

MALATTIE SPINOCEREBELLARI

CODICE DI ESENZIONE RFG040

Definizione

Le malattie spinocerebellari includono un vasto gruppo di patologie neurologiche principalmente caratterizzate dal coinvolgimento del cervelletto, delle vie spinocerebellari e del sistema piramidale. Sono patologie caratterizzate da un'ampia variabilità fenotipica e, per la maggior parte, hanno una etiologia genetica.

Dal punto di vista clinico si distinguono due sottogruppi principali:

- 1) Atassie cerebellari.
- 2) Paraparesi spastiche.

Le atassie cerebellari possono presentarsi per alterazioni a carico di:

- a) cervelletto,
- b) cellule dei gangli dorsali,
- c) vie sensitive cordonali posteriori,
- d) vie spinocerebellari,
- e) contingente sensitivo dei nervi periferici.

Clinicamente sono caratterizzate da incoordinazione motoria, disturbi dell'equilibrio e del cammino, disartria, disfagia e anomalie dei movimenti oculari.

Le paraparesi spastiche sono caratterizzate da una compromissione progressiva del sistema motorio piramidale, con riduzione della forza agli arti inferiori, aumento del tono muscolare e riduzione delle sensibilità profonde.

Sono definite forme "pure" le atassie cerebellari in cui la compromissione sia prevalentemente a carico del cervelletto e delle sue connessioni, e le paraparesi spastiche con sintomi quasi esclusivamente dovuti a deficit del sistema piramidale.

Vengono invece definite forme "complesse", le patologie nelle quali sono presenti anche segni dovuti al coinvolgimento di altre componenti del sistema nervoso, che possono manifestarsi con sintomi quali rigidità, tremore, distonia, discinesie, oftalmoplegia, deterioramento cognitivo, neuropatie periferiche, epilessia, e compromissione del sistema nervoso vegetativo.

Le sindromi atassiche cerebellari e le paraplegie spastiche possono essere sommariamente suddivise in:

- 1) forme acquisite,
- 2) forme ereditarie ad eziologia genetica,
- 3) forme neurodegenerative sporadiche ad eziologia ignota.

Nel percorso diagnostico le forme acquisite (ad es. forme neoplastiche, infiammatorie, autoimmuni, infettive, ecc.) vanno indagate per il possibile riconoscimento della causa primaria che andrà poi trattata secondo le raccomandazioni o le linee guida specifiche della patologia causativa.

Questo PDTA è principalmente dedicato alle forme genetico-ereditarie.

Le atassie e le paraparesi spastiche ereditarie includono forme trasmesse con modalità di tipo autosomico dominante, autosomico recessivo e legata al cromosoma X.

E' parte integrante del percorso diagnostico per queste forme una adeguata consulenza genetica per i pazienti e i loro famigliari.

Atassie spinocerebellari autosomico dominanti (SCA)

Le forme ereditarie di atassia cerebellare sono classificate in maniera distinta in base alle modalità di

trasmissione: vengono classificate come SCA (Spinocerebellar Ataxia) le atassie a trasmissione autosomica dominante, e come ARCA, SCAR o con nome della prima descrizione clinica le forme autosomiche recessive. I vari sottogruppi geneticamente distinti di SCA sono numerati in base alla cronologia con la quale sono stati identificati i geni responsabili delle malattie (Tabelle 1-2 in Appendice I). La prevalenza delle SCA è stata stimata fra 0.5 e 5.6 casi su 100.000 individui. La frequenza è variabile in diverse aree geografiche europee e del resto del mondo a seconda dell'effetto fondatore e del grado di isolamento geografico di una determinata popolazione.

Le SCA sono principalmente caratterizzate da esordio in età adulta di atassia cerebellare, disartria, disfagia, alterazione dei movimenti oculari. A seconda del sottotipo genetico, possono esserci altri sintomi e segni neurologici, quali oftalmoplegia sopranucleare, movimenti saccadici oculari lenti, sintomi extrapiramidali, deterioramento cognitivo, alterazione della sensibilità superficiale e profonda, e degenerazione retinica. L'esordio dei sintomi avviene solitamente nella 3°-5° decade, ma sono stati riscontrati anche casi ad esordio molto tardivo e casi ad esordio in età infantile. La risonanza magnetica (RMN) cerebrale evidenzia un quadro neurodegenerativo selettivo con atrofia cerebellare, a volte associato a atrofia del tronco o di altre strutture cerebrali.

I genotipi più frequenti nel mondo sono SCA 1-2-3-6-7-17. In queste forme la mutazione genetica è rappresentata dalla presenza di un'espansione di un tratto di ripetizioni trinucleotidiche CAG, che si trova nella regione codificante del gene (Tabella 1 in Appendice I).

Studi di correlazione tra genotipo e fenotipo hanno dimostrato che in molte di queste forme esiste una correlazione inversa tra lunghezza del tratto espanso ed età di esordio e gravità della malattia. Per ciascuna forma è definita una soglia patologica dell'espansione CAG che determina la manifestazione dei sintomi clinici. Nella trasmissione da genitore a figlio è possibile si verifichi un aumento o diminuzione del numero delle triplette, a causa dell'instabilità meiotica del tratto CAG. Questo meccanismo è alla base del fenomeno dell'anticipazione che consiste nell'osservare nella stessa famiglia età di esordio della malattia progressivamente più precoci con il passare delle generazioni.

Alcune forme più rare di SCA sono causate da espansioni di tratti del DNA diverse da CAG (Tabella 1 in Appendice I) o da mutazioni genetiche convenzionali quali mutazioni puntiformi, delezioni-inserzioni, varianti di splicing (Tabella 2 in Appendice I).

La forma SCA17 è causata da espansioni > 46 CAG nel gene TBP ed è trasmessa con modalità autosomica dominante. Per espansioni tra 40 e 46 CAG (espansioni intermedie), la manifestazione della malattia dipende dalla concomitante presenza di una variante patogena in eterozigosi in un secondo gene STUB1 (STIP1 homologous and U box-containing protein 1).

La particolarità di questa forma è di avere una modalità di espressione fenotipica e di trasmissione genetica digenica (SCA17-digenic) e quindi sia le indagini diagnostiche sia la consulenza genetica nelle famiglie deve tenere conto di questa particolare modalità di trasmissione.

Per un inquadramento diagnostico molecolare il più possibile efficace e rapido, può risultare utile la valutazione delle caratteristiche cliniche distintive e considerare, insieme alla storia familiare anche la provenienza geografica della famiglia. In Italia i genotipi più comuni sono rappresentati da SCA1, SCA2, SCA17 e SCA17-digenica.

Nel caso in cui, in una particolare famiglia, sia stata trovata la mutazione genetica responsabile della patologia ereditaria, è possibile eseguire lo stesso test anche su famigliari che sono a rischio di avere ereditato la malattia e non hanno manifestazioni cliniche (diagnosi pre-sintomatica). Non sono ancora disponibili terapie in grado di rallentare o arrestare la progressione clinica.

Atassie episodiche (EA)

Le atassie episodiche sono malattie a trasmissione autosomica dominante, con una prevalenza stimata inferiore a 1:100000. Clinicamente sono caratterizzate da episodi ricorrenti di atassia, vertigine, nausea e disartria. L'attuale classificazione riconosce diversi sottogruppi genetici (Tabella 3 in Appendice I).

Le forme più frequenti sono la forma di tipo 1 (EA1), associata a varianti patologiche nel gene per il canale del potassio (KCNA1) e la forma di tipo 2 (EA2) associata a varianti patologiche nel gene per il canale del calcio CACNA1A.

Gli episodi possono durare pochi minuti (ad es. in EA1), o alcune ore o anche alcuni giorni (ad es. in EA2). Gli episodi possono essere provocati da esercizio fisico, dall'uso di alcool o caffeina, da stress emotivi o anche dalla temperatura elevata. Nell'intervallo tra un episodio e l'altro l'obiettività neurologica è per lo più negativa, tranne che per la presenza di mioclonie nella forma EA1 e di nistagmo e più raramente di lieve atassia della marcia nella forma EA2.

Nelle forme di EA1 e EA2, la severità e la frequenza degli attacchi può essere attenuata dalla somministrazione di acetazolamide, 4-aminopiridina, o farmaci anti-epilettici.

La forma EA2 è allelica a SCA6 e alla forma di emicrania emiplegica familiare (Familial Hemiplegic Migraine 1, FHM1). In quest'ultima forma, durante gli attacchi i pazienti lamentano emicrania e presentano una sindrome emiplegica che potrebbe far sospettare un evento di tipo ischemico. In una stessa famiglia EA2 si

possono trovare pazienti che presentano atassia e pazienti che presentano emicrania emiplegica.

