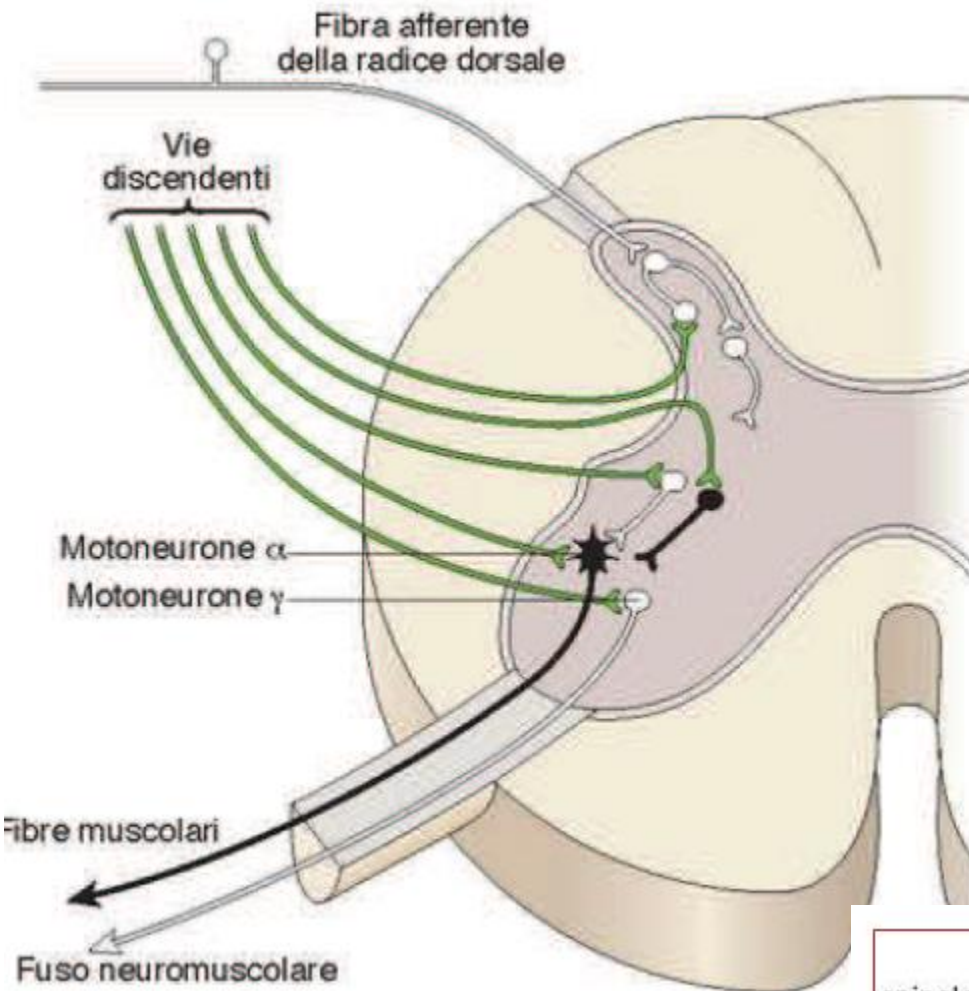
È massimamente sviluppato nei primati.

Cortico-spinale ventromediale (diretto)

Non incrocia fino al
midollo spinale.

Qui si formano
connessioni bilaterali e
con motoneuroni dei
muscoli assiali/prossimali,
usati principalmente per
la postura.

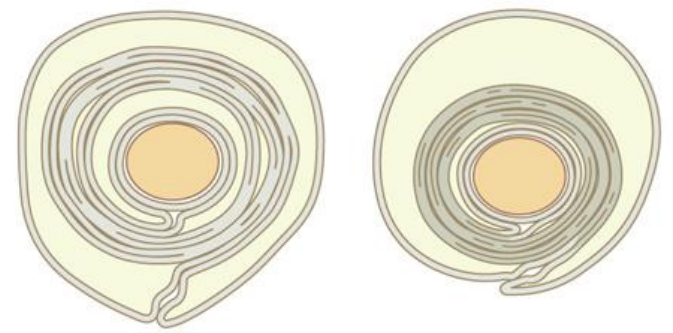
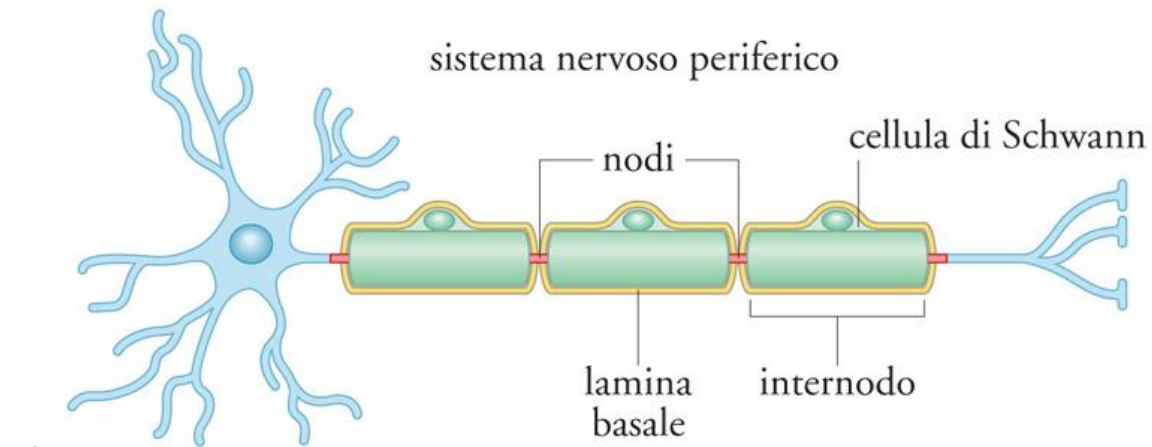
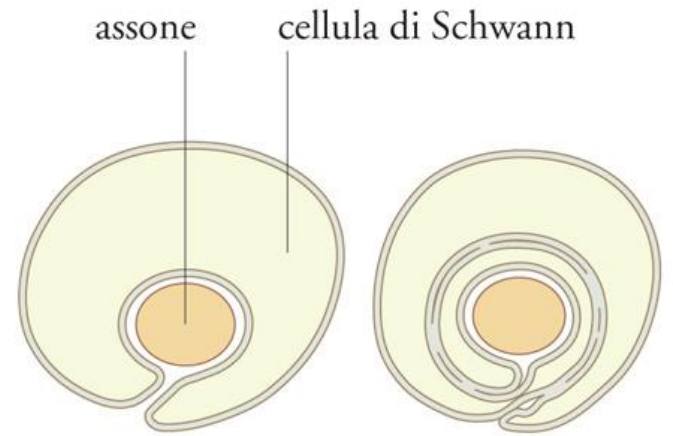
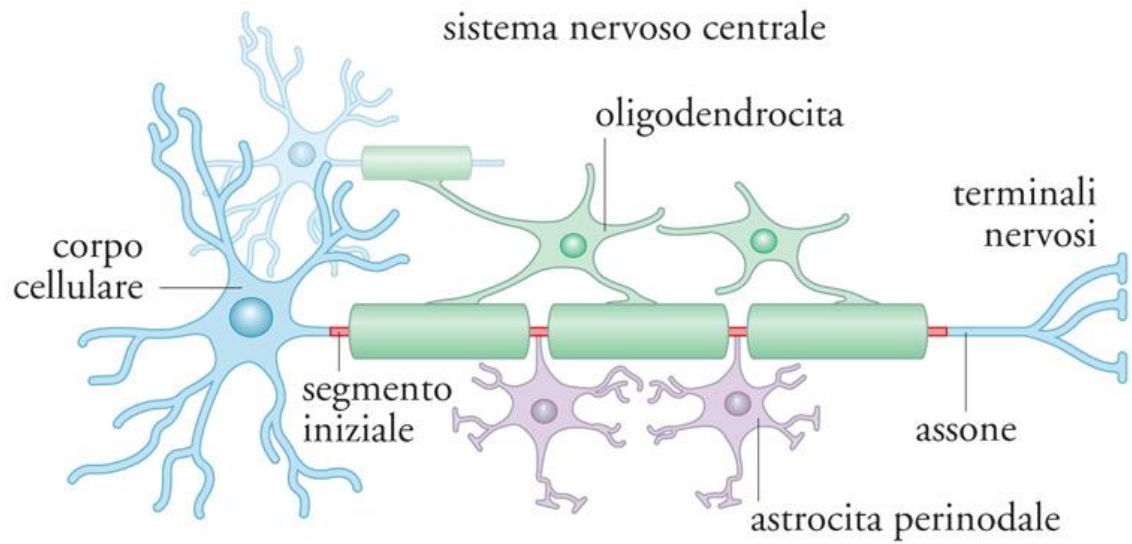




Giunto al metamero di destinazione, il primo motoneurone trasmette l'impulso al secondo, che diventa l'effettore diretto del comando motorio.

Questa via diretta bineuronale è controllata e integrata da afferenze propriocettive e dall'azione di interneuroni (agendo ad esempio sui muscoli antagonisti degli effettori).

Illustrazione schematica delle connessioni neurali a livello spinale. Le informazioni in ingresso provengono dalle fibre della radice dorsale, che portano informazioni dalla periferia e dalle fibre discendenti dai centri superiori. Le vie in uscita sono costituite da assoni dei motoneuroni α , che si portano alle fibre muscolari, e dei motoneuroni γ , che si portano ai fusi neuromuscolari. Solo poche fibre della radice dorsale e delle vie discendenti si mettono direttamente in contatto con i motoneuroni α . Tutte le altre fibre afferenti si connettono ai circuiti intraspinali, costituiti da interneuroni eccitatori (in bianco) ed inibitori (in nero), che controllano l'eccitabilità dei motoneuroni spinali.

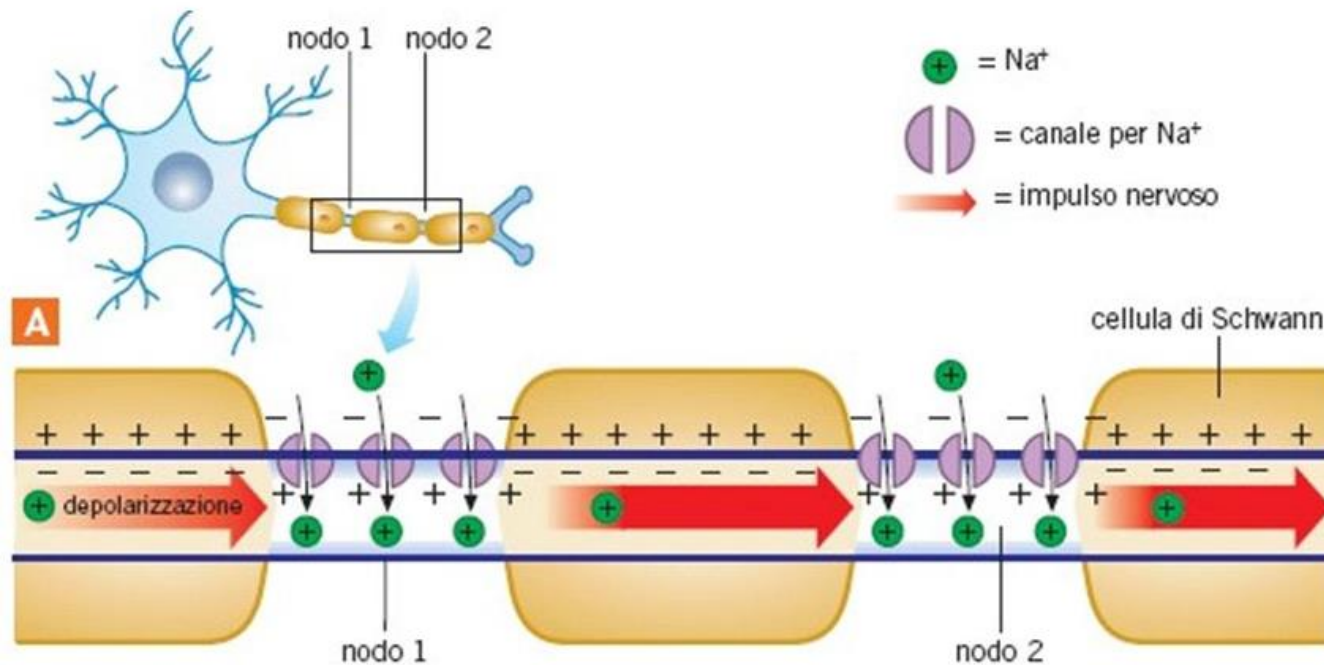


A

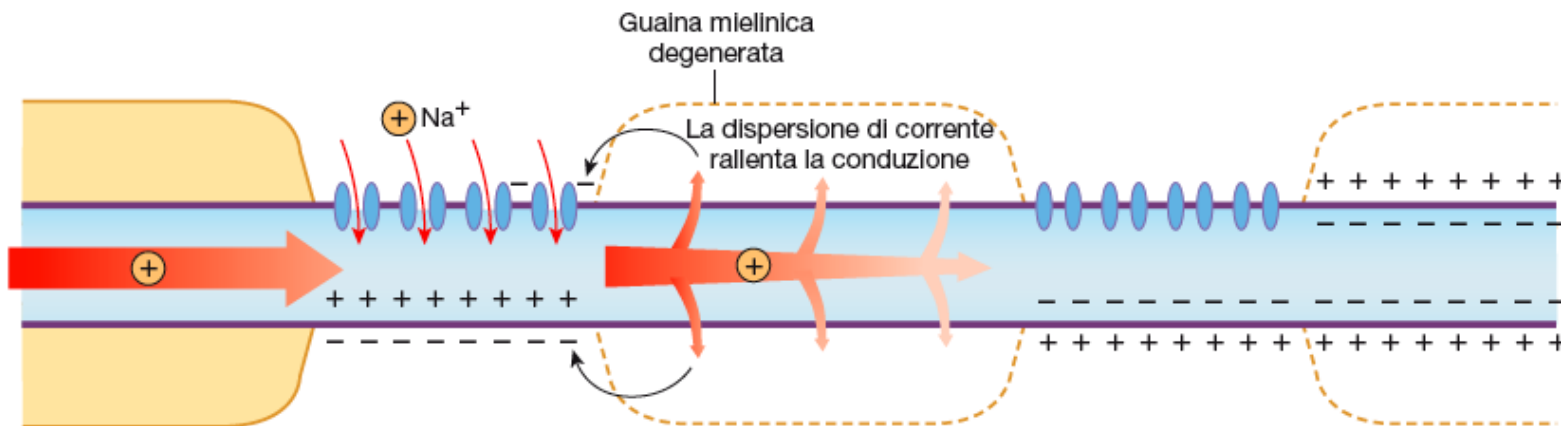
B

<i>Tipo di fibra</i>	<i>Funzione</i>	<i>Diametro micron</i>	<i>Velocità conduz. m/ sec</i>
A α	Propriocezione, moto	12-30	70-120
β	Tatto, pressione	5-12	30-70
γ	Motrici (fusi m.)	3-6	15-30
δ	Dolore, temperatura	2-5	12-30
B	Pregangliari Sist. autonomo	0.5-2	3-15
C	Dolore	0.4-1.2	0.5-2