Atassia di Friedreich (FRDA)

L'Atassia di Friedreich (FRDA) è la forma più comune di atassia ereditaria trasmessa con modalità autosomica recessiva, con una prevalenza stimata in Italia di circa 2-4 casi ogni 100.000 abitanti (Tabella 4 in Appendice I).

La malattia esordisce generalmente tra gli 8 e i 14 anni, ed è caratterizzata da progressiva atassia del cammino, incoordinazione motoria, disartria, assenza dei riflessi osteotendinei, perdita delle sensibilità profonde e segni piramidali.

Nella maggioranza dei soggetti sono inoltre presenti alterazioni scheletriche come scoliosi e piede cavo, e più della metà dei soggetti presenta una cardiopatia ipertrofica. Circa il 10-20% dei casi sviluppa diabete mellito. Queste manifestazioni non-neurologiche possono precedere anche di qualche anno la comparsa dei sintomi neurologici. Con il concludersi della patologia compaiono incoordinazione degli arti superiori, difficoltà nella motilità fine delle mani (ad es. nella scrittura), difficoltà nell'articolazione della parola (disartria) e nella deglutizione (disfagia).

La deambulazione viene persa mediamente dopo 15-20 anni dall'esordio dei sintomi neurologici. Negli stadi avanzati della malattia possono diventare evidenti una sordità neurosensoriale, un grave ipovisus causato da atrofia ottica, e disturbi sfinterici (urgenza minzionale/incontinenza). Le cause di morte più frequenti sono rappresentate da insufficienza cardiaca e infezioni respiratorie.

All'esame di RMN è presente atrofia del midollo cervicale, ma non atrofia cerebellare. L'esame elettroencefalografico (ENG) evidenzia una neuropatia assonale sensitiva.

Geneticamente, in circa il 95% dei casi, la malattia è dovuta ad una espansione patologica di un tratto di triplette GAA nel primo introne del gene FXN, che codifica per una proteina mitocondriale, chiamata frataxina. Negli individui sani la lunghezza del tratto GAA ripetuto contiene da 6 a 36 triplette, mentre nei pazienti con atassia di Friedreich la stessa regione può comprendere da 90 a 1300 triplette.

Essendo una malattia a trasmissione autosomica recessiva, entrambe le copie (alleli) del gene FXN contengono l'espansione patologica, ereditata da entrambi i genitori che sono portatori sani dell'alterazione genetica (ciascun genitore trasmette uno degli alleli espansi). Nel 3-5% dei casi i pazienti risultano eterozigoti composti, in quanto presentano l'espansione di triplette GAA su un allele e una mutazione puntiforme sull'altro allele del gene FXN.

Il tratto espanso nel primo introne del gene FXN determina una grave riduzione della produzione della proteina frataxina, la cui carenza è la causa primaria del danno neurologico e sistemico. Maggiore è la lunghezza del tratto espanso e minore è la quantità di proteina che viene sintetizzata dalle cellule. Dal punto di vista clinico una minor produzione di frataxina si manifesta con una più precoce insorgenza dei sintomi.

Pazienti con espansioni al di sotto di 200-300 ripetizioni GAA hanno generalmente un esordio dei sintomi molto più tardivo (dopo i 25 anni), e presentano un fenotipo clinico più lieve e una progressione più lenta della sintomatologia.

Attualmente non sono ancora disponibili terapie in grado di arrestare la progressione della malattia e, pertanto, il trattamento è sintomatico e di supporto.

Atassie autosomica recessive (non-Friedreich)

Per un elenco aggiornato delle forme afferenti a questo gruppo di atassie cerebellari fare riferimento alla Tabella 4 in Appendice I e ai dati aggiornati della letteratura (<https://neuromuscular.wustl.edu/>). Verranno brevemente presentate di seguito solo le forme che possono essere sospettate sulla base di specifiche caratteristiche cliniche, biochimiche o radiologiche che possono essere d'aiuto nell'orientare il processo diagnostico con l'analisi un singolo gene o di un gruppo ristretto di geni specifici per la malattia.

Atassia con deficit ereditario di vitamina E (AVED)

L'atassia da difetto primario di vitamina E (AVED) è caratterizzata da un fenotipo clinico del tutto sovrapponibile a quello dell'atassia di Friedreich, ma con un minore coinvolgimento cardiaco (Tabella 4 in Appendice I).

Geneticamente questa forma è trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per l' α -Tocopherol transfer protein (α -TTP), sul cromosoma 8q13, che ha la funzione di trasporto della vitamina E. L' α -TTP rappresenta la molecola principalmente responsabile della concentrazione ematica di vitamina E e della sua distribuzione ai tessuti dell'organismo.

Sono state identificate oltre 20 diverse mutazioni in questo gene, e la più frequente è la delezione del nucleotide in posizione 744 (744delA). In alcuni pazienti l'atassia si associa a retinite pigmentosa.

La malattia è molto rara, ma è importante che venga considerata primariamente nel percorso diagnostico e distinta dalla FRDA in quanto la supplementazione precoce con vitamina E, per via orale può rallentare la progressione della malattia.

Oltre a mutazioni nel gene α -TTP, un deficit geneticamente determinato di vitamina E può essere riscontrato anche nella abetalipoproteinemia (codice di esenzione RCG070 - Difetti congeniti del metabolismo delle lipoproteine escluso: ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; ipercolesterolemia primitiva poligenica; ipercolesterolemia familiare combinata; iperlipoproteinemia di tipo III) (Tabella 4 in Appendice I). Nell'abetalipoproteinemia, il quadro clinico è simile a quello della FRDA ed è caratterizzato da atassia (esordio precoce), nistagmo, disartria, assenza dei riflessi osteotendinei, perdita delle sensibilità propriocettive e retinite pigmentosa. Gli esami di laboratorio dimostrano: assenza delle lipoproteine VLDV (very low density lipoprotein) e LDL (low density lipoprotein), basse concentrazioni di colesterolo, trigliceridi e vitamine liposolubili A, E, e K, e un'alta percentuale di acantociti nel sangue (50-100%). Da un punto di vista genetico, la malattia è eterogenea. In alcuni pazienti sono state descritte mutazioni nel gene che codifica per una subunità della proteina MTP (microsomal triglyceride transfer protein), implicata nella formazione e secrezione epatica di VLDL. È necessario impostare una dieta a basso contenuto di grassi con integrazione di vitamine liposolubili (A, D, E e K) per rallentare la progressione di malattia.

Oltre alle forme genetiche associate a deficit di vitamina E, esistono delle forme acquisite causate da patologie prevalentemente a carico dell'intestino che determinano un malassorbimento delle proteine liposolubili.

Atassia telangiectasia (AT)

L'atassia telangiectasia (AT) è una forma a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da esordio precoce, aprassia oculare, ridotti riflessi osteotendinei, difetti immunitari (fino al 60% dei soggetti) ed elevati livelli di alfafetoproteina e predisposizione a sviluppare neoplasie maligne (Tabella 4 in Appendice I).

Tra le caratteristiche peculiari di questa atassia è il riscontro di piccole dilatazioni multiple dei vasi sanguigni capillari del derma o delle mucose (telangiectasie) che si presentano come striature, fini e lineari, di colorito rosso o bluastro. Le telangiectasie sono tipicamente delocalizzate a livello delle sclere e delle aree esposte al sole e possono anche manifestarsi più tardivamente rispetto all'esordio della sintomatologia neurologica.

L'atassia cerebellare è il più precoce e principale sintomo neurologico della malattia, quasi sempre la causa della prima consultazione specialistica. La maggior parte dei bambini affetti da AT appare normale alla nascita e presenta uno sviluppo psicomotorio non diverso dai coetanei sino all'epoca di acquisizione della deambulazione autonoma, la cui emergenza però si associa a incertezza posturale con frequenti oscillazioni e cadute, spesso rilevato dai genitori come primo elemento di allarme nello sviluppo di un bambino per il resto normale. Quando attentamente interrogati, essi riconducono a tale epoca il riscontro di un rallentamento dello sviluppo motorio posturale, descritto come goffaggine, ipotonia, o instabilità nel mantenimento della postura seduta. A volte questi sintomi tendono ad essere meno evidenti fra i 3 ed i 7 anni, procrastinando la prima consultazione specialistica.

Le funzioni cognitive sono preservate anche in età adulta, anche se spesso difficilmente valutabili a causa della grave disartria.