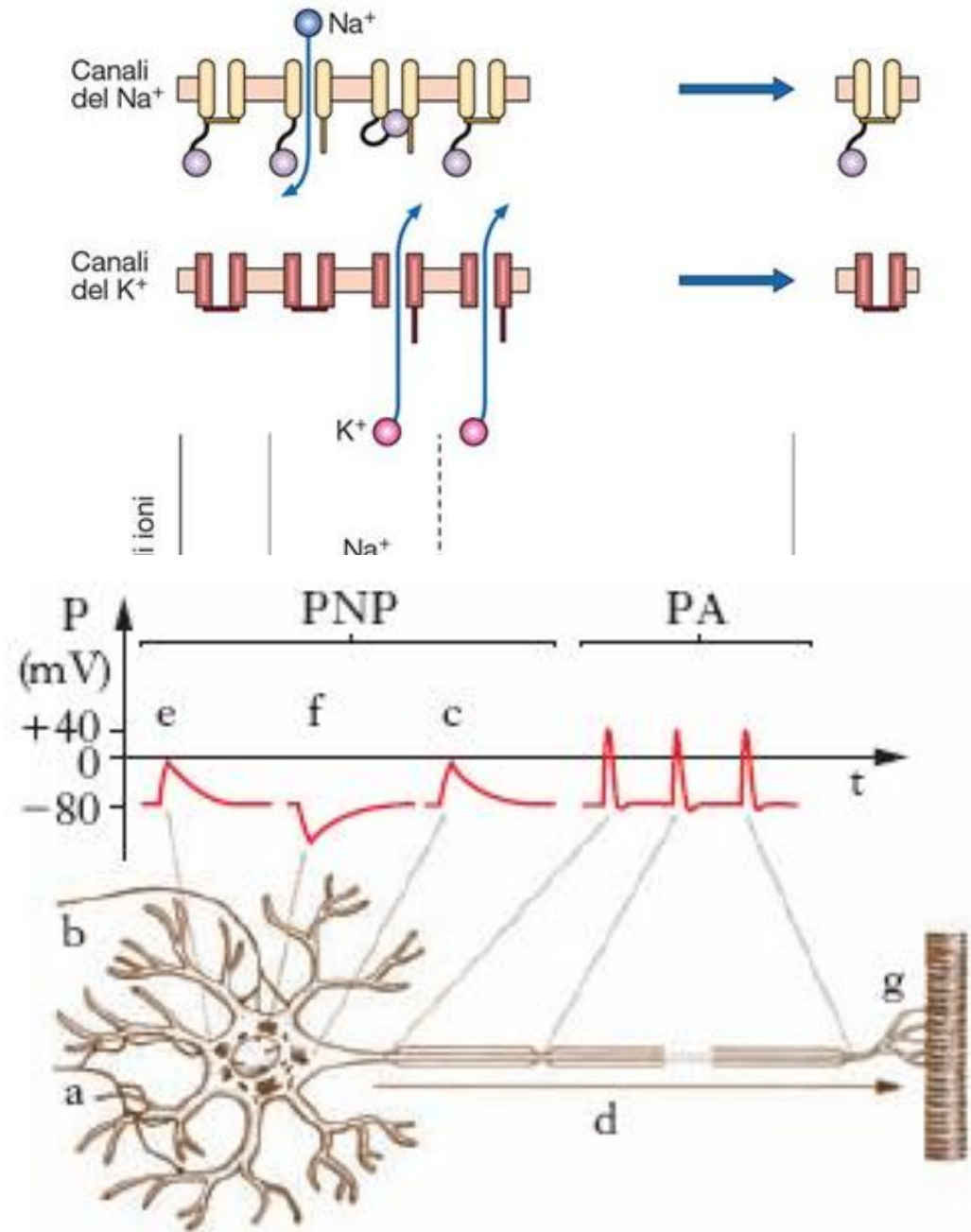
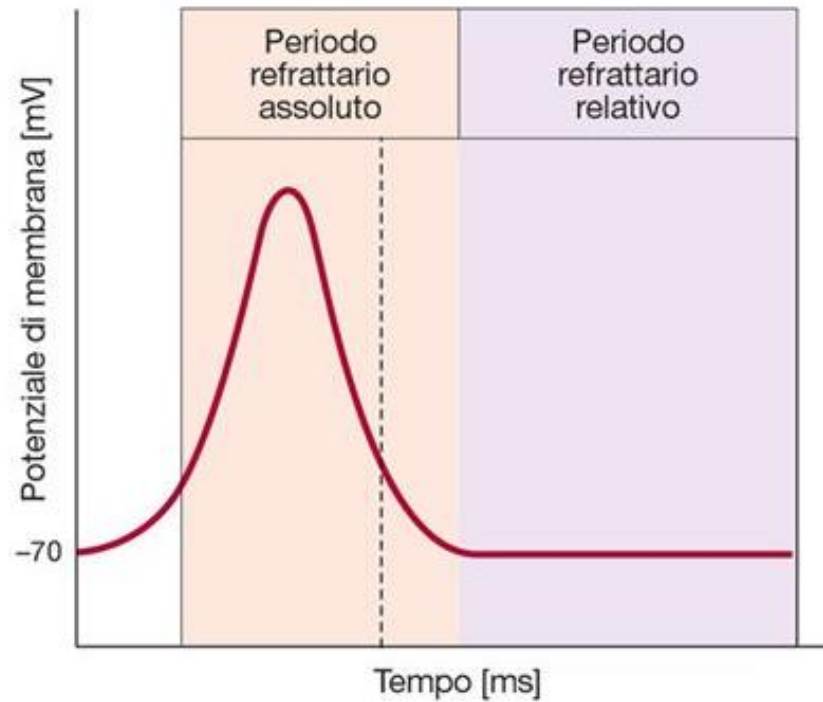
Il **motoneurone alfa** innerva direttamente il muscolo portando il comando motorio. Le **fibre gamma** innervano le regioni polari, contrattili, dei fusi neuromuscolari → funzione di mantenimento della sensibilità del fuso neuromuscolare mantenendone lo stato di tensione.



Lungo gli assoni dotati di guaina mielinica la **conduzione** dell'impulso è **saltatoria**.



(b) Nelle patologie demielinizzanti la conduzione rallenta, a causa della dispersione di corrente attraverso i tratti di membrana che non sono più isolati dalla mielina.



La generazione tramite gradienti ionici del potenziale d'azione è un processo più lento. Nelle porzioni «isolate» dal manicotto mielinico il potenziale d'azione viaggia velocemente seguendo il gradiente elettrico, fino a giungere all'internodo successivo

La velocità di conduzione delle fibre mieliniche e amieliniche a confronto

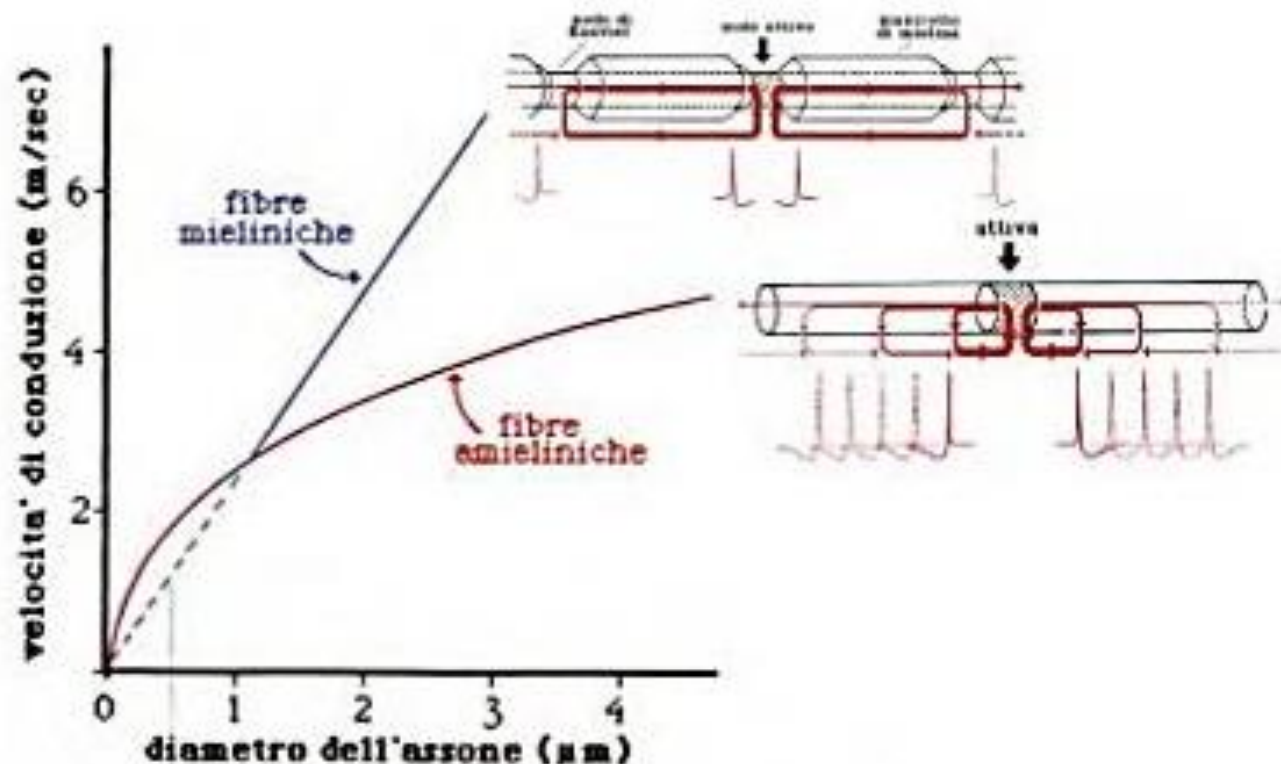
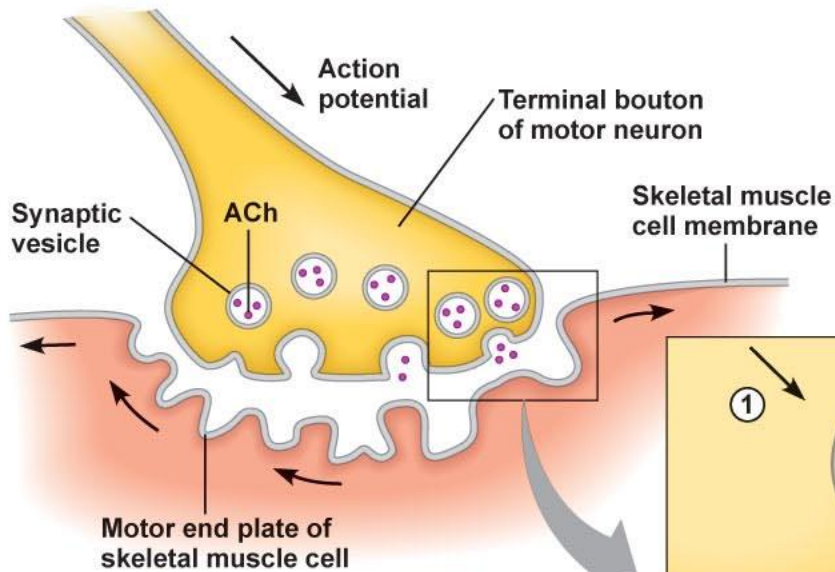


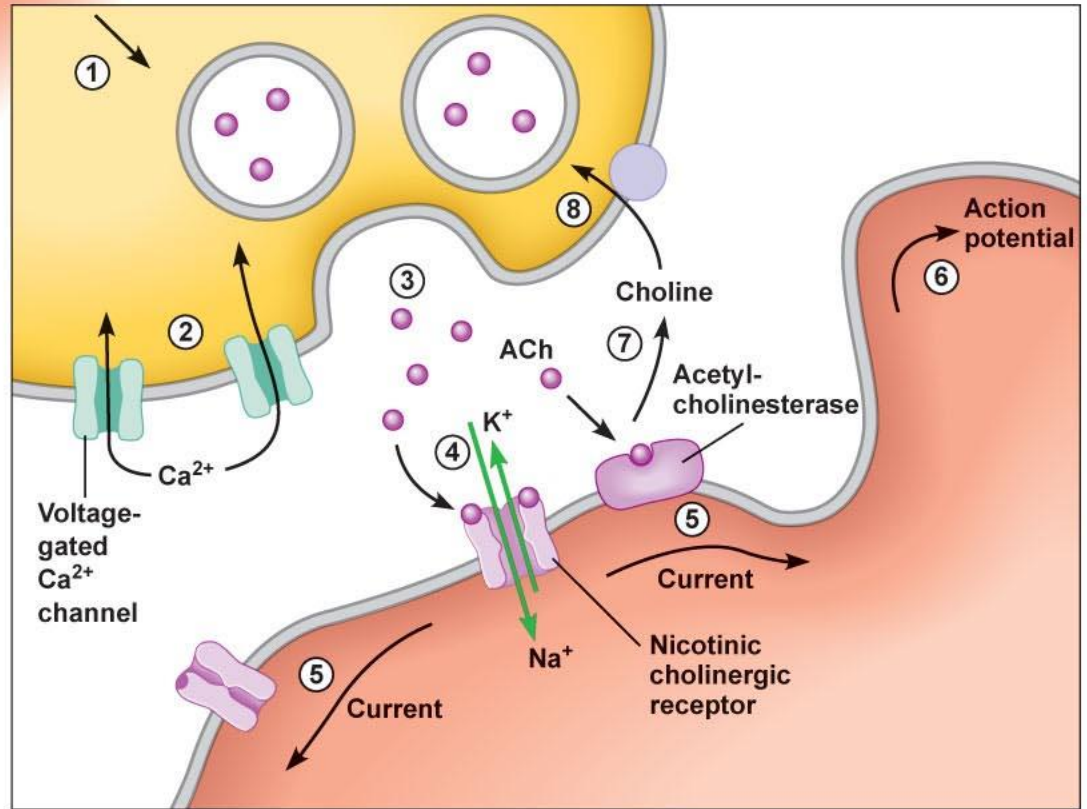
Fig. 7.9 - Il grafico illustra la diversa dipendenza della velocità di conduzione dal diametro nelle fibre amieliniche (ove è proporzionale alla radice quadrata del diametro) e nelle fibre mieliniche (ove è semplicemente proporzionale al diametro). La porzione tratteggiata della retta indica l'ambito in cui le fibre mieliniche, se esistessero, avrebbero, a parità di diametro, una velocità di conduzione minore di quella delle fibre amieliniche.

Bottoe Sinaptico

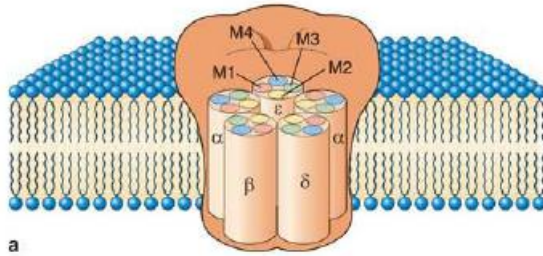


(a)

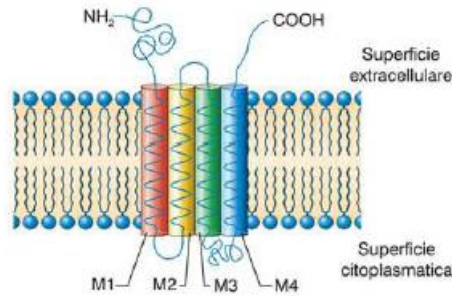
Depolarizzazione
 elemento presinaptico →
 liberazione
neurotrasmettitore →
 legame con recettori
 specifici della membrana
 postsinaptica →
 modificazione potenziale
 di membrana.



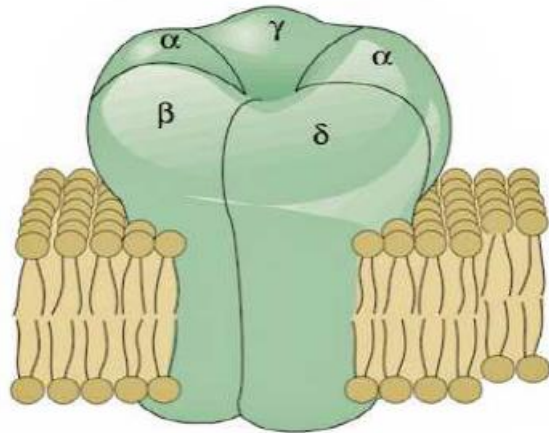
(b)



a



b



Recettori muscolari dell'Ach

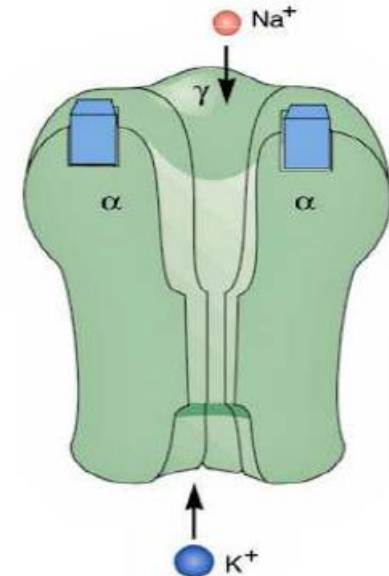
Ionotropici (nicotinici): formati da 5 subunità (2 α , β , γ e δ). Hanno bassa selettività ionica. Permeabili a Na^+ e K^+ , non a ioni caricati negativamente.

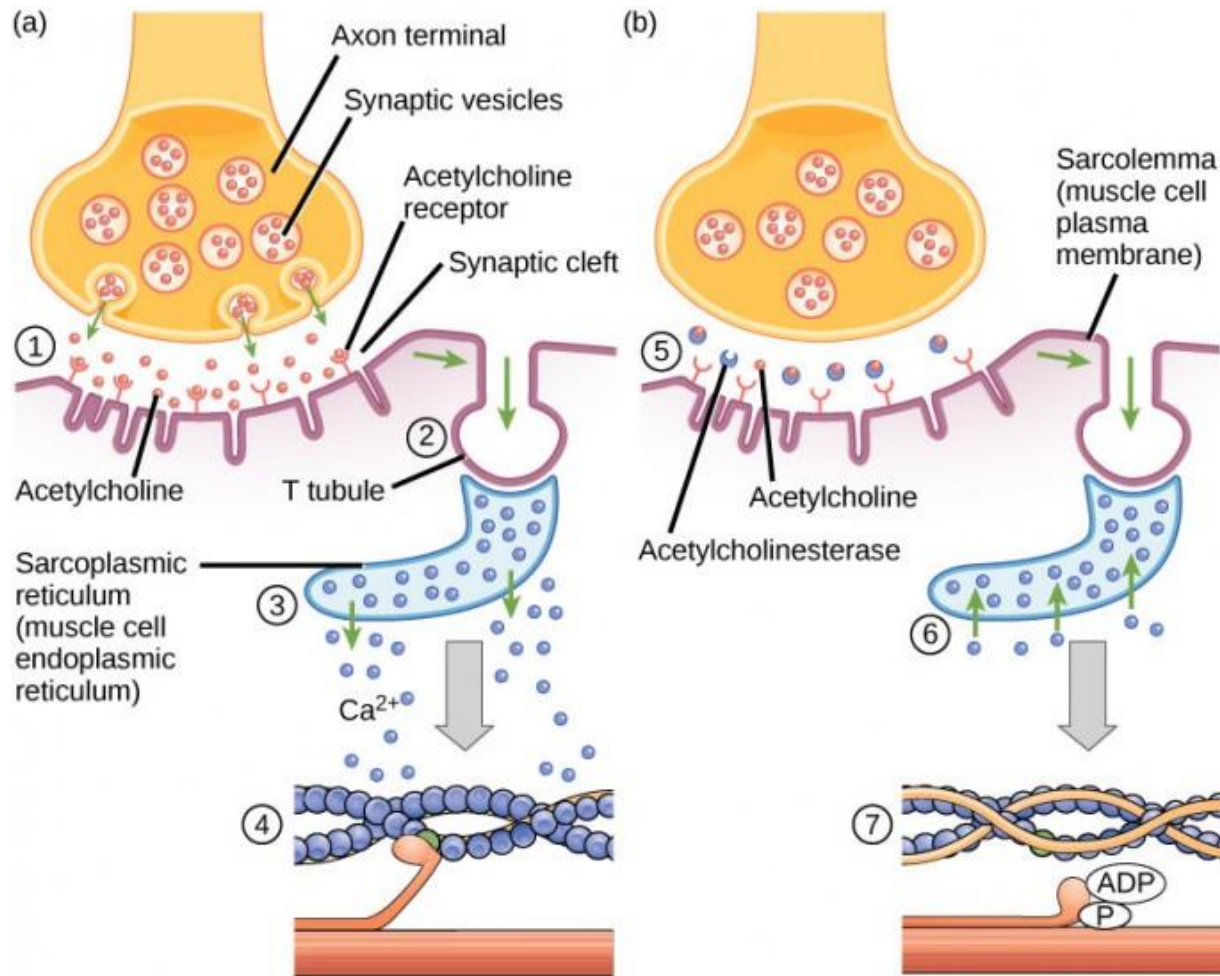
Inattivati da **curaro** e **α -bungarotossina**.

Nessuna molecola di ACh legata:
canale chiuso



2 molecole di ACh legate:
canale aperto

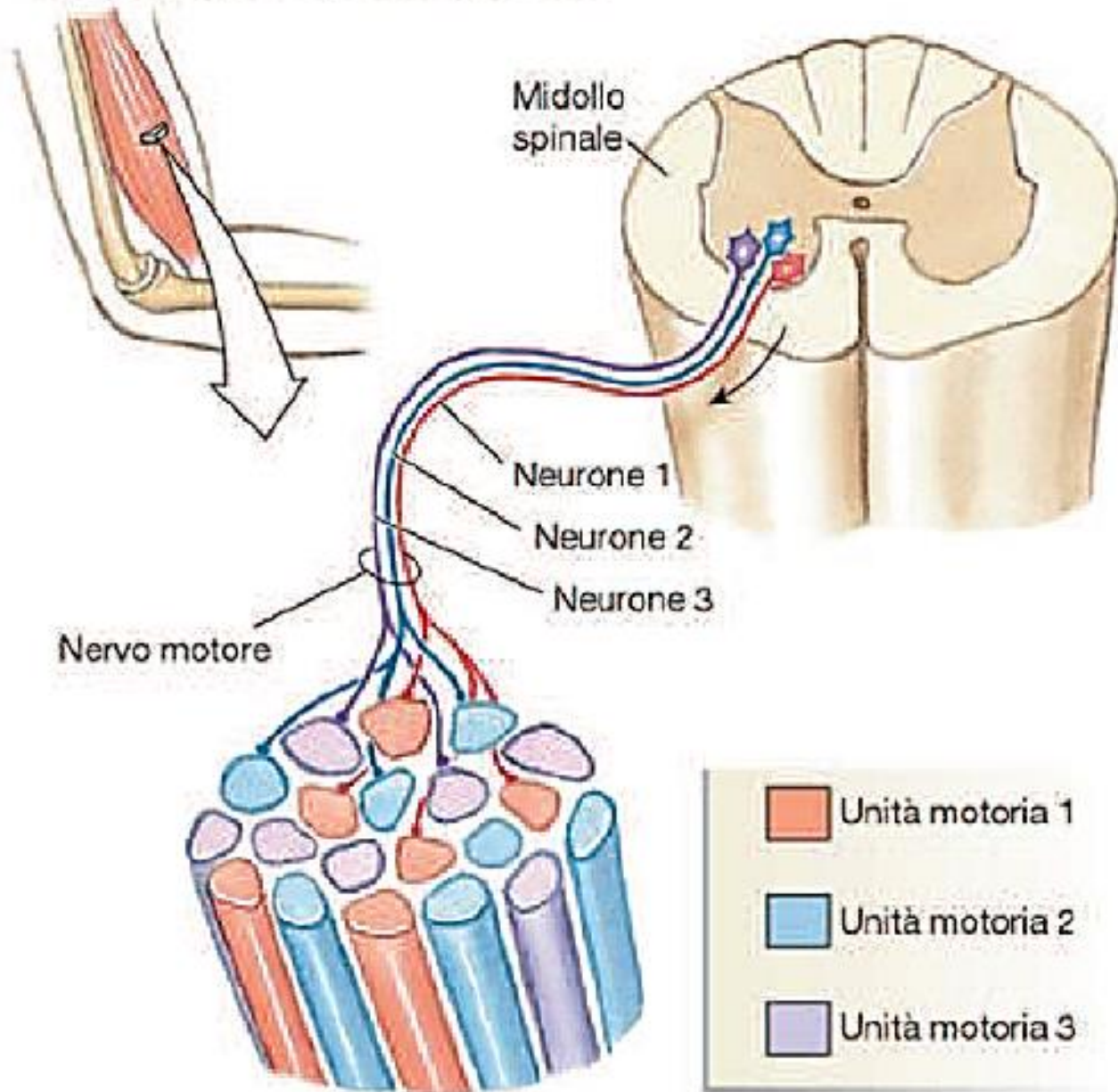




A livello della placca neuromuscolare, il legame dell'ach con il suo recettore causa depolarizzazione della membrana post sinaptica e liberazione del Ca^{++} presente nel reticolo sarcoplasmatico, che a sua volta permette l'accoppiamento tra actina e miosina