Tra i sintomi neurologici possono esserci anche coreoatetosi, distonia, mioclonie e tremore intenzionale. La RMN encefalo dimostra una selettiva atrofia cerebellare e l'elettromiografia (EMG) una neuropatia assonale sensitivo-motoria.

L'immunodeficienza, di gravità variabile, è presente in circa il 60% dei pazienti AT e coinvolge le risposte sia umorale che cellulare. L'assenza di anomalie immunologiche non deve precludere la diagnosi di Atassia Telangiectasia. I difetti dell'immunità umorale possono essere rappresentati da livelli ridotti di immunoglobuline IgA, IgM e IgG, e, solo in rari casi di severa ipogammaglobulinemia e/o elevata frequenza di infezioni delle vie respiratorie può essere considerata la possibilità di trattamento sostitutivo con immunoglobuline. I difetti dell'immunità cellulare presentano alterato numero e funzione dei linfociti T. In particolare in caso di difetto significativo dei linfociti CD4+ va presa in considerazione la profilassi con cotrimoxazolo contro le infezioni da *Pneumocystis jirovecii*. La profilassi va iniziata nel caso le cellule CD4+ siano < 750/mmc in bambini di età < 12 mesi, < 500/mmc in bambini di età compresa tra 1-5 anni, < 200/mmc in bambini oltre i 5 anni di età e negli adulti.

Le cellule dei pazienti con AT presentano un'aumentata sensibilità alle radiazioni ionizzanti. Per tale motivo l'utilizzo diagnostico delle radiazioni ionizzanti (radiografie standard, tomografia computerizzata - TC, scintigrafie) deve essere limitato alle condizioni di assoluta indispensabilità. In caso di neoplasie sono quindi necessari protocolli chemioterapici attenuati. Le forme più frequenti di neoplasie maligne nei pazienti con AT di età inferiore ai 20 anni sono leucemie e linfomi (85% di tutte le neoplasie maligne nell'infanzia). Negli adulti sono frequenti sia tumori linfoidi che diversi tipi di tumori solidi, inclusi i carcinomi della mammella, dello stomaco, del fegato, della parotide e dell'esofago.

I pazienti con AT possono inoltre presentare un'ampia gamma di manifestazioni cliniche oltre a quelle già citate, tra cui disturbi metabolici, ritardo della crescita, scarso sviluppo puberale, diabete insulino-resistente e atrofia delle gonadi. Oggi molti pazienti raggiungono i 25 anni ed alcuni sopravvivono fino a 40 e 50 anni. In questi pazienti l'insufficienza respiratoria, con o senza infezioni identificabili, è la causa maggiore di morbilità e mortalità.

Il gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated gene) codifica per una proteina coinvolta nei processi di controllo-riparo dei danni del DNA. Attualmente non è disponibile una terapia specifica per questa forma, ma è importante la sorveglianza clinica per una diagnosi precoce di neoplasie.

Atassia cerebellare con neuropatia e areflessia vestibolare (CANVAS)

La sindrome denominata CANVAS (Atassia Cerebellare, Neuropatia, Areflessia Vestibolare) è una forma neurodegenerativa ad esordio nell'età adulta a trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni bialleliche nel gene RFC1 (Replication factor C subunit 1).

Il quadro clinico è caratterizzato da atassia cerebellare, deficit sensitivi e perdita dei riflessi osteotendinei, alterazioni dei riflessi otovestibolari (abolizione del riflesso "occhi di bambola"), e disautonomia (ipotensione ortostatica, disturbi sfinterici). Una percentuale di pazienti riferisce anche la presenza di tosse.

La malattia ha un decorso lentamente progressivo, circa metà degli individui ha bisogno di un appoggio per la deambulazione dopo dieci anni dall'esordio della malattia.

La RMN encefalo dimostra la presenza di atrofia cerebellare e l'elettroencefalografia rileva una neuropatia assonale sensitiva. Per l'inquadramento diagnostico può essere utile lo studio strumentale dei riflessi otovestibolari.

Il quadro clinico può presentare alcuni aspetti di sovrapposizione con l'Atrofia multisistemica di tipo cerebellare (codice di esenzione RF0081) e per questo la disponibilità di un test genetico per la forma CANVAS può essere di aiuto per la diagnosi differenziale soprattutto negli stadi iniziali.

La mutazione patogenetica nel gene RFC1 consiste in una sequenza espansa di ripetizioni AAGGG (> 400). Sono state identificate inoltre sequenze di ripetute differenti all'interno del gene RFC1 la cui patogenicità è ancora oggetto di studio. Al momento non esistono trattamenti efficaci per rallentare o fermare la progressione di malattia.

Atassie con aprassia oculare (AOA)

Il termine Atassia con Aprassia Oculomotoria (AOA) identifica un gruppo di patologie genetiche a trasmissione autosomica recessiva caratterizzate da atassia cerebellare con atrofia cerebellare, esordio infantile-giovanile, alterazioni dei movimenti oculari (aprassia oculare, nistagmo, strabismo) e neuropatia assonale sensitivo-motoria (Tabella 4 in Appendice I).

La forma di tipo 1 (AOA1) è causata da mutazioni nel gene APTX, che codifica per una proteina chiamata apratassina. I pazienti presentano anche elevati livelli di colesterolo e deficit di albumina.

La forma di tipo 2 (AOA2) è causata da mutazioni nel gene SETX che causa una perdita di funzione della proteina senatassina. I pazienti presentano aumentati livelli plasmatici di alfafetoproteina.

L'atassia con aprassia oculomotoria di tipo 3 (AOA3) è stata descritta in una famiglia saudita ed è causata da mutazioni nel gene PIK3R5.

La forma di tipo 4 (AOA4) è causata da mutazioni nel gene PNKP. In aggiunta al quadro clinico tipico della AOA i pazienti possono presentare anche microcefalia, deficit cognitivi ed epilessia. Gli esami biochimici evidenziano un incremento dei livelli di alfafetoproteina e di colesterolo, e un deficit di albumina.

Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

L'atassia spastica di Charlevoix-Saguenay (ARSACS) è una forma di atassia recessiva, particolarmente frequente in una regione del Quebec (Canada) (Tabella 4 in Appendice I).

È clinicamente caratterizzata da un fenotipo atasso-spastico, caratterizzato da progressiva atassia cerebellare, neuropatia periferica e spasticità. L'esordio classico avviene nella prima infanzia, con un ritardo nell'acquisizione della deambulazione, ma sono descritti anche individui con esordio in età giovanile adulta. Disturbi oculomotori, disartria e atassia degli arti superiori compaiono dopo i disturbi dell'equilibrio. Occasionalmente ARSACS esordisce con le caratteristiche di neuropatia periferica senso-motoria mista assonale-demielinizzante. Nelle fasi avanzate è evidente amiotrofia e spasticità prevalentemente distale.

La RMN dell'encefalo dimostra atrofia cerebellare associata a strie lineari di ipointensità di segnale nel ponte, che appare di dimensioni aumentate. Queste caratteristiche di neuroimaging sono facilmente riconoscibili all'esame RMN standard e possono orientare la diagnosi genetica.

La malattia è causata da varianti in omozigosi o eterozigosi composta nel gene SACS che codifica per una proteina denominata saccina. Al momento non esistono terapie in grado di rallentare o fermare la progressione della malattia.

Atassia associata a ipogonadismo

L'atassia cerebellare con ipogonadismo ipogonadotropo è una patologia a trasmissione autosomica recessiva denominata Sindrome di Gordon Holmes o sindrome di Boucher-Neuhauser nel caso sia associata a distrofia corioretinica (Tabella 4 in Appendice I).

Entrambe le sindromi sono associate a mutazioni in omozigosi o eterozigosi composta nel gene PNPLA6 che causa deficit dell'enzima "neuropathy target esterase". Mutazioni nello stesso gene causano anche una forma di paraparesi spastica complicata da neuropatia e ritardo mentale (SPG39) e la sindrome di Oliver

McFarlane caratterizzata da tricomegalia, atrofia corioretinica, deficit ormonali multipli (GH, TSH, FSH, LH). I fenotipi clinici associati a mutazioni nel gene PNPLA6 possono sovrapporsi o essere estremamente variabili per età di esordio e severità. Al momento non esistono terapie efficaci per rallentare o fermare la progressione di malattia.

Altre atassie cerebellari autosomico recessive

Oltre alle forme già descritte, sono da considerare ai fini diagnostici altre forme molto più rare di atassia cerebellare a trasmissione autosomico recessive (Tabella 4 in Appendice I; <https://neuromuscular.wustl.edu/>). Queste atassie sono anche classificate come ARCA (Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias) o come SCAR (Spinocerebellar Ataxias Recessive) e molte rientrano in entrambe le classificazioni.

Atassie a trasmissione legata al cromosoma X

Sindrome da X-fragile con tremore e atassia (FXTAS)

Tra le atassie genetiche associate al cromosoma X, la forma più frequente è quella denominata sindrome da X fragile con tremore e atassia (Fragile X tremor/ataxia syndrome, FXTAS). FXTAS causata da una espansione di triplette CGG nel gene FMR1. L'espansione varia da 55 a 200 triplette ripetute ("premutazione").

Espansioni superiori alle 200 triplette causano la sindrome dell'X-fragile: si tratta di una forma ad esordio infantile giovanile e rappresenta la causa più frequente di disabilità intellettiva e autismo nella popolazione maschile.

Espansioni al di sotto delle 200 triplette CGG in soggetti maschi, causano una sindrome ad esordio tardivo (sesta decade) caratterizzata da tremore, atassia, parkinsonismo, decadimento cognitivo, neuropatia, disturbi del sonno e disturbi comportamentali. La RMN dell'encefalo evidenzia regioni simmetriche di aumentata intensità di segnale in T2 a livello dei peduncoli cerebellari medi e alterazioni di segnale della sostanza bianca cerebellare e sovratentoriale.

Nel caso di FXTAS, la consulenza genetica per i familiari è molto importante in quanto le donne della famiglia possono essere a rischio di avere figli maschi affetti da ritardo mentale associato alla mutazione X-fragile (con espansioni superiori alla 200 triplette CGG.).

Le donne portatrici inoltre possono presentare una menopausa precoce (20-30% delle donne carriers) e in alcuni casi (6-15%) possono manifestare i sintomi della malattia FXTAS.

Al momento non esistono terapie efficaci per rallentare o fermare la progressione di malattia.

Paraplegie spastiche ereditarie

Le paraplegie spastiche ereditarie sono forme caratterizzate dalla degenerazione del fascio corticospinale. La prevalenza delle paraparesi spastiche è di 0.9 -9.6 casi ogni 100.000 individui, ed è variabile a seconda della regione geografica considerata.

Le paraparesi spastiche ereditarie vengono classificate come SPG (Spastic Paraplegias) e vengono distinte da un numero progressivo determinato dall'ordine cronologico nel quali i diversi geni causativi sono stati identificati (<https://neuromuscular.wustl.edu/>).

A differenza delle forme ereditarie di atassia cerebellare (che sono classificate in maniera distinta in base alla modalità di trasmissione) la classificazione delle SPG è unica e include forme dominanti (AD), recessive (AR) e X-linked.

Clinicamente le paraparesi spastiche si distinguono in forme "pure" e forme "complesse".

Le forme definite pure sono caratterizzate da spasticità e segni piramidali agli arti inferiori e possono comprendere tra i sintomi anche disturbi sfinterici urinari e lievi alterazioni delle sensibilità pallestesica e statochinestesia.

Nelle forme "complesse" si associano alle caratteristiche precedenti anche sintomi e segni neurologici aggiuntivi e a volte anomalie riscontrabili alle neuroimmagini. La maggior parte delle paraparesi spastiche AD sono forme "pure", mentre le forme AR si presentano per lo più come forme "complesse". Queste ultime possono essere caratterizzate dalla presenza di atrofia ottica, neuropatia periferica, retinopatia, demenza, ritardo mentale e sordità.

L'età di esordio è molto variabile dalla prima infanzia all'età adulta. La rigidità agli arti inferiori si accentua con i cambi di temperatura e se il paziente mantiene a lungo la posizione seduta. La progressione della malattia può portare all'utilizzo di ausili per deambulare (deambulatore/carrozzina).

La forma più frequente di paraparesi spastica, responsabile di circa il 50% è delle forme a trasmissione autosomico dominante, è causata da mutazioni (mutazioni puntiformi o delezioni) nel gene SPAST (SPG4). Raramente sono stati descritti anche casi senza storia familiare (Tabella 5 in Appendice I).

La seconda forma più frequente di AD è SPG3A, causata da mutazioni nel gene ATL che codifica per una proteina chiamata atlastina. Si tratta di una paraparesi spastica pura, raramente associata a neuropatia e con esordio infantile o giovanile.

Tra le forme di paraparesi spastica trasmesse con modalità AR, le forme più frequenti sono rappresentate da

SPG7, SPG11 e SPG15.

SPG7, è causata da mutazioni nel gene codificante per la paraplegina, ha una frequenza di circa il 7% delle forme sporadiche ad esordio tardivo ed è caratterizzata da un fenotipo atasso-spastico, spesso associato alla presenza di atrofia cerebellare.

SPG11 è SPG15 sono forme generalmente ad esordio giovanile (prima dei 25 anni). Sono forme associate a deterioramento cognitivo, disartria e riscontro di corpo calloso sottile alla RMN dell'encefalo.

La RMN encefalo può essere d'aiuto nell'orientamento. In particolare la presenza di atrofia del corpo calloso e di alterazioni di segnale della sostanza bianca può indirizzare verso alcune forme di paraparesi spastica ereditaria quali SPG11-15-21 e 48.

Tra le forme associate al cromosoma X, la paraparesi spastica associata a mutazioni nel gene L1-CAM (SPG1) ha un esordio infantile ed è allelica alla sindrome MASA (Mentalretardation, Aphasia, Shufflinggait, Adductedthumbs) e alla forma di idrocefalo con stenosi dell'acquedotto legato all'X (HSAS).

Mutazioni nel gene per la proteina proteolipidica (PLP) sono associate alla forma SPG2. Tali mutazioni interferiscono con la corretta mielinizzazione degli assoni e si associano a fenotipi diversi, tra cui la forma infantile della sindrome di Pelizaeus-Merzbacher (codice di esenzione RFG010 – Leucodistrofie), disturbi dell'oculomozione, atassia, ritardo mentale, paraparesi spastica ad esordio in età adulta.

Attualmente non è disponibile una terapia in grado di rallentare o fermare la progressione di malattia, ma sono disponibili terapie per ridurre il sintomo della spasticità (farmaci per via orale, iniezioni di tossina botulinica, pompe intratecali).

Altre malattie spinocerebellari rare

Oltre alle forme descritte in dettaglio, è necessario tenere in considerazione anche forme che si presentano clinicamente come di atassie cerebellari o paraparesi spastiche ma per le quali non sia stato ancora possibile arrivare ad una definizione etiologica genetica precisa.

Possono essere considerati in questo gruppo, i pazienti con presentazione sporadica di una forma neurodegenerativa progressiva per i quali siano state escluse cause acquisite note.

Epidemiologia

L'atassia ereditaria più comune è rappresentata dall'atassia di Friedreich che ha una prevalenza nelle popolazioni di origine caucasica di 2×10^5 e una frequenza di soggetti portatori di circa 1 su 100 individui.

Studi recenti sembrano indicare una frequenza analoga o anche superiore per portatori sani della forma CANVAS (stimati essere circa 4-5%).

La prevalenza delle atassie ereditarie autosomico dominanti è stata stimata fra 0.5 e 5.6 casi su 100.000 (media 2.7/100.000 individui). Tuttavia la frequenza relativa dei diversi genotipi SCA varia a seconda della popolazione studiata. Infatti studi effettuati in Europa, Stati Uniti e Giappone riportano la SCA3 come sottogruppo genetico più frequente, mentre relativamente più rara è la forma SCA1.

Una analoga distribuzione genotipica è stata confermata anche in studi effettuati in Francia ed in Germania. La SCA6 è relativamente frequente in Francia e in Germania, mentre sembra essere molto rara in Italia. In Italia i genotipi più comuni sono rappresentati da SCA1e SCA2, mentre SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 e DRPLA rappresentano una percentuale piuttosto esigua delle famiglie Italiane con atassia cerebellare autosomico dominante (ciascuna circa 1%). La prevalenza delle paraparesi spastiche ereditarie varia tra 0.9 e 9.6 per 100.000 individui (media 4.26/100.000). La forma più comune è rappresentata da SPG4, che costituisce circa il 50%.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

Soggetto di qualsiasi età che presenta disturbi dell'equilibrio, instabilità nella marcia, e/o rigidità muscolare, e/o disartria a carattere progressivo, in presenza di:

- storia familiare positiva o dubbia (presenza di disturbi analoghi accertati o riferiti in uno dei genitori o in altri famigliari di I grado, ad es. cugini),
- storia familiare negativa, in un soggetto con fenotipo neurologico compatibile e nel quale siano state escluse forme acquisite o secondarie di atassia o paraparesi spastica.