Un dato muscolo può contenere molte unità motorie, ciascuna composta da un tipo diverso di fibre



<p>LESIONE 1° MOTONEURONE</p>	<p>LESIONE 2° MOTONEURONE</p>
<p>Colpisce gruppi muscolari</p>	<p>Possono essere colpiti i singoli muscoli</p>
<p>SPASTICITA' MUSCOLARE</p>	<p>IPOTONIA MUSCOLARE</p>
<p>ROT+++ e BABINSKI+</p>	<p>ROT deboli o assenti</p>
<p>Assenti Fascicolazioni</p>	<p>Fascicolazioni Presenti</p>
<p>Atrofia Modesta dovuta a disuso</p>	<p>Marcata Atrofia (fino al 70-80% del volume muscolare totale)</p>
<p>Assenza di Patologia significativa all'ENMG</p>	<p>Potenziali Motori di ampiezza ridotta, potenziali di denervazioni presenti all'ENMG, velocità di conduzione motoria spesso alterata</p>



EMG steps \ Lesion	Normal	Neurogenic Lesion		Myogenic Lesion		
		Motoneuron 2°MN	CNS 1°MN	Myopathy	Myotonia	Polymyositis
1 Insertional activity	Normal 	Increased 	Normal 	Normal 	Myotonic discharge 	Increased
2 Spontaneous activity		Fibrillation Positive wave 			Myotonic discharge 	Fibrillation Positive wave
3 Monitor unit potential	0.5-1.0 mV 5-10 ms	Large unit Limited recruitment 	Normal 	Small unit Early recruitment 	Myotonic discharge 	Small unit Early recruitment
4 Interference pattern	Full 	Reduced Fast firing rate 	Reduced Slow firing rate 	Full amplitude Low 	Full amplitude Low 	Full amplitude Low

LESIONE PRIMO MOTONEURONE

Si distinguono, in genere, due categorie di segni e sintomi:

1. Segni Negativi: es. debolezza e perdita di destrezza
2. Segni Positivi: iperattività muscolare, spasticità, *clono*, *aumento dei ROT*, *il fenomeno del coltello a serramanico*



FISIOPATOLOGIA

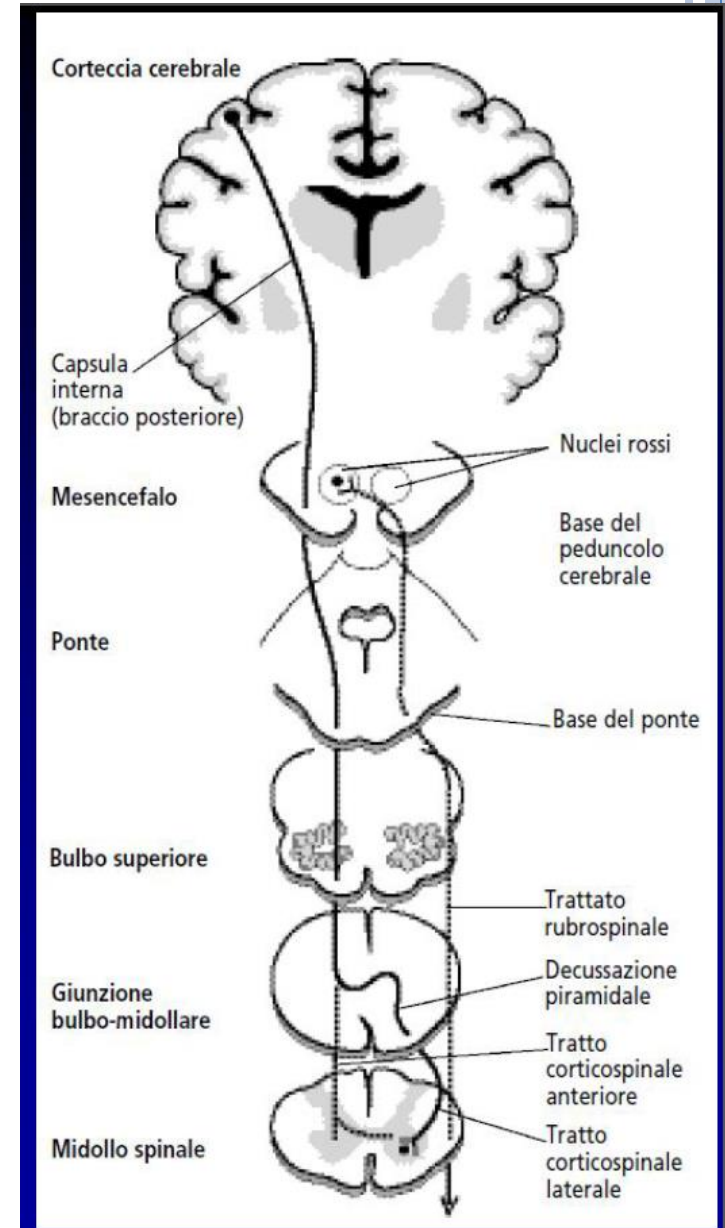
Danno a motoneuroni corticali superiori
(1° Motoneurone)

→ **riduzione degli input eccitatori** al
2° motoneurone → **IPOSTENIA** e deficit
del controllo muscolare

→ La diminuzione degli input interferisce
con il numero di unità motorie reclutate →
deficit del controllo muscolare e ipostenia

→ Perdita di **input inibitori** discendenti
(reticolospinale)

→ aumento di eccitabilità di gamma e alfa
motoneuroni → **SPASTICITA'** →
contratture dolore sublussazioni.



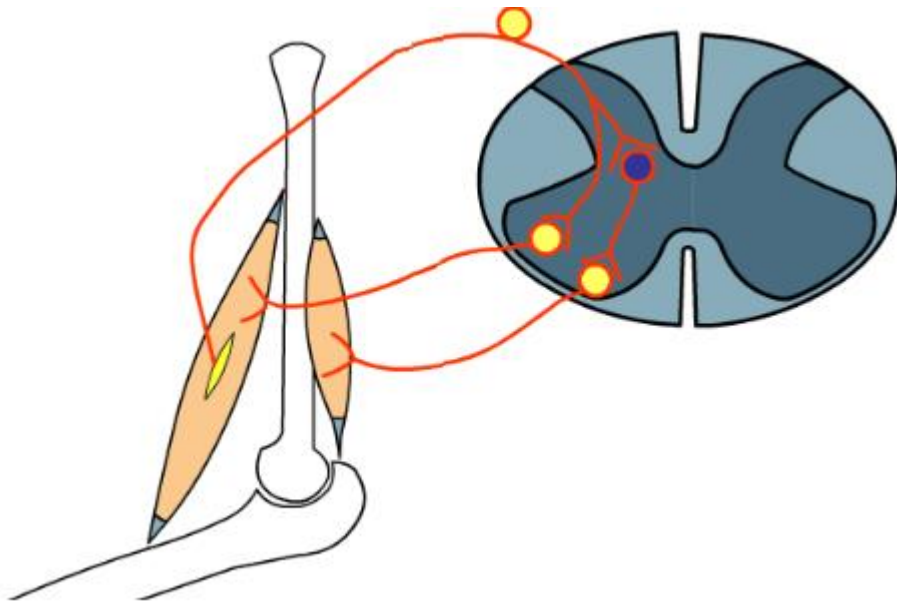
1) SPASTICITÀ

La spasticità è una forma di ipertonìa dovuta **all'ipereccitabilità del riflesso tonico da stiramento** e ad un abbassamento della sua soglia.

- **E' mediata da afferenze sensitive Ia** (sensibili allo stiramento del fuso), che attivano circuiti spinali mono e poli-sinaptici provocando la contrazione muscolare
- **E' velocità-dipendente**
- **E' dinamica**: nella definizione classica di “spasticità”, se dopo lo stretch si interrompe il movimento e si mantiene la posizione di allungamento, allora il muscolo smette di contrarsi.
- **E' lunghezza-dipendente**: l'eccitabilità del RTS dipende dalla lunghezza del muscolo da cui si fa partire l'allungamento.



Riflesso da stiramento (**riflesso miotatico**)



è scatenato dallo **stiramento del muscolo** e ha la funzione di mantenere la lunghezza del muscolo costante.

- 1) Quando il muscolo si allunga, sia le fibre extra che intrafusali vengono stirate
- 2) Attivazione delle fibre nervose sensitive afferenti la
- 3) attivazione motoneuroni alfa.
- 4) **il muscolo si contrae** e la sua lunghezza diminuisce

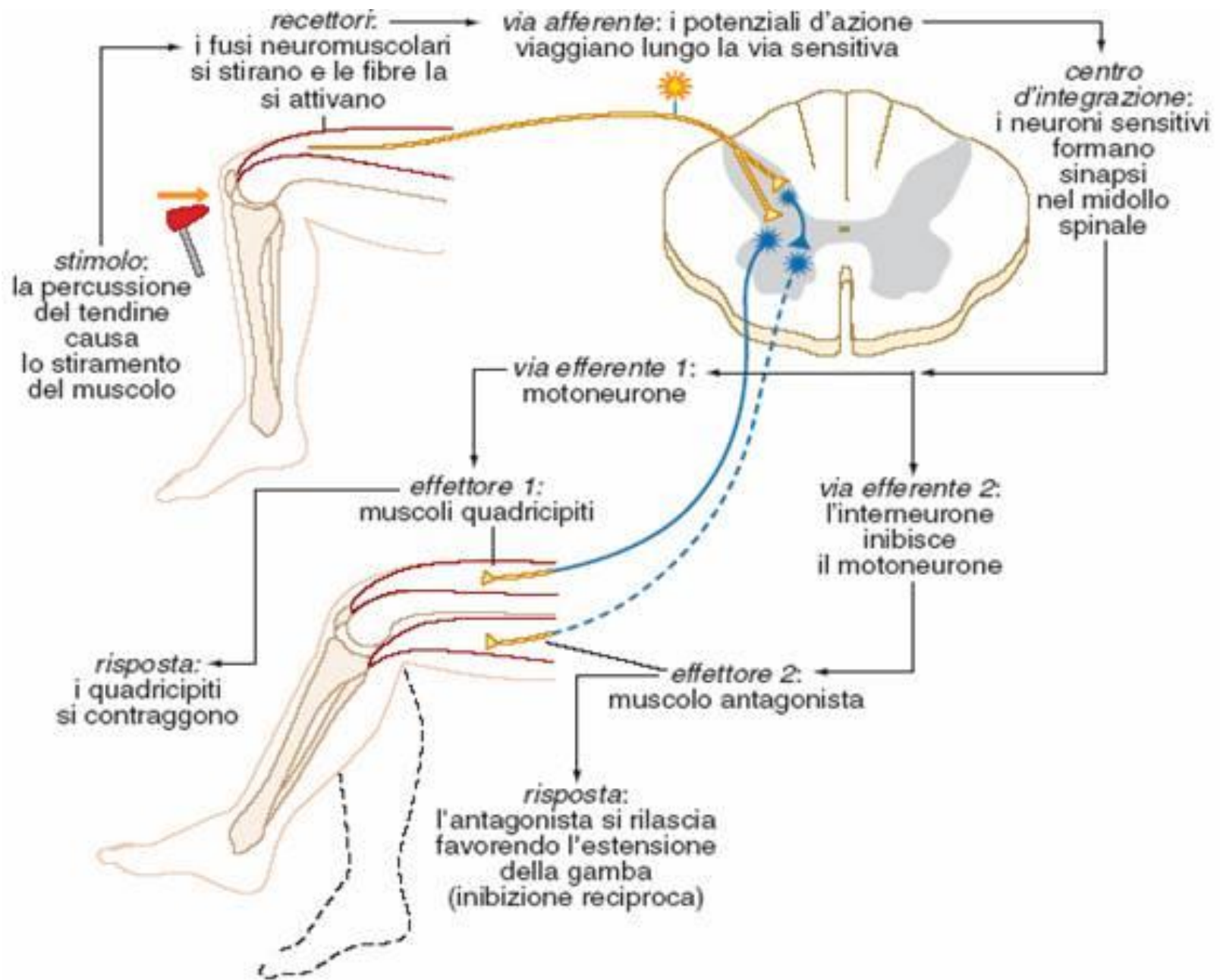
Il riflesso al muscolo antagonista è reciproco:

Attivazione interneurone inibitorio → **il muscolo antagonista si rilassa.**



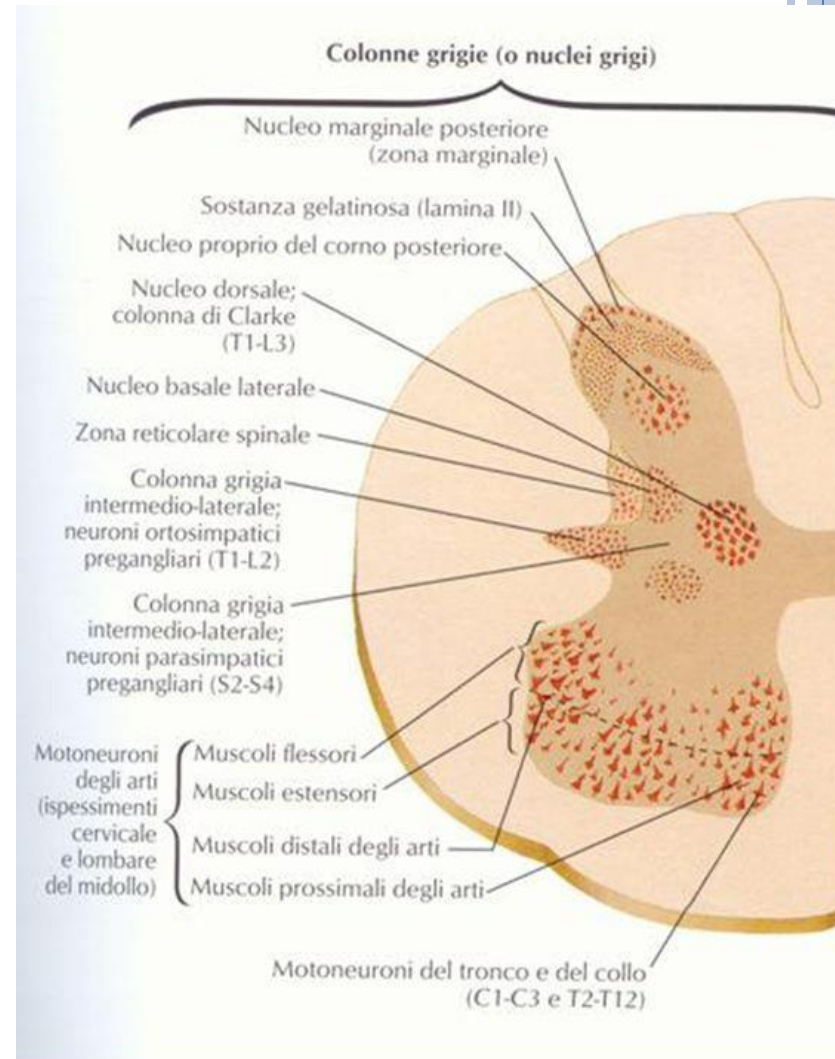
- **CLONO:** La resistenza del muscolo spastico allo stiramento passivo aumenta linearmente in rapporto alla velocità di stiramento e se questo è rapido può generare **risposte fasiche** accentuate anche ripetitive fino al CLONO
- **BABINSKI:** Liberazione di **riflessi primitivi**, che sono presenti alla nascita ma vengono poi integrati durante lo sviluppo. E' *normale fino anche 9-12 mesi (tratto cortico spinale non è ancora del tutto mielinizzato)*.
- **AUMENTO ROT:**
La frequenza di scarica dei motoneuroni gamma è regolata, attraverso fasci discendenti:
 - *area facilitatoria reticolare del tronco encefalico e nuclei vestibolari* → *incrementano la scarica gamma, aumentando la sensibilità del fuso*
 - *area inibitoria reticolare del tronco encefalico* → *riduce la scarica gamma, abbassando la sensibilità del fuso.*
- Quando la scarica efferente gamma è aumentata, aumenta la sensibilità dei fusi allo stiramento, con la conseguenza che **la soglia del riflesso da stiramento risulta più bassa.**
- La riduzione delle fibre discendenti, **aumenta dell'eccitabilità dei motoneuroni alfa con risposta esagerata alla riflesso.**





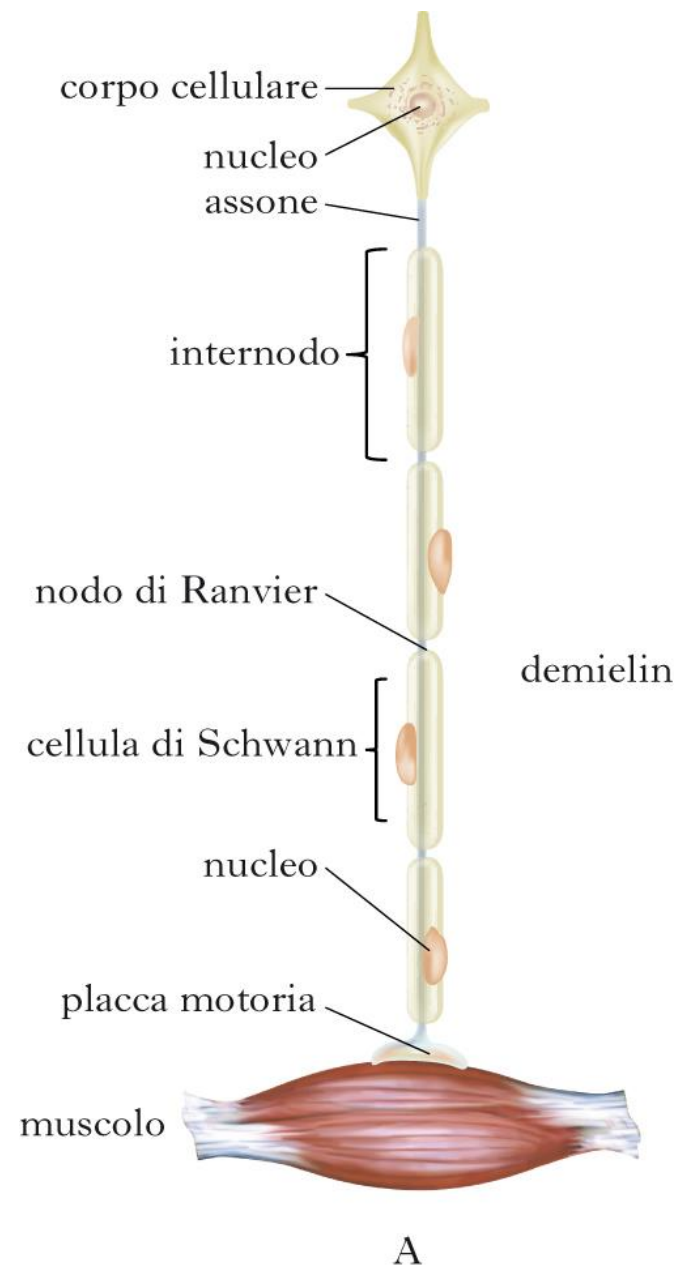
PATOLOGIE DEL SECONDO MOTONEURONE

- Sono un gruppo di patologie che coinvolgono il neuroni di moto distribuiti:
 - sulle corna anteriori del midollo
 - l'assone
 - la mielina
- Coinvolgimento periferico → denervazione muscolare → reinnervazione dei motoneuroni limitrofi → parziale compenso alla denervazione



CLINICA

- Debolezza
- Atrofia muscolare
- Fascicolazioni
- Crampi
- ROT ridotti o aboliti



FORME EREDITARIE

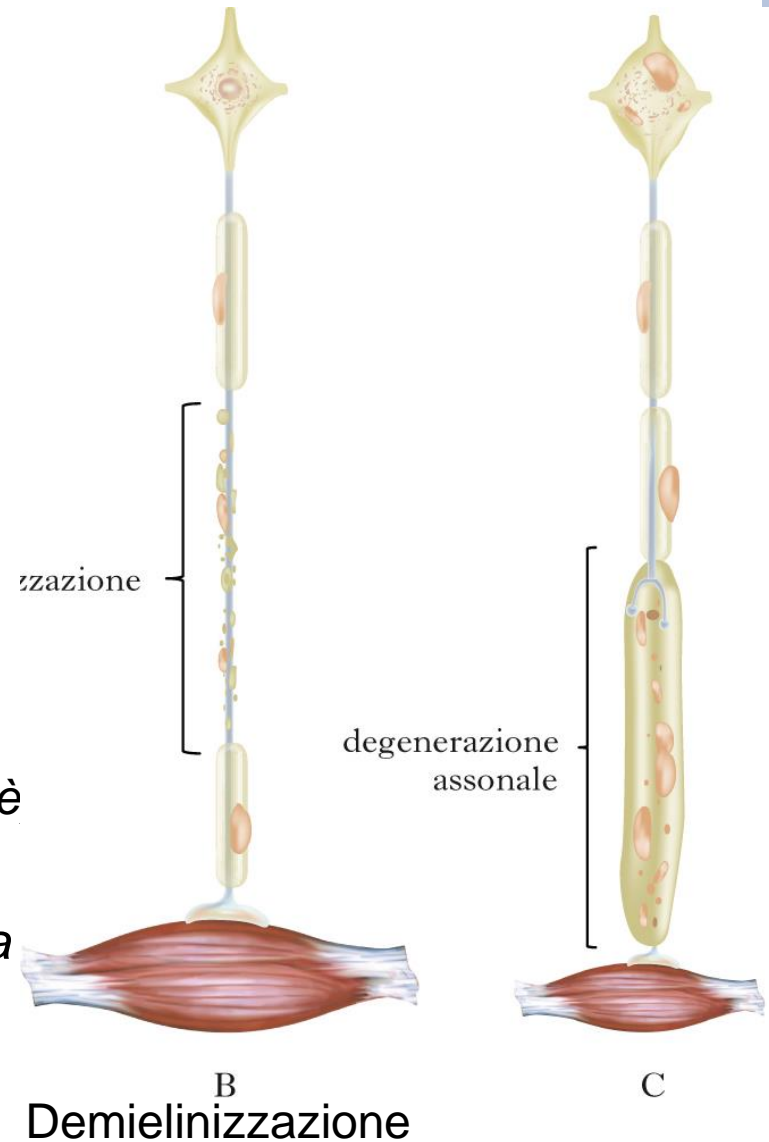
- **SMA:** AR, corna anteriori midollo: denervazione scheletrica, debolezza muscolare simmetrica, atrofia muscolare con assenza dei riflessi osteotendinei
- **S. di Brown-Vialetto-Van Laere** – X-linked, I-II decade, paralisi di un NC associata a sordità, con progressiva debolezza muscolare bulbare e ipostenia dei cingoli e insuff.respiratoria
- **Paralisi Bulbare Progressiva Infantile-** deplezione neuroni dei nuclei motori di alcuni nc
- **Atrofia Muscolare Spinale Distale/Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth** con debolezza muscolare simmetrica, decorso lentamente progressivo.
- **Atrofia Muscolare Segmentale Distale:** atrofia muscolare e debolezza nelle mani e nelle braccia uni/bilat
- **Atrofia Muscolare Segmentale Proximale:** debolezza muscolare prox asimmetrica cingolo scapolare
- **Amiotrofia Monomelica Arti Inferiori:** atrofia muscolare unilat
- **Neuropatia Multifocale Motoria:** blocchi di conduzione lungo i diversi nervi. Atrofia, debolezza muscolare distale, asimmetrica, AASS>AAll, con fascicolazione, crampi e abolizione ROT



Malattia	Ereditarietà	Età di esordio	Decorso clinico	Sedi di debolezza muscolare all'esordio			Anormalità DNA	Blocco di conduzione nervosa	Trattamento	
				arti superiore/inferiore/bulbare	distale/proximale	asimmetrico/simmetrico				
SMA tipo I	AR	0-6 mesi	Rapido a lenta progressione	Braccia = gambe	Proximale	Simmetrico	Delezione gene SMN 1	No	No	No
SMA tipo II	AR	6-18 mesi	Rapido a lenta progressione	Braccia = gambe	Proximale	Simmetrico	Delezione gene SMN1	No	No	No
SMA tipo III	AR	(> 18 mesi) IIIa < 3 anni IIIb > 3 anni	Rapido a lenta progressione	Braccia = gambe	Proximale	Simmetrico	Delezione gene SMN1	No	No	No
SMA tipo IV	AD/AR	20-50	Lenta progressione	Gambe > braccia	Proximale	Simmetrico	Sconosciuto/delezione gene SMN 1	No	No	No
Sindrome di Brown-Vialetto-Van Laere	X-linked/AD/AR	0-20	Rapido a lenta progressione	Bulbare	NP	NP	Sconosciuto	No	No	No
Sindrome di Fazio-Londe	AR	1-12	Rapido a lenta progressione	Bulbare	NP	NP	Sconosciuto	No	No	No
SMA distale	AD/AR/sporadico	5-70	Lenta progressione	Gambe > braccia	Distale	Simmetrico	Sconosciuto	No	No	No
SMA segmentale distale	Sporadico	15-60	Lenta progressione	Braccia	Distale	Asimmetrico	NP	No	No	No
SMA segmentale proximale	Sporadico	20-60	Lenta progressione	Braccia	Proximale	Asimmetrico	NP	No	No	No
Amiotrofia monomelica degli arti inferiori	Sporadico	20-40	Lenta progressione	Gambe	Distale > proximale	Asimmetrico	NP	No	No	No
Sindrome postpolio	Sporadico	Qualunque età	Lenta progressione	Braccia = gambe	Distale = proximale	Asimmetrico	NP	No	No	No
Sindrome da radiazione del secondo motoneurone	NP	Qualunque età	Lenta progressione	Gambe	Distale = proximale	Asimmetrico	NP	No	No	No
Neuropatia multifocale motoria	Sporadico	20-65	Lenta progressione	Braccia > gambe	Distale > proximale	Asimmetrico	NP	Si	Ig-endovena	Ig-endovena

NERVO PERIFERICO

- Assonali
- Mielinica
- Ereditarie
- Acquisite
 - Infettive
 - Immunomediate
 - in corso di vasculiti
 - Dismetaboliche
 - Endocrine
- ❖ Motorie pure
- ❖ Prevalentemente Motorie (*Guillain Barrè*)
- ❖ Prevalentemente Sensitive
- ❖ Prevalentemente Vegetative (*dist della motilità pupillare, ipotensione ortostatica e dist.minzionali*)
- ❖ Miste



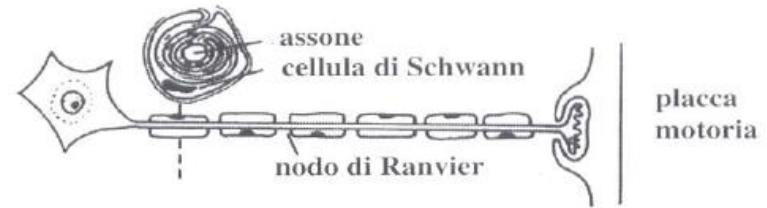
DEMIELINIZZAZIONE

- degenerazione della guaina mielinica con integrità anatomica degli assoni
- marcata riduzione della velocità di conduzione nervosa.
- distribuzione discontinua delle lesioni

NEUROPATIA ASSONALE

- Spesso dovuta a deficit di trasporto assonale.
- Le fibre più lunghe sono le prime interessate.
- L'assone muore a partire dalla regione periferica.
- Vengono secondariamente interessate le cellule di Schwann.