Indipendentemente dall'età d'insorgenza, la valutazione clinica da parte di neurologo esperto o neuropsichiatra infantile è indispensabile per migliorare l'accuratezza diagnostica: valutazione delle modalità d'insorgenza progressione dei disturbi dell'equilibrio e del cammino, presenza di disartria e disturbi della scrittura, riduzione o incremento dei riflessi osteotendinei, alterazioni dei movimenti oculari, presenza o meno di disturbi sfinterici, presenza o meno di segni di compromissione extrapiramidale e/o cognitiva. L'insieme dei dati clinici e di trasmissione genetica, elettrofisiologici e neuroradiologici sono di solito sufficienti per definire l'ipotesi diagnostica e selezionare i test molecolari da eseguire.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La valutazione clinica da parte di un neurologo o neuropsichiatra infantile esperto è indispensabile per migliorare l'accuratezza diagnostica e deve includere: accurata raccolta della storia familiare, dell'anamnesi clinica (sintomi, età e modalità di insorgenza, progressione); esame obiettivo neurologico completo con particolare riferimento alla presenza di alterazioni dei movimenti oculari, disartria, disfagia, segni/sintomi cerebellari ed extrapiramidali, disturbi sfinterici, riduzione o incremento dei riflessi osteotendinei.

ELEMENTI CLINICI

Forme cliniche caratterizzate prevalentemente da un quadro atassico o prevalentemente paraparetospastico, associato o meno a coinvolgimento di altri sintomi neurologici o di altri apparati (ad es. cardiovascolare, muscoloscheletrico, endocrino) ad andamento progressivo, in presenza o meno di storia familiare per le quali sono state escluse le cause acquisite più comuni quali:

- trattamenti con farmaci che possono causare tossicità cerebellare o neuro-epatossicità,
- esposizione a sostanze neurotossiche (ad es. alcool),
- sclerosi multipla, o altre malattie infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale (SNC),
- tumori cerebrali,
- forme paraneoplastiche,
- forme secondarie a patologie infiammatorie sistemiche,
- danni vascolari,
- deficit di vitamina B12,
- mielopatia cervicale.

Conferma del fenotipo clinico mediante anamnesi e visita neurologica.

Definizione della modalità di trasmissione della malattia mediante ricostruzione dell'albero genealogico, se possibile esaminando anche i parenti di primo grado.

DATI LABORATORISTICI

Esami di laboratorio che possono essere d'aiuto per la diagnosi:

- funzionalità epatica e metabolismo del rame (cupremia, cupruria e ceruloplasminemia), emocromo con ricerca di acantociti, dosaggio alfa-fetoproteina, anticorpi antifosfolipidi, autoanticorpi sistemici (ANA, ENA) anticorpi anticervelletto, albuminemia, colesterolo e lipoproteine, dosaggio acidi grassi a catena molto lunga, trigliceridi, immunoglobuline IgA, IgG, IgM, sottoclassi IgG (dopo i 2 anni di età), IgE, sottopopolazioni linfocitarie, dosaggio della tiamina, vitamina E, B12, omocisteinemia, acantociti, acido fitanico, colestano.

ELEMENTI STRUMENTALI

- Risonanza Magnetica (RMN) dell'encefalo è utile sia per supportare la diagnosi di malattia spinocerebellare, sia per escludere eventuali altre patologie che rientrano nella diagnosi differenziale e per le quali potrebbe essere richiesto il completamento con il mezzo di contrasto. Alcune forme sono associate a quadri di RMN significativamente indicative per specifiche forme di malattie spinocerebellari quali: SPG11/15 (corpo calloso sottile); FXTAS (alterazione peduncoli cerebellari); ARSACS (atrofia cerebellare vermiana e alterazioni del ponte); SCA1-2 (atrofia olivo-ponto-cerebellare).
- Tomografica Computerizzata (TC) encefalo basale e con mezzo di contrasto (mdc): solo quando non è possibile eseguire la RMN per controindicazioni dipendenti dalla condizione del paziente. Nella

Atassia-Telangiectasia l'impiego di TC deve essere limitato alle condizioni di assoluta indispensabilità.

- RMN del midollo spinale: in presenza di una paraparesi spastica o di segni o sintomi di coinvolgimento midollare.
- Elettromiografia (EMG): con studio della velocità di conduzione motoria e sensitiva.
- Potenziali evocati multimodali (somatosensoriali – PESS; motori – PEM; visivi – PEV): per la valutazione dell'integrità delle vie sensitive e motorie.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Gli esami genetici attualmente disponibili per una analisi diretta di mutazione, consentono di diagnosticare circa il 60-70% delle famiglie con atassia ereditaria. Vale a dire che circa il 30-40 % dei pazienti con sicura storia familiare per atassia ereditaria a trasmissione autosomica dominante o recessiva, risultano negativi per la presenza di mutazioni nei geni fino ad oggi identificati.

Molti degli esami genetici che consentono di arrivare ad una definizione eziologica precisa di forme spinocerebellari ereditarie, sono attualmente eseguibili solo in laboratori specializzati oppure solo a scopo di ricerca. In particolare per forme che NON siano associate a mutazioni ricorrenti note, e che quindi richiedano l'analisi estesa della sequenza genica, i tempi di indagine possono essere particolarmente lunghi.

Per l'esecuzione delle indagini di tipo genetico molecolare è quindi consigliabile procedere gradualmente eseguendo uno schema a più tappe.

Esempio di procedimento diagnostico per genetica molecolare nelle malattie spinocerebellari

Forme con fenotipo prevalentemente atassico

- 1) Ricerca presenza di espansione di sequenze ripetute nei geni associati ad AtassiadiFriedreich, SCA1-2-3-6-7-17, e CANVAS.
- 2) Se la ricerca di espansioni patologiche risultasse negativa, proseguire le indagini per la ricerca delle altre mutazioni genetiche attualmente note tramite analisi di sequenziamento di nuova generazione.
- 3) Per pazienti che presentano sintomi atassici episodici ricorrenti, in particolare se con storia familiare positiva, iniziare l'iter diagnostico genetico con le analisi di sequenziamento di nuova generazione per la ricerca di mutazioni nei geni associati ad atassia episodica.
- 4) Per pazienti di sesso maschile che presentino un esordio tardivo della sintomatologia atassica, senza storia familiare o con fratelli affetti da disturbi analoghi, iniziare l'iter diagnostico genetico con la richiesta del test per la valutazione della permutazione nel gene FRAXA associata a sindrome FXTAS (Fragile-XassociatedTremor/AtaxiaSyndrome).

Forme con fenotipo prevalentemente paraparesi-spastico

- 1) In soggetti affetti da paraparesi spastica iniziare l'iter diagnostico richiedendo i test genetici per SPG4 e SPG7.
- 2) Se la ricerca di mutazioni associate a SPG4 e SPG7 risultasse negativa, proseguire le indagini per la ricerca delle altre mutazioni genetiche attualmente note tramite analisi di sequenziamento di nuova generazione

Gli accertamenti diagnostici elencati sopra possono essere svolti in regime ambulatoriale o ambulatoriale facilitato con esenzione R99.

Specifiche per l'esecuzione di test genetici

Per l'esecuzione dei test genetici per pazienti maggiorenni o minorenni è necessario acquisire il consenso informato specifico per l'analisi genetica dal diretto interessato o dai genitori o dal tutore legale a seconda delle circostanze.

Il test genetico non può essere richiesto da familiari o terze parti (assicurazioni, datori di lavoro, ecc.). Il risultato del test genetico deve essere consegnato solo all'interessato o al suo tutore legale da parte dello specialista che prende in carico il paziente (neurologo o genetista medico).

Test di conferma della diagnosi clinica

Il test genetico in presenza di sintomi clinici di malattia è indicato sia in caso di storia familiare positiva che negativa. Nel caso di storia familiare negativa è indispensabile accompagnare i familiari durante l'iter

diagnostico con un processo di consulenza genetica in quanto la risposta positiva di malattia ereditaria può portare conseguenze drammatiche ai familiari a rischio.

Diagnosi di portatore sano e diagnosi prenatale (per le forme a trasmissione recessiva)

A seguito di appropriata consulenza genetica, si effettua l'analisi molecolare nei familiari a rischio di soggetti che hanno ricevuto una diagnosi genetica per una forma a trasmissione recessiva. Il genetista medico, inseguito ai risultati del test di portatore, definirà il rischio di coppia e l'appropriatezza per accedere ad una eventuale diagnosi prenatale.

Diagnosi presintomatica (per le forme a trasmissione dominante)

Per accedere alla diagnosi presintomatica i soggetti a rischio di malattia spinocerebellare a trasmissione dominante (o digenica) devono seguire l'iter previsto dalle linee guida internazionali.

La scelta nella maggior parte dei casi è finalizzata a scelte familiari e procreative.

I protocolli di uso corrente prevedono l'esclusione dei minori al test predittivo o di soggetti a rischio di suicidio.

Linee Guida Internazionali e modalità di applicazione dell'iter

In considerazione dei problemi psicologici, medici, etici e legali connessi al test presintomatico, in tutti i Presidi dove si effettua il test devono essere rispettate le Linee Guida Internazionali.

L'iter prevede un'articolazione di specialisti e di incontri secondo un protocollo generale, le cui modalità di applicazione devono venire approvate dal comitato etico dell'Ente.

Diagnosi prenatale

Il test prenatale viene richiesto per malattie ereditarie autosomico dominanti nel caso di un genitore affetto o che abbia eseguito test genetico presintomatico.

Il test prenatale viene richiesto per malattie ereditarie autosomico recessive nel caso in cui i genitori siano risultati portatori di una mutazione patogenetica.

NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: **"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"***

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Ulteriori esami aggiuntivi (da richiedere in casi specifici e da considerare a seconda della sintomatologia e dello stadio di malattia) sono:

- ElettroCardioGramma (ECG) e Ecocardiogramma in pazienti con sospetta Atassia di Friedreich,
- Visita neuroftalmologica e Tomografia Ottica Computerizzata (OCT): per valutazione della retina e delle fibre del nervo ottico.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Atrofia multisistemica di tipo Cerebellare (codice di esenzione RF0081).

Criteria terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **"Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici"**.*

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

TERAPIE MEDICHE

La maggior parte delle terapie farmacologiche attualmente disponibili per le forme di atassia cerebellare e paraparesi spastica ereditarie spinocerebellare sono di tipo sintomatico. Gli unici trattamenti che possono

avere un impatto significativo sulla storia naturale della malattia, in grado cioè di attenuarne la progressione e la gravità, sono la somministrazione di integratori specifici nelle forme associate a deficit di Vitamina E, deficit di Coenzima Q10, o altri deficit carenziali riconosciuti. Nella Atassia Telangiectasia può essere d'aiuto la somministrazione di anti ossidanti quali ad esempio la Vitamina C.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
<p><u>Ipertono spastico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Baclofene - Tizanidina cloridrato - Ciclobenzaprina cloridrato - Dantrolene sodico - Tiocolchicoside - Eperisone - Tossina Botulinica 	<p>10-75 mg/die. Età pediatrica: <10 anni: 0,75-2,0 mg /Kg /die >10 anni: 0,75-2,5 mg /Kg /die Max 70 mg /die.</p> <p>2-6 mg/die.</p> <p>10-30 mg/die.</p> <p>25-75 mg/die.</p> <p>4-8 mg/die.</p> <p>150-300 mg/die.</p> <p>Variabile a secondo dei muscoli da trattare e del grado di spasticità.</p>	<p>Ipertonia spastica.</p> <p>Ipertonia spastica. Distonia e/o bruxismo.</p>	<p>Eccessivi effetti collaterali (sedazione, xerostomia, stipsi, disturbi sistema urogenitale, tremore); inefficacia clinica.</p> <p>Inefficacia della terapia.</p>
<p><u>Spasmi muscolari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clonazepam - Alprazolam - Altre (BDZ) Benzodiazepine 	<p>1-8 mg die.</p> <p>0,75-3 mg die.</p> <p>Variabile.</p>	<p>Spasmi muscolari, sindrome delle gambe senza riposo; ansia.</p>	<p>Inefficacia ed eccessivi effetti collaterali (sedazione, amnesia anterograda, vertigini ,reazioni paradosse).</p>
<p><u>Disturbi genito-urinari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolterodina tartrato - Oxibutina - Flavoxato cloridrato - Mirabegron 	<p>2-4 mg/die.</p> <p>2-5 mg/die.</p> <p>200-800 mg/die.</p> <p>50 mg/die.</p>	<p>Urgenza urinaria con o senza incontinenza.</p>	<p>Eccessivi effetti collaterali, inefficacia.</p>

<p><u>Disturbi sensitivi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gabapentin - Pregabalin - Duloxetina - Farmaci antiepilettici 	<p>300-1200 mg/die.</p> <p>150-600 mg/die.</p> <p>30-60 mg/die.</p> <p>Variabile.</p>	<p>Sensazione di dolore, calore, bruciore, formicolio, intorpidimento. Dolore neuropatico.</p>	<p>Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali.</p>
<p><u>Psicosi- alterazioni comportamentali:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aloperidolo - Pimozide - Sulpiride - Tiapride cloridrato - Risperidone - Clozapina - Quetiapina - Olanzapina 	<p>0,5-6 mg/die.</p> <p>1-8 mg/die.</p> <p>50-300 mg/die.</p> <p>100-300 mg/die.</p> <p>0,5-4 mg/die. Età pediatrica: <50 kg 0,25-1 mg/die >50 kg 0,50-2 mg/die</p> <p>25-50 mg/die.</p> <p>50-400 mg/die.</p> <p>5-10 mg die.</p>	<p>Alterazioni comportamentali o psicosi associate o meno a decadimento cognitivo, movimenti involontari ipercinetici (corea).</p>	<p>Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali (parkinsonismo, acatisia, discinesie tardive, ecc.). Per olanzapina, erisperidone allungamento intervallo Q-T. Cautela nei soggetti con diabete, malattie del metabolismo lipidico e alterazioni all'elettrocardiogramma.</p>
<p><u>Disturbi dell'umore:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Valproato - Carbamazepin - Lamotrigina 	<p>Iniziare con 10-15mg/Kg, da aumentare fino alla posologia ottimale da 20 a 30 mg/Kg.</p>	<p>Disturbi dell'umore e alterazioni psico-comportamentali.</p>	<p>Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali. Reazioni cutanee severe per terapia con lamotrigina.</p>
<p><u>Mioclono e epilessia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Valproato - Levetiracetam - Altri antiepilettici 	<p>Vedi sopra.</p> <p>500-2000 mg/die.</p> <p>Variabile.</p>	<p>Mioclono e/o epilessia.</p>	<p>Ipersensibilità, sonnolenza. Per levetiracetam comparsa di parkinsonismo.</p>

<p><u>Sintomi depressivi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amitriptilina - Imipramina - Fluoxetina - Paroxetina - Sertralina - Venlafaxina - Duloxetina - Citalopram - Altri antidepressivi 	<p>200-250 mg/die.</p> <p>75 (max 300)mg/die.</p> <p>20-80 mg/die.</p> <p>20-50 mg/die.</p> <p>50-100 mg/die.</p> <p>30-120 mg/die.</p> <p>30-60 mg/die.</p> <p>10-40 mg/die.</p> <p>Variabile.</p>	<p>Sintomi depressivi, disturbo ossessivo compulsivo.</p>	<p>Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali.</p>
<p><u>Deficit di vitamina E:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamina E 	<p>300-900 mg/die.</p>	<p>Deficit di vitamina E.</p>	
<p><u>Deficit di CoQ10:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CoQ10 	<p>Variabile.</p>	<p>Deficit di CoQ10.</p>	
<p><u>Atassia teleangiectasia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Profilassi contro la Pneumocystis jirovecii: sulfametoxazolo + trimetoprim cp 800 + 160mg. Sospensione orale 80mg/5ml + 400mg/5ml. 	<p><u>Bambini:</u> 150 mg/m²/die di trimetoprim con 750 mg/m²/die di sulfametoxazolo per os, suddivisa in due somministrazioni per 3 giorni consecutivi alla settimana (es.lu-ma-me) o a giorni alterni (es. lu-me-ve). In alternativa: sosp. orale 48 mg/Kg/die in singola dose o in due dosi giornaliere per 3 giorni alla settimana. La dose totale giornaliera non deve superare i 320 mg di trimetoprim e</p>	<p>Difetto significativo dei CD4+. Bambini < 12mesi: CD4+ < 750/mmc. Bambini di età = 1-5aa: CD4+ < 500/mmc. Bambini età > 5 aa: se CD4+ < 200/mmc.</p>	<p>La profilassi va sospesa non appena la conta delle cellule CD4+ rientra nei valori normali.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Aerosol con Tiamfenicolo glicinato acetilcisteinato - Vitamina C cp effervescenti 1 grammo - Immunoglobuline ev o sc 	<p>1600 mg di sulfametoxazolo.</p> <p><u>Adolescenti e adulti:</u> 1 cp da 160 mg+800 mg/die.</p> <p>fl 250 mg/2ml (pediatriche); fl 500 mg/4 ml (adulti) + 2ml fisiologica. Cicli di 10 giorni al mese nel periodo invernale 1 fl al giorno in due somministrazioni.</p> <p>1 gr/die.</p> <p>Deficit IgG. Controindicata se presente solo deficit IgA.</p>	<p>Rinite purulenta frequente/cronica.</p> <p>In qualsiasi momento dalla diagnosi.</p> <p>In base a dati clinici e di laboratorio.</p>	<p>Miglioramento sintomi.</p>
--	---	--	-------------------------------