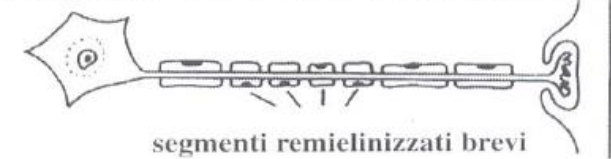
A) Fibra nervosa motoria normale



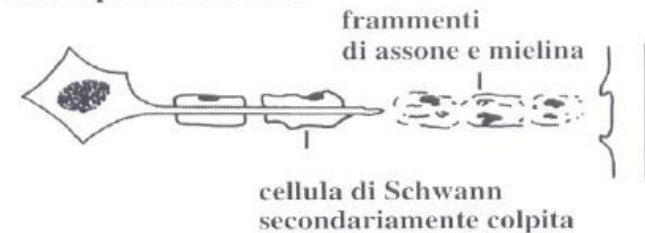
B) Demielinizzazione segmentaria di due internodi adiacenti



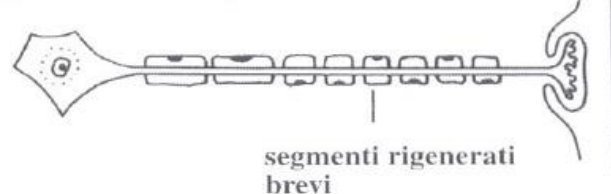
C) Riemielinizzazione di precedenti segmenti demielinizzati



D) Neuropatia assonale



E) Rigenerazione dopo neuropatia assonale

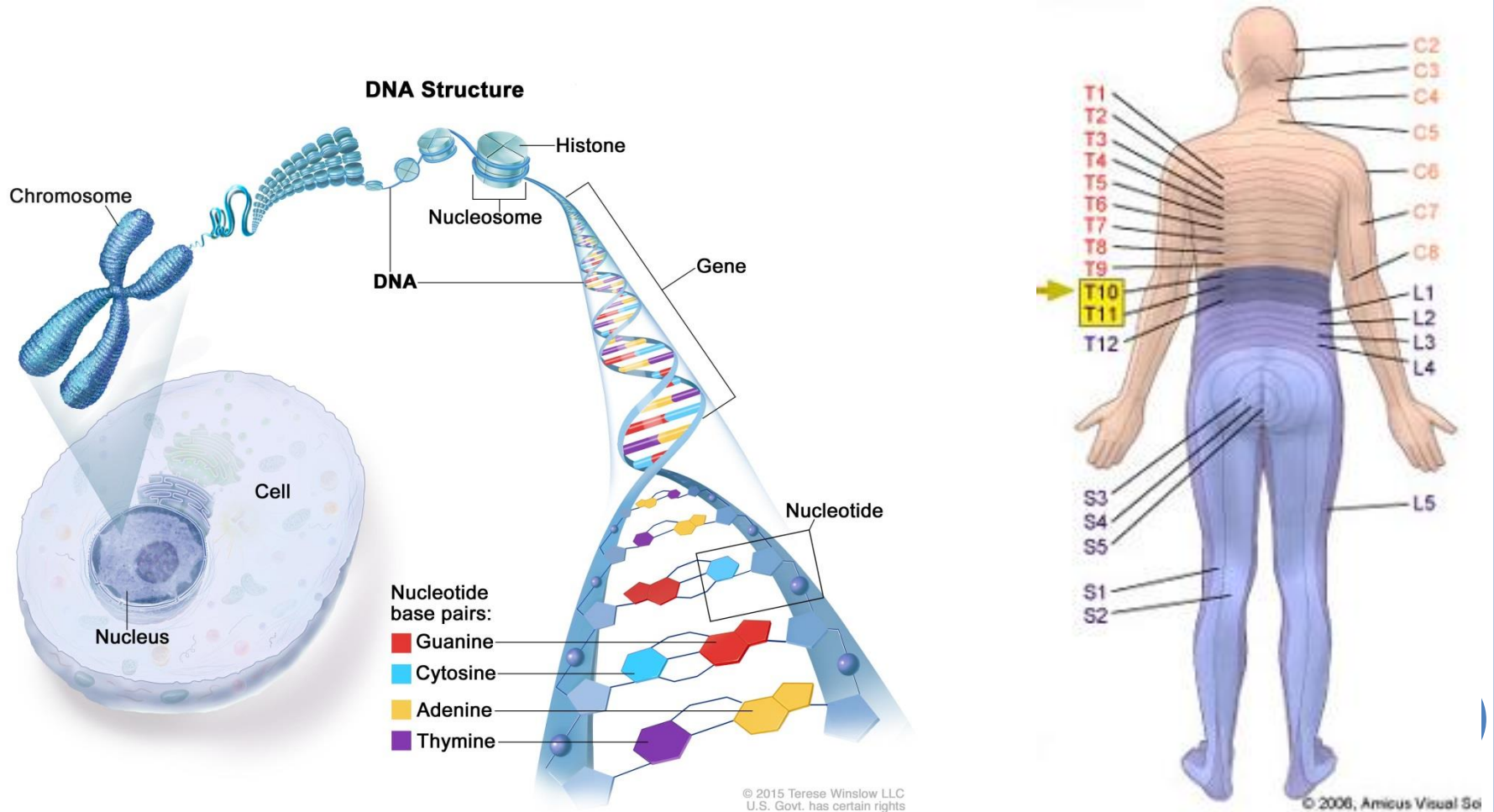


NEUROPATIE EREDIARIE (HMSN)

○ **HMSN1- Charcot-Marie-Tooth**

- HMSN2- AD, normale velocità di conduzione nervosa (danno assonale con perdita selettiva di fibre mieliniche)
- HMSN3- AD, esordio entro due anni, molto grave con un 50% con perdita della deambulazione entro i 10 anni
- HMSN4- alterazione met.lipidi con deficit di alfa-idrossilasi e con accumulo di ac.fitanico: retinite pigmentosa+neuropatia periferica e degenerazione cerebellare (+ ittiosi, sordità, miocardiopatie)
- HMSN5- atrofia peroneale e paraplegia spastica, esordio nella seconda decade
- HMSN6- atrofia peroneale e atrofia ottica (variante Leber)
- HMSN7- atrofia peroneale e degenerazione retinica pigmentosa
- HSN- neuropatie ereditarie sensitive, perdita sensibilità distale con compromissione della forza muscolare
- S. ATASSICHE EREDITARIE- spesso associate a neuropatie assonali sensitive (es. Atax Friedreich)
- ABETALIPOPROTEINEMIA- AR, segni iniziali di neuropatia periferica sensitiva con riduzione dei ROT, +/- atassia e degenerazione retinica (neurpatia assonale e mielinica con sensitivo>motorio)
- CHEDIAK-HIGASHI- AR con tumori linforeticolari, immunodeficienza, albinismo, atassia, neuropatia periferica con coinvolgimento di fibre mieliniche e non
- Paralisi plesso brachiale-HNPP- neuropatia distale sensitivo motoria con esordio in seguito a compressione prolungata, I-III decade, rallentamento della conduzione nervosa, con fibre ipermielinizzate (fibre giganti-Neuropatia Tamaculosa)
- Neuropatia assonale gigante- esordio verso 3 anno con atassia, disturbi cognitivi, cerebellari, con quadro RM simil-leucodistrofico

1° MOTONEURONE: PARAPLEGIE SPASTICHE EREDITARIE



PARAPLEGIE SPASTICHE EREDITARIE

- Sono un gruppo di affezioni caratterizzate da debolezza muscolare e spasticità
- Vari quadri clinici/sindromici
- Prevalgono ipostenia e ipertono muscolare
- Trasmissione genetica AD,AR,legata al sesso
- Prevalenza 2.7-9.7/100.000 abitanti
- Grande variabilità clinica (anche all'interno dello stesso nucleo familiare) come gravità, età di esordio, clinica
- Complicate/Complesse o non complicate/pure

Quando i sintomi originano nella primissima infanzia, la patologia può assumere un andamento non progressivo e somigliare ad un quadro di diplegia spastica da PCI.



HSP COMPLICATE

- Ipostenia muscolare e spasticità
- In associazione si evidenziano altre manifestazioni neurologiche:
 - Convulsioni
 - Ritardo mentale
 - Neuropatia periferica
 - Cataratta, retinopatia, neurite ottica
 - Sordità
 - Amiotrofia distale
 - Atassia
 - Disturbi extrapiramidali
 - Anomalie cutanee-scheletriche-ematiche
 - Disturbi endocrini
 -



HSP NON COMPLICATE

- **Debolezza muscolare, spasticità progressiva AAll, disfunzione vescicali**
- Spasticità muscoli posteriori della coscia, quadricipite, soleo-gastrocnemio, adduttori; debolezza ileopsoas, tibiale anteriore
- +/- ↑ROT patellare e delle anche
- Babinski+
- ↓sens vibratoria piedi
- Talora lieve atrofia muscoli distali delle gambe senza fascicolazioni, crampi o amiotrofia
- Talvolta si associano urgenza minzionale e parestesie AAll
- Possono insorgere piede cavo, alluci flessi ed altre alterazioni muscolo-scheletriche
- +/- disturbi cognitivi

- Inenni AASS, masticazione e fonazione
- Esordio a qualsiasi età
- Progressione lenta e lineare/non progressione



FISIOPATOLOGIA HSP NON COMPLICATE

- **Degenazione assonale e lesioni demielinizzanti** (fibre motorie e sensitive) del SNC:
 - **tratto corticospinale** (toracici>cervicali)
 - porzioni distali delle fibre delle colonne dorsali (sens.vibratoria)
- Diminuzione dei neuroni nelle colonne di Clarke (nucleo dorsale – sensibilità propriocettiva diretta al cervelletto)
- Lieve riduzione cellule dei corni anteriori
- Lesioni minime cerebellari, dei gangli della base e tratti rubrospinali

Diversi quadri neuropatologici nelle diverse forme



DIAGNOSTICA STRUMENTALE:

- **ENG**: nella norma/ neuropatia subclinica
- **Potenziali Evocati**: alterazione della conduzione nervosa nei tratti dorsali delle fibre corticospinali
- **RM encefalo**: solitamente normale
- **RM midollo**: normale/lieve atrofia

(solo forme legate a ch15 hanno assottigliamento corpo calloso)



PATOGENESI

- *AD-AR-X link (loci SPG)*
- Meccanismi/vie biochimiche coinvolte
 - Fosforilazione ossidativa
SPG13 (caperonina) SPG7 (paraplegina): prot.mitocondriali
 - Trasporto assonale
SPG10 (KIF5): movimento e trasporto assonale
SPG4 (spastina): microtubuli
 - Mielinizzazione
SPG2 (PLP): mielina
 - Sviluppo embrionario dei tratti corticospinali
SPG1(L1/CAM): proteine di adesione molecolare



AD	AR 15-20%	X
<p>SPG4/spastina: non complicata, talvolta associata a segni neurologici e RM.</p> <p>SPG3A: Atlastina (GTP-asi)</p> <p>SPG6: trasportatore Mg</p> <p>SPG8: KIAA0196</p> <p>SPG 13:Heat shok prot</p> <p>SPG10: KIF5A- trasp.assonale</p> <p>SPG12: reticulon-2</p> <p>SPG13: Chaperonin 60</p> <p>SPG17: BSCL2</p> <p>SPG31: Receptor expressionenhancing protein 1</p> <p>SPG33: Protrudin</p> <p>SPG42: Acetil-coA transp</p> <p>SPG 9, 19,29, 36,37,38,40,41: Unknown</p>	<p>SPG11</p> <p>SPG 14</p> <p>SPG5A</p> <p>SPG7: paraplegina</p> <p>SPG15</p> <p>SPG20: spartina</p> <p>ARSACS: sacsina</p> <p>SSPG24</p> <p>SPG21: maspardina</p> <p>SPG28</p> <p>[...]</p>	<p>SPG1: L1-CAM</p> <p>SPG2: PLP1 (mielina)</p> <p>SPG16:UnknownSPG 22:Monocarboxylate transport 8</p> <p>SPG34: Unknown</p> <hr/> <p>MITOCONDRIALI</p> <hr/> <p>Mitochondrial gene <i>MT-ATP6</i> : Progressive spastic paraplegia:</p>
<p>Attualmente sono stati identificati 56 HSP loci and 41HSP-related genes</p>		