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Addensanti per alimenti	In base allo stato nutrizionale del paziente.	Disfagia.	-
Integratori alimentari ipercalorici	In base allo stato nutrizionale del paziente.	Disfagia, riduzione Body Mass Index (BMI).	-
<ul style="list-style-type: none"> - Ventilazione meccanica non invasiva (NIV) - Ventilazione a pressione positiva (C-PAP; Pep Mask) 	-	Sindrome apnee notturne/sindrome disventilatoria. Fisioterapia respiratoria per AT.	-

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento	Indicazioni
Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)	Grave disfagia.
Posizionamento stimolatore spinale	Grave spasticità non responsiva a terapia farmacologica.
Posizionamento pompa al Baclofene	Grave spasticità non responsiva a terapia orale.
Posizionamento pace-maker cardiaco	Aritmie cardiache.
Posizionamento defibrillatore impiantabile	Aritmie cardiache.
Stabilizzazione della colonna	Grave scoliosi in atassia di Friedreich.
Allungamento tendini (achilleo, dita dei piedi)	Correzione grave deformità dei piedi (piede cavo, dita a martello).

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Tipo Intervento	Indicazioni
Terapia occupazionale	Mantenimento relazioni psicosociali e capacità occupazionali.
Logopedico	Norme comportamentali per migliorare la disfagia e la gestione della comunicazione.
Fisioterapico	Mantenimento capacità funzionali residue (postura, equilibrio).
Psicologico	Sostegno al paziente, ai famigliari e al caregiver.
Cognitivo	Mantenimento delle capacità cognitive residue.

Aspetti assistenziali

I malati con malattie spinocerebellari hanno diritto agli interventi di protezione sociale secondo la normativa vigente in materia di invalidità civile (a partire dalle L. 118/1971 e L. 18/1980), riconoscimento dell'handicap (L. 104/1992) e della disabilità (L. 68/1999), in relazione alla percentuale di invalidità riconosciuta nelle diverse fasi di sviluppo della malattia.

I pazienti cui è certificata una grave/gravissima disabilità accedono alle misure finalizzate al mantenimento al domicilio a valere sul FNA (Fondo per le Non Autosufficienze, istituito con la Legge n. 296 del 27.12.2006) e

su finanziamenti aggiuntivi regionali, secondo il Piano Operativo deliberato annualmente da Regione Lombardia.

Possono inoltre rendersi necessari interventi di tutela con ricorso al Giudice Tutelare quali la nomina di un amministratore di sostegno. È importante che gli interventi assistenziali siano coordinati con la cura e il piano riabilitativo e siano programmati attraverso progetti personalizzati che tengano conto dello stadio della malattia e delle esigenze specifiche del singolo malato e del singolo nucleo familiare. Per l'attuazione di queste misure è fondamentale il coinvolgimento di tutte le risorse del territorio (inclusi servizi sociali, strutture socio-sanitarie diurne o residenziali, patronati, mondo del lavoro e della previdenza sociale, e associazioni degli stessi malati e familiari) e la sinergia con gli operatori del sistema socio-sanitario lombardo a partire dal medico di medicina generale.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta i documenti:

"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"

"Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari"

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Nelle fasi avanzate, in particolare delle forme di atassia cerebellare, si assiste ad una progressiva perdita dell'autonomia personale e necessità per il paziente di assistenza continua. Per quanto riguarda le condizioni che possono richiedere una gestione in urgenza, sono da segnalare in particolare:

- traumi acuti dovuti a disequilibrio e difficoltà motorie;
- episodi infettivi acuti (urosepsi da ritenzioni urinaria, contaminazione catetere vescicale, ecc.);
- insorgenza di polmonite e insufficienza respiratoria ad esordio acuto/subacuto, in associazione a disturbi della deglutizione (polmonite ab ingestis);
- insufficienza respiratoria acuta di tipo restrittivo dovuta a ipostenia respiratoria o gravi deformità scheletriche (ad es. atassia di Friedreich);
- episodi di aritmia cardiaca (atassia di Friedreich).

Nelle situazioni di Emergenza/Urgenza il medico di riferimento o i familiari segnaleranno il paziente alla Centrale Operativa del 118.

Il medico di riferimento o i familiari devono essere preparati a comunicare e fornire agli operatori del 118 una serie di informazioni sostanziali per la gestione dell'Emergenza/Urgenza:

- diagnosi della malattia e condizioni cliniche riscontrate all'ultima visita neurologica effettuata al Presidio di Rete di riferimento;
- terapia farmacologica in atto;
- eventuale utilizzo di PEG, ventilazione invasiva o non invasiva;
- presenza o assenza di disposizioni anticipate di trattamento condivise.

In preparazione ad un possibile evento acuto grave che richieda la gestione dell'emergenza, il paziente e i familiari-caregiver, vanno adeguatamente informati e preparati a riconoscere ed affrontare eventi clinici acuti che possono avere serie conseguenze per la prognosi e la qualità di vita.

Durante le visite di controllo effettuate durante il decorso della malattia, vanno affrontate e valutate con il paziente le diverse opzioni terapeutiche per prevenire le complicanze acute attese nelle fasi avanzate di malattia, quali:

- la predisposizione di un adeguato supporto alla nutrizione (Enterale-PEG, RIG, Parenterale);
- la possibilità della ventilazione non invasiva (NIV) e/o della ventilazione meccanica invasiva tramite cannula endotracheale e intervento di tracheotomia (VMI).

Saranno inoltre fornite tutte le informazioni, coinvolgendo ove possibile il medico palliativista, anche per l'eventuale scelta di non intraprendere alcun tipo di intervento ed il rifiuto alla ventilazione assistita. Questo garantisce al paziente la possibilità di una scelta consapevole.

I componenti dell'equipe sanitaria predisposti all'Emergenza/Urgenza assicurano le cure necessarie, nel rispetto della volontà del paziente, ove le sue condizioni cliniche e le circostanze consentano di recepirle, e/o nel rispetto della volontà espressa dal paziente nella Pianificazione Condivisa delle Cure, ove tale volontà sia stata precedentemente espressa (art 5, Legge 22-12-2017 n. 219). Il paziente che abbia precedentemente espresso nella Pianificazione Condivisa delle Cure, il rifiuto al trattamento, in qualsiasi momento del decorso clinico può revocare la propria determinazione richiedendo ed accettando le diverse procedure terapeutiche.

MEDICINA TERRITORIALE

Le malattie spinocerebellari sono patologie con elevato impatto sociale e familiare. E' pertanto fondamentale la creazione di una rete assistenziale che coinvolga tutte le risorse disponibili sul territorio (inclusi servizi sociali, strutture socio-sanitarie diurne o residenziali e associazioni specifiche) e che lavori in stretta collaborazione con un team multidisciplinare (medico di medicina generale, neurologo, neuropsicologo, nutrizionista, pneumologo, infermiere, fisioterapista e logopedista).

I pazienti devono poter contare sulla presa in carico da parte di un Presidio di Rete che dovrà garantire l'esecuzione degli esami necessari per un corretto iter diagnostico, la prescrizione di terapie e trattamenti sintomatologici adeguati e aggiornati in base alle evidenze scientifiche, la prescrizione di eventuali visite e consulenze specialistiche di altre discipline, a seconda delle condizioni cliniche e dello stadio di malattia.

Poiché per queste malattie rare il Presidio di rete di riferimento è spesso situato lontano dal domicilio dei pazienti, è fondamentale che ci siano Strutture Sanitarie sul Territorio, Strutture Sanitarie Residenziali, e Hospice al quale il paziente possa essere riferito e che siano in grado di gestire le eventuali urgenze e riconoscere necessità del paziente in collaborazione con il medico di medicina generale.

L'attività sanitaria assistenziale può inoltre essere integrata con la presa in carico da parte dei Comuni e degli assistenti sociali.