DIAGNOSI

- **Segni neurologici caratteristici** (ipostenia+spasticità bilaterale simmetrica a esordio insidioso e carattere progressivo)
- Familiarità
- Esclusione di altre malattie in DD:
 - Anomalie strutturali encefalo e midollo: Chiari, spondililisi cervicale o lombare, sindrome della corda ritenuta, neoplasie
 - Malattie degenerative: SM, SLA, SIpriaria, atassie spinocerebellari
 - Leucodistrofie
 - Malattie metaboliche
 - Infettive
 - Altre: distonia DOPA responsiva
- **RM, liquor, EMG, ENG:** solitamente nella norma (nelle forme non complicate)
- **Studio Genetico.**

*Attenzione: essendo che la diagnostica attuale non include TUTTI I possibili geni che causano HSP, **la mancata identificazione di una variante genica patogenetica non esclude la diagnosi***



DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- **Structural abnormalities** involving the brain or spinal cord
- **Other motor neuron disorders** such as slowly progressive amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or primary lateral sclerosis (PLS)
- **Leukodystrophies** such as steadily progressive multiple sclerosis, B deficiency, Krabbe disease, metachromatic leukodystrophy, and adrenomyeloneuropathy
- **Spinocerebellar ataxias (SCAs)** e.g., Machado-Joseph disease [SCA 3], Friedreich ataxia, spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay or other spastic ataxias).
- **Infection** (e.g., human immunodeficiency virus [HIV AIDs], tropical spastic paraplegia (also known as human T-cell leukemia virus 1 [HTLV1] -associated myelopathy), and neurosyphilis
- **Metabolic disorders** including homocysteine re-methylation defects (due to methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency) and cobalamin C disease, urea cycle defects, biotinidase deficiency, phenylketonuria, glycine encephalopathy, cerebral folate deficiency, homocarnosinosis, cerebrotendinous xanthomatosis, Sjögren-Larsson syndrome, adult polyglucosan body disease, and nucleoside phosphorylase deficiency
- **Early-onset dementias** including frontotemporal dementia-ALS (see Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview) and familial Alzheimer disease caused by mutation of *PSEN1* (encoding presenilin-1), *PSEN2* (encoding presenilin-2), or APP (encoding amyloid precursor protein) (see Early-Onset Familial Alzheimer Disease)
- **Dopa-responsive dystonia.** It is important to consider dopa-responsive dystonia in all individuals— particularly children-- with progressive gait disturbance. See GTP Cyclohydrolase 1-Deficient Dopa-Responsive Dystonia, Tyrosine Hydroxylase Def.

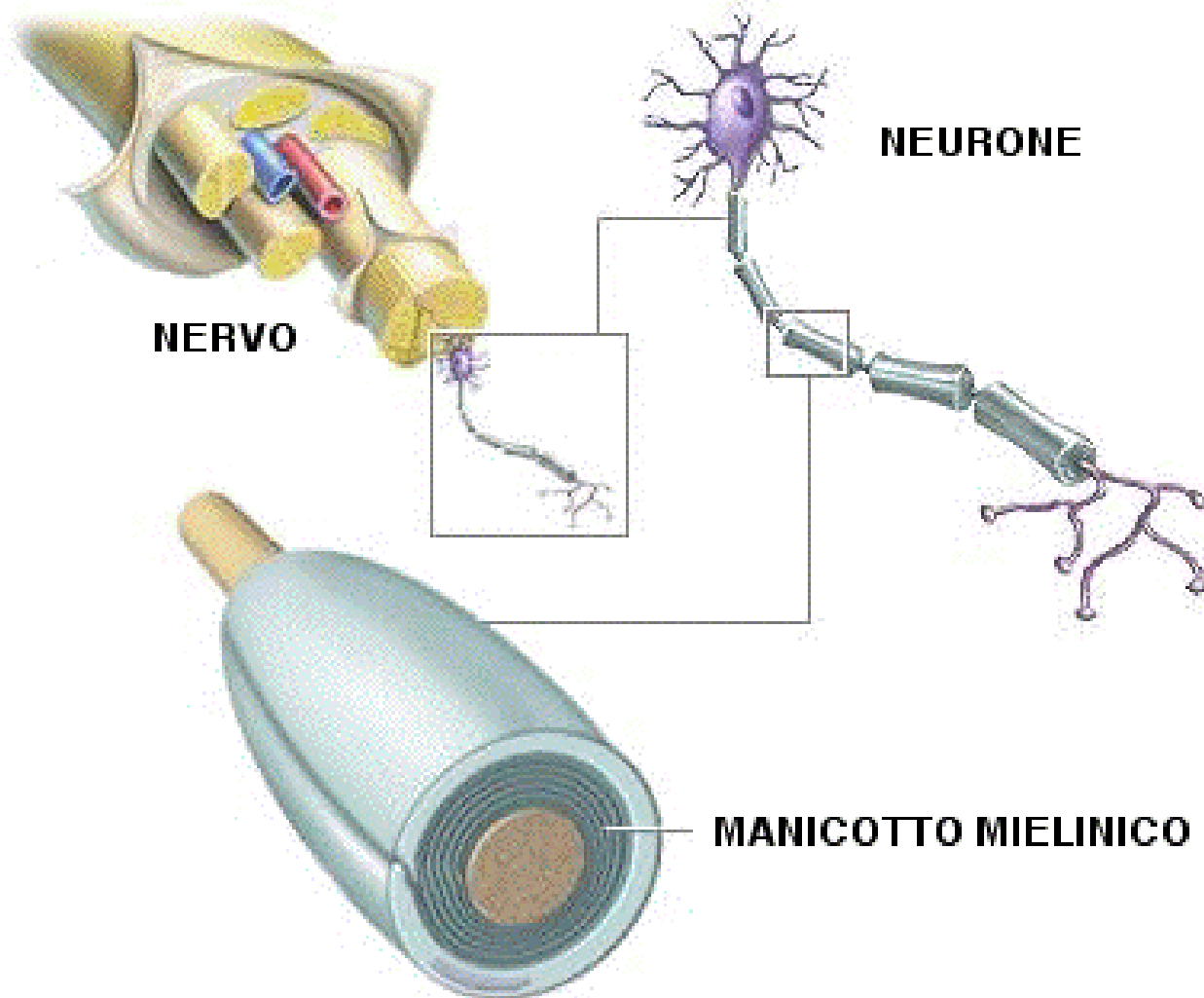
TRATTAMENTO

Attualmente non ci sono terapie che prevengono la progressione della patologia

- I trattamenti sono diretti a ridurre i sintomi e migliorare forza e coordinazione
- Sono indicati farmaci per ridurre la spasticità (Lioresal, Tossina Botulinica)
- Sono indicati eventualmente trattamenti farmacologici per ridurre l'urgenza minzionale



2° MOTONEURONE: CHARCOT MARIE TOOTH



CHARCOT MARIE TOOTH-HMSN1

- Neuropatia Ereditaria a trasmissione AD/AR
- Danno della Mielina e aspetto bioptico a bulbo di cipolla → marcata riduzione della velocità di conduzione nervosa
- Primi segni ENG nella prima infanzia; primi segni clinici tra I-II decade
- Blocchi di conduzione nervosa e dispersione temporale



CLINICA

- Atrofia e debolezza AI: gambe a cicogna
- +/- lievi alterazioni scheletriche (scoliosi, pectus excavatum, piede cavo)
- 50% associa debolezza mani
- ROT diminuiti o assenti
- Sintomi Motori > Sensitivi
- 30% ha tremore essenziale (S.Roussy-Levy)
- Pattern di deambulazione steppante (punta cadente)

- Lentissima progressione: solo una parte dei pazienti perderà il cammino



○ BIOPSIA:

- Aumento di diametro fascicolo nervoso
- Formazioni a bulbo di cipolla per la proliferazione cell. di schwann
- Riduzione delle fibre mieliniche con fibre amieliniche conservate



TYPES OF CMT

- **CMT₁**
 - CMT_{1A}: duplication of gene on chromosome 17
 - CMT_{1B}: mutation in gene that carries instruction for making myelin protein zero
- **CMT₂**
 - Abnormalities in axon of peripheral nerve
- **CMT₃**
 - Severe demyelinating, point mutation in PO or PMP-22 gene
- **CMT₄**
 - Recessive demyelinating motor and sensory neuropathies
- **CMTX**
 - Mutation in the connexin-32 gene on X chromosome

Charcot-Marie-Tooth disease

CMT 1

CMT 2

Demyelinating

Axonal

AD

AR

X Linked

Sporadic

AD

AR

X Linked

Sporadic

Chr17 duplication*

Balkan gypsies

All others

♂→♂

♂→♂

Negative

Positive

♂→♂

♂→♂

C × 32*
PO*
PMP-22*
EGR2

PO*
PMP-22*
EGR2

NDRG1

PO*
PMP-22*
EGR2
MTMR2
Periaxin
GDAP1

C × 32*

Chr17 dup*
C × 32*
PO*
PMP-22*
EGR2
MTMR2
Periaxin
GDAP1

C × 32*
PO*
NF-L
KIFBβ

PO*
NF-L
KIFBβ

GDAP1
LMNA

?

C × 32*
PO*
NF-L
KIFBβ
GDAP1
LMNA

CMT2- ASSONALE

Charcot-Marie-Tooth è una neuropatia ereditaria con interessamento periferico assonale (non demielinizzante) caratterizzata da:

- **Atrofia e ipostenia muscolatura distale**
 - **Deficit moderato della sensibilità**
 - **Velocità di conduzione nervosa normale o lievemente ridotta.**
- **30%** delle neuropatie ereditarie
 - prevalenza di 1:10.000

Simile a CMT1 ma clinicamente meno grave e con nervi periferici non ipertrofici.

I sottotipi di CMT2 sono simili e talvolta distinguibili solo da un esame molecolare.



CLINICA:

- Esordio sintomatologico \approx 25 aa con ipostenia piedi e caviglie

Baets et al [2011] review ha mostrato primi segni nel primo anno di vita.

- motorio >> sensitivo

Inizialmente:

- **debolezza e atrofia distale lentamente progressive di mani e piedi**
- **+ \downarrow ROT**
- **+ lieve o nessun deficit sensitivo**



Progressione:

- Passo steppante con punta cadente
- Muscolatura prossimale indenne
- **+/- deficit sensibilità propriocettiva, vibratoria, dolore/temperatura**
- **Dolore piedi nel 20%-40%**
- *Sono stati osservati: disturbi dell'udito, interessamento delle corde vocali e del nervo frenico, gambe senza riposo, apnee nel sonno*

CMT2 ha andamento lentamente **progressivo** con lunghi **plateau periods** di mancata progressione



DIAGNOSI

Diagnosi clinica con ausilio di ENG/EMG e analisi genetica.

CLINICAMENTE:

- Neuropatia periferica sensitivo-motoria progressiva
- Velocità di conduzione nervosa solitamente in range (>40-45 m/s), o lievemente ridotta(30-40 m/s)
- EMG conferma neuropatia assonale:
 - positive waves
 - potenziali polifasici/fibrillazione
 - ampiezza ridotta di risposte motoria e sensitiva
- Fortemente ridotti i compound motor action potentials (CMAP)
- Storia familiare: solitamente AD.

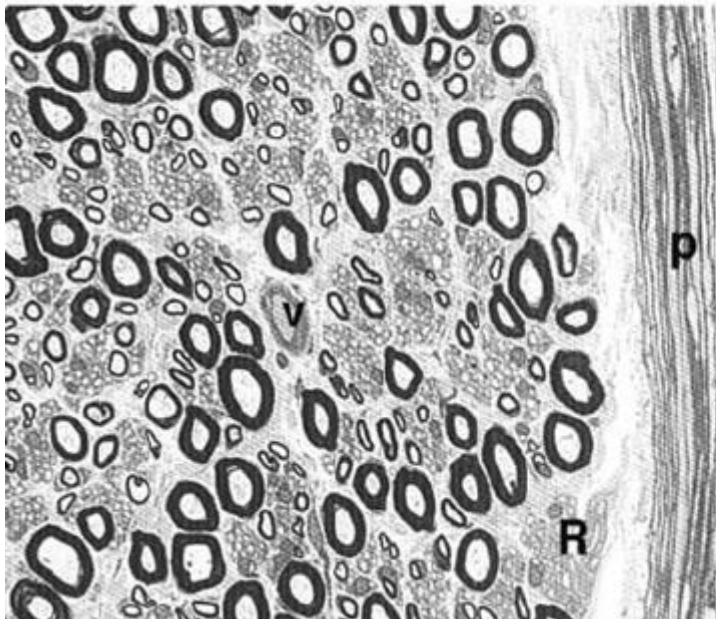
Note: la biopsia del nervo non è necessaria per la diagnosi.



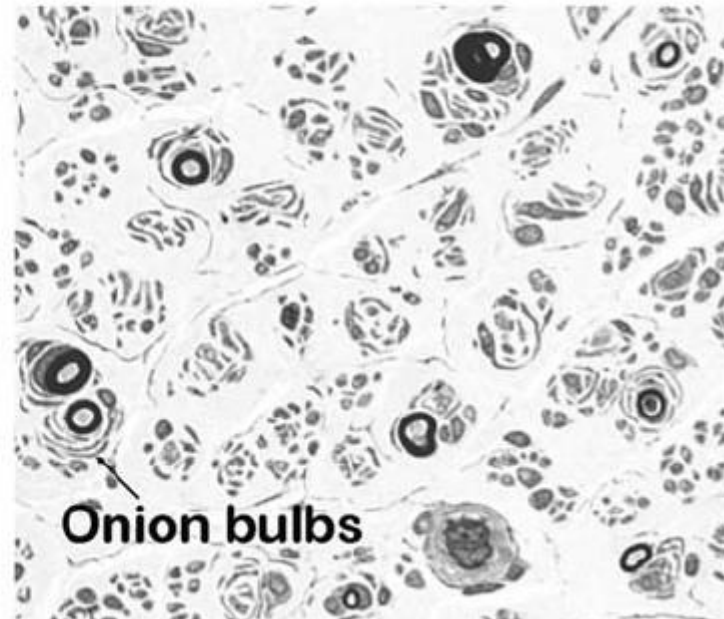
Biopsia del Nervo:

- Riduzione delle fibre mielinizzate con segni di rigenerazione, sprouting assonale e assoni atrofici (non l'ipertrofia a bulbo di cipolla della CMT1);
- Alcuni studi suggeriscono una possibile formazione anomala della formazione degli internodi assonali [Manganelli et al 2015].

Healthy



Neuropathy



GENETICA

- La maggior parte delle forme di CMT2 ha trasmissione AD, raramente AR
- Il fenotipo clinico può orientare la ricerca di una specifica variante.
Es:
 - Atrofia ottica: CMT2A2 (*MFN2*)
 - Paresi Corde Vocali: CMT2C (*TRPV4*) and CMT2H/K (*GDAP1*)

CMT2 Subtype	Gene ¹	MOI	Comment
<u>CMT2A2</u>	<i>MFN2</i>	AD, AR	10%-30% of CMT2 [Rossor et al 2013, Rudnik-Schöneborn et al 2016] 16% of CMT in Spain [Casasnovas et al 2010] 3.4% of CMT in Norway [Braathen et al 2010] 8% of Germans w/CMT2 [Gess et al 2013] 18% of CMT2 in mainland China [Xie et al 2016] Deletion of exons 7 and 8 is a founder variant in the UK [Carr et al 2015].
CMT2I/J	<i>MPZ</i>	AD	8% [Rudnik-Schöneborn et al 2016] 2% of Germans with CMT2 [DiVincenzo et al 2014] 1% of CMT2 [Rossor et al 2013]
CMT2F	<i>HSPB1</i> (<i>HSP27</i>)	AD	4% of CMT2 in Italy [Capponi et al 2011]



CMT2 Subtypes: Less Common Genetic Causes

CMT2 Subtype	Gene ¹	MOI	Comment
<u>CMT2A1</u>	<i>KIF1B</i>	AD	Can mimic MS incl white-matter lesions on brain MRI [<u>Genari et al 2011</u> , <u>Klein et al 2011b</u>] Prominent sensory loss, reduced tendon reflexes, distal weakness w/distal ulceration. Also reported: onset > age 50 yrs [<u>Shimizu et al 2010</u>] & autonomic dysfunction [<u>Manganelli et al 2012</u>]. See also <u>Auer-Grumbach et al [2000]</u> , <u>Verhoeven et al [2003]</u> , <u>Houlden et al [2004]</u> , <u>Meggouh et al [2006]</u> .
CMT2B	<i>RAB7A</i>	AD	
CMT2B1	<i>LMNA</i>	AR	Primarily in Algeria; mean age of onset 14 yrs (range 6-27 yrs); functional disability ranging from mild to severe [<u>Tazir et al 2004</u>]
CMT2B2	<i>MED25</i>	AR	In a Costa Rican family w/adult onset [<u>Leal et al 2001</u> , <u>Berghoff et al 2004</u> , <u>Leal et al 2009</u>] Frequent vocal cord & phrenic nerve paralysis that may require tracheotomy [<u>Santoro et al 2002</u> , <u>McEntagart et al 2005</u> , <u>Chen et al 2010</u> , <u>Deng et al 2010</u> , <u>Landouré et al 2010</u>]. Also reported: mild sensory loss [<u>Chen et al 2010</u>], scapular winging, elevated serum CK, respiratory insufficiency, hearing loss, skeletal dysplasia [<u>Echaniz-Laguna et al 2014</u> , <u>Evangelista et al 2015</u>]
<u>CMT2C</u>	<i>TRPV4</i>	AD	
<u>CMT2D</u>	<i>GARS</i>	AD	Mainly distal motor weakness w/wasting of hand muscles [<u>Antonellis et al 2003</u>]
<u>CMT2E/1F</u>	<i>NEFL</i>	AD	In multiple families w/a progressive SMN; phenotypic overlap w/CMT1 w/slow NCVs & overlap w/dominant intermediate CMT [<u>Berciano et al 2016</u>]
CMT2G	12q12-q13.3 (gene unknown)	AD	In 1 Spanish family [<u>Nelis et al 2004</u>]
CMT2H/K	<i>GDAP1</i>	AR	Incl pyramidal findings [<u>Barhoumi et al 2001</u>]
		AD	<u>Zimón et al [2011]</u>
CMT2L	<i>HSPB8</i> (<i>HSP22</i>)	AD	In 1 Chinese family; onset 15-33 yrs; normal NCV [<u>Tang et al 2004</u> , <u>Tang et al 2005</u>]; myofibrillar myopathy in some families [<u>Ghaoui et al 2016</u>]
CMT2M	<i>DNM2</i>	AD	See <u><i>DNM2</i>-related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy</u>



CMT2M	<i>DNM2</i>	AD	See <i>DNM2</i> -related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy
CMT2N	<i>AARS</i>	AD	In 3 families: 2 French & 1 Australian [Latour et al 2010, McLaughlin et al 2012]; hyperreflexia & myelopathy reported in a 4 th family [Motley et al 2015] In a 4-generation family w/childhood-onset delayed motor milestones w/progressive distal lower-limb weakness, pes cavus, variable sensory loss, nml CNVs; occasional proximal weakness, & waddling gait [Weedon et al 2011]. Also reported: arthrogryposis, SMA, cognitive impairment, spasticity [Scoto et al 2015, Strickland et al 2015]. HMSN in 1 family & SMA in an individual w/a <i>de novo</i> pathogenic variant [Peeters et al 2015].
CMT2O	<i>DYNC1H1</i>	AD	
CMT2P	<i>LRSAM1</i>	AR	1 family w/onset in 2 nd -3 rd decade; progressive distal muscle weakness & atrophy [Guernsey et al 2010]
		AD	2 families w/mild sensory loss [Weterman et al 2012, Nicolaou et al 2013].
CMT2Q	<i>DHTKD1</i>	AD	In a large Chinese family [Xu et al 2012]
CMT2R	<i>TRIM2</i>	AR	Early onset ± vocal cord paralysis [Ylikallio et al 2013, Pehlivan et al 2015]
CMT2S	<i>IGHMBP2</i>	AR	Axonal neuropathy [Cottenie et al 2014, Schottmann et al 2015]

CMT2 Subtype	Gene ¹	MOI	Comment
CMT2T	<i>DNAJB2</i>	AR	Distal motor neuropathy [Gess et al 2014]
CMT2U	<i>MARS</i>	AD	In 2 families; onset age >50 yrs [Gonzalez et al 2013, Hyun et al 2014]
CMT2V	<i>NAGLU</i>	AD	Painful axonal neuropathy [Tétreault et al 2015]
CMT2W	<i>HARS</i>	AD	5 families, incl both axonal & demyelinating motor & sensory neuropathies [Safka Brozkova et al 2015]
Not assigned	<i>MME</i>	AR	Weakness, muscle atrophy, sensory loss, no dementia Late onset (4 th -6 th decades) [Higuchi et al 2016]

CMT2 subtypes accounting for ≤2% of the disorder; listed alphabetically by subtype.

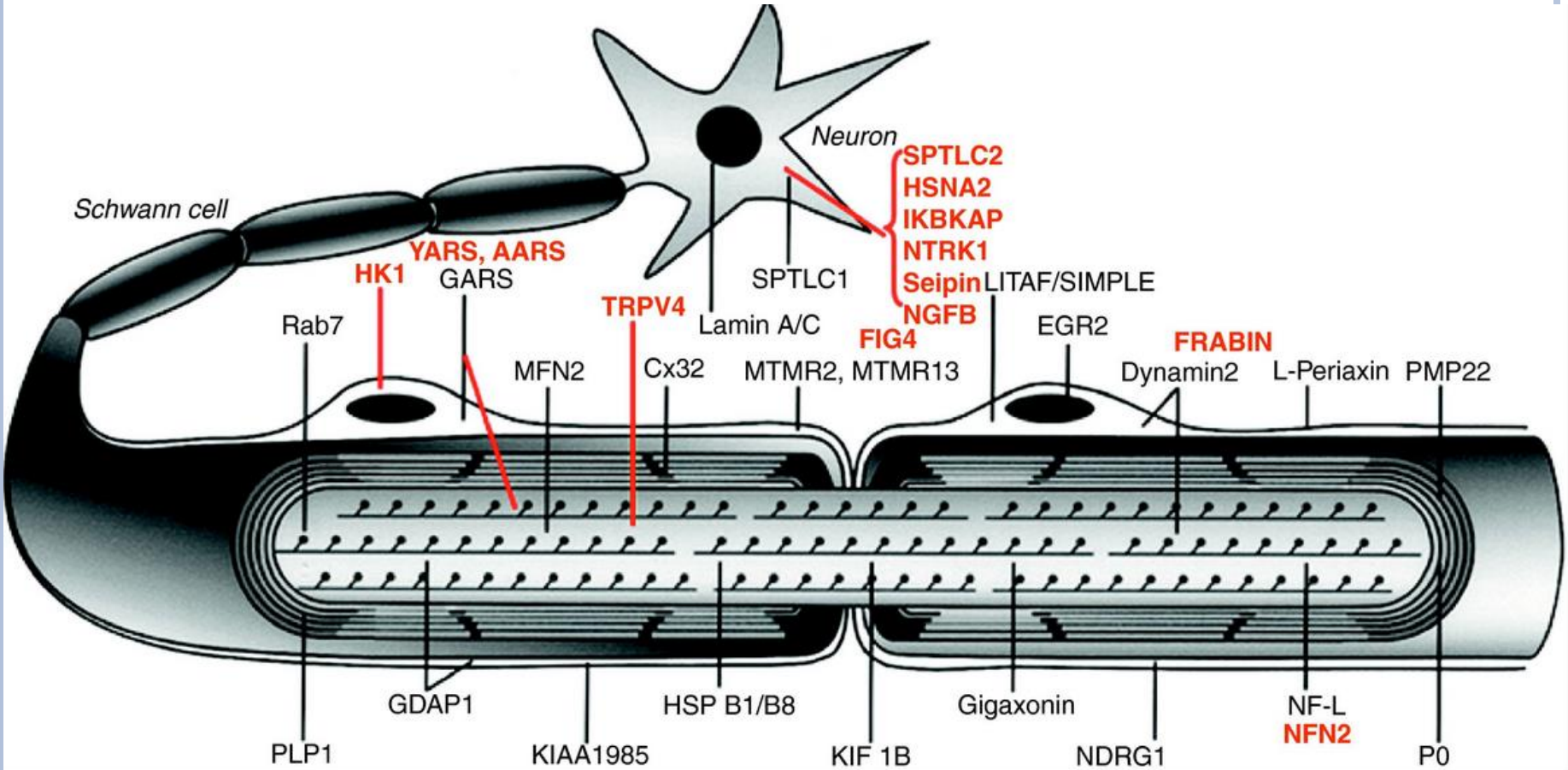
MOI = mode of inheritance

AD = autosomal dominant

AR = autosomal recessive

1. Click [here](#) (pdf) for information on the genes included in Table 1b.





*Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease

J. Bercianoa; Neurologia 2012, Review article



TRATTAMENTO

Trattamento sintomatico:

- Ortesi per la caduta dell'avampiede e
- Trattamenti chirurgici per alterazioni scheletriche
- Fisioterapia
- Trattamento sintomatico per dolore, depressione, apnee del sonno e gambe senza riposo

Prevenzione delle complicanze:

stretching per la prevenzione della retrazione del tendine di Achille.

Evitare:

- obesità, che può peggiorare le difficoltà di deambulazione
- farmaci noti per possibili danni ai nervi (e.g., vincristina, isoniazide, nitrofurantoina...).



BIBLIOGRAFIA

- **Neurologia Pediatrica**

Pavone

- **Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2** *GeneReviews®*

Thomas D Bird, MD, Seattle VA Medical Center, Departments of Neurology and Medicine, University of Washington

Last Revision: April 14, 2016.

- **Charcot-Marie-Tooth type 2 and distal hereditary motor neuropathy: Clinical, neurophysiological and genetic findings from a single-centre experience**

Clinical Neurology and Neurosurgery, Marco Luigettia,* March 2016

- **Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease**

J. Bercianoa; Neurologia 2012, Review article

- **Defining the genetic basis of early onset hereditary spastic paraplegia using whole genome sequencing.**

Neurogenetics, Kishore R , September 2016

- **Hereditary Spastic Paraplegia Overview**

Pagon RA, Adam MP, GeneReviews® , February 6, 2014.