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita Neurologica	Almeno 1 volta l'anno o al bisogno in caso di aggravamento e/o complicanze.
RMN o TAC	Iniziale, poi al bisogno.
Visita fisiatrica	Iniziale, poi follow-up in base allo status del paziente.
Esami neurofisiologici: potenziali evocati motori - PEM potenziali evocati somato-sensoriali - PESS elettromiografia - EMG	Al bisogno.
Valutazione neurooftalmologica o oculistica	Al bisogno.
Ecocardiogramma e ECG	Per i soggetti affetti da atassia di Friedreich iniziale, poi una volta l'anno; al bisogno per le altre patologie.
Visita cardiologica	Per i soggetti affetti da atassia di Friedreich iniziale, poi una volta l'anno; al bisogno per le altre patologie.
Spirometria	Al bisogno.

Valutazione pneumologia	Al bisogno.
Valutazione neuropsicologica	Al bisogno.
Videofluorografia/laringoscopia	Al bisogno per disfagia.
Visita otorinolaringoiatrica (per es. per esame otovestibolare – OTV)	Al bisogno.
Visita ortopedica	Al bisogno.
Visita diabetologia	Al bisogno.
Valutazione nutrizionale	Al bisogno.
Esami immunologici di controllo: alfa-fetoproteina, emocromo, Hb glicata, profilo lipidico completo sottopopolazioni linfocitarie, IgA, IgM, IgG, IgE, sottoclassi IgG, coltura espettorato	Almeno 1 volta all'anno nei pazienti affetti da AT o al bisogno in caso di aggravamento e/o complicanze.
Visita immunologica	Nei pazienti affetti da AT almeno 1 volta all'anno o al bisogno in caso di aggravamento e/o complicanze.

Vaccinazioni

Nei pazienti pediatrici eseguire regolarmente le vaccinazioni previste dal calendario vaccinale, compresa la vaccinazione contro Covid 19.

Per i pazienti affetti da AT che presentano un difetto immunologico modesto, non vi sono controindicazioni alla somministrazione dei vaccini inseriti nel calendario vaccinale in uso in Italia.

Per i pazienti affetti da AT la somministrazione di vaccini vivi attenuati (morbillo, parotite, rosolia, varicella) può essere eseguita se i linfociti CD4+ sono in numero assoluto > 500/mm³. Nel caso questi parametri non siano soddisfatti è preferibile posporre la vaccinazione.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Ortopedico - Psicologo - Psichiatra - Genetista - Fisiatra/logopedista - Gastroenterologo - Anestesista/rianimatore - Pneumologo - Otorinolaringoiatra - Immunologo - Fisioterapista 	Al bisogno.

<ul style="list-style-type: none"> - Nutrizionista/dietologo - Assistente sociale - Terapista occupazionale 	
Educatore professionale	Al bisogno, per mantenimento capacità relazionali e psicosociali.
Cardiologo	Per atassia di Friedreich, almeno 1 volta l'anno salvo complicanze intercorrenti. Al bisogno per altre forme.
Neurologo	Almeno 1 volta l'anno, salvo complicanze intercorrenti.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti

Per le forme di malattia ad esordio in età infantile-giovanile, il trasferimento formale delle cure dai servizi pediatrici a quelli per adulti è un processo complesso, e vi sono al momento pochissime esperienze cliniche consolidate che permettano di suggerire l'approccio più efficace. Tali esperienze sono sicuramente facilitate dalla presenza, nella stessa struttura ospedaliera, di specialisti pediatrici e per adulti per le diverse discipline. Per i pazienti con malattie spinocerebellari ad esordio in età pediatrica, in molti Presidi di Rete la consuetudine è ancora quella di mantenere il più possibile le visite di controllo con il curante che ha preso in carico il paziente, sia pediatra/neuropsichiatra infantile o neurologo degli adulti.

Qualora questo non fosse possibile, il paziente divenuto maggiorenne deve spostarsi dal reparto infantile ad uno reparto per adulti. Sarà compito del pediatra garantire un passaggio graduale preparando a questo passaggio il paziente e la famiglia in modo adeguato.

E' quindi consigliabile che il gruppo curante di neurologia pediatrica abbia la possibilità di presentare la famiglia e il paziente a colleghi neurologi esperti nella malattia per l'età adulta, e rassicurare la famiglia che i nuovi curanti siano ben informati sulle particolari condizioni del loro figlio/a.

Questo è particolarmente importante, trattandosi di forme molto rare e con un elevato carico assistenziale.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

Nelle malattie spinocerebellari le necessità assistenziali legate alla gravidanza comprendono:

1. informazioni in merito alle caratteristiche di trasmissione ereditaria della patologia ,l'eventuale test di portatore nei coniugi non affetti e una accurata consulenza genetica preconcezionale presso un Presidio di Rete specializzato durante la quale vengano descritte e discusse con la coppia tutte le opzioni procreative e gli eventuali test sul feto qualora indicati o disponibili (diagnosi prenatale invasiva mediante villocentesi o amniocentesi; diagnosi genetica preimpianto);
2. valutazione clinica delle condizioni della paziente, per la quale devono essere presi in considerazione gli eventuali fattori di rischio sia per la gravidanza sia per fattori legati al parto. In particolare per l'atassia di Friedreich nelle quali le alterazioni neurologiche possono accompagnarsi a patologie sistemiche (quali alterazioni scheletriche, cardiomiopatia, diabete) è necessaria una attenta valutazione dei vari specialisti che in maniera personalizzata per la singola paziente possano fare una valutazione dei rischi per la salute della donna e del feto, accompagnare la donna durante la gravidanza e consigliare la modalità più sicura per affrontare il parto. Basato su dati delle condizioni cardiache si potrebbe presumere che vi sia un alto rischio di complicanze materne e fetali nelle donne con FRDA e ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro o con una storia di insufficienza cardiaca;
3. vanno tenuti in considerazione i trattamenti farmacologici per una valutazione di possibili rischi sul feto;

4. in gravidanza ci può essere maggiore affaticabilità muscolare e potrebbero peggiorare alcuni sintomi quali i disturbi urinari, l'equilibrio e le difficoltà di coordinazione.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

- Referto clinico-strumentale semistrutturato.
- Per cartella elettronica e database:
 - età d'esordio,
 - sintomo d'esordio,
 - familiarità,
 - test genetico,
 - presenza di neuropatia periferica,
 - presenza di deficit cognitivi,
 - presenza di coinvolgimento di altri apparati.

Dati legati al singolo controllo clinico

- scale cliniche specifiche,
- trattamento farmacologico,
- stadio della malattia (ADL).

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

Certificati di diagnosi e Piani Terapeutici (PT) inseriti dagli specialisti dei Presidi di riferimento per le Malattie spino cerebellari (RFG040) nell'applicativo Rete Malattie Rare (RMR_circuito CRS-SISS).

Caratteristiche della Rete regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

L'individuazione dei Centri clinici specialistici di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

E' importante ricordare come la definizione della Rete malattie rare avvenga mediante un processo dinamico, basato sul possesso e la verifica di una serie di requisiti: nel tempo i Presidi possono presentare la candidatura per nuove malattie, così come è facoltà della DG Welfare rivedere le attribuzioni, anche revocandole.

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare "malattierare.marionegri.it".

Appendice I

TABELLA 1 - ATASSIE SPINOCEREBELLARI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE (SCA) CAUSATE DA ESPANSIONI DI SEQUENZE RIPETUTE

	<i>OMIM</i>	<i>Gene</i>	<i>Espansione nucleotidica</i>	<i>Soglia patologica</i>	<i>Proteina</i>	<i>Aspetti clinici caratteristici</i>
SCA1	601556	<i>ATXN1</i>	CAG	> 36 [#]	Ataxin-1	Segni piramidali, ROT ipervivaci. [#] Se il tratto espanso CAG è interrotto da triplette CAT la soglia patologica è > 44 CAG/CAT.
SCA2	601517	<i>ATXN2</i>	CAG	> 31	Ataxin-2	Saccadici lenti, neuropatia periferica, ROT ridotti, decadimento cognitivo, mioclono, segni extrapiramidali.
SCA3	607047	<i>ATXN3</i>	CAG	> 44	Ataxin-3	Segni piramidali, extrapiramidali, e amiotrofia muscolare.
SCA6	601011	<i>CACNA1A</i>	CAG	> 18	Voltage-dependent P/Q-type calcium channel subunit alpha-1A	Esordio tardivo, progressione lenta.
SCA7	607640	<i>ATXN7</i>	CAG	> 33	Ataxin-7	Ipovisus (retinite pigmentosa).
SCA8	613289	<i>ATXN8</i>	CTG/CAG	> 50	Ataxin-8	Segni piramidali ed extrapiramidali, neuropatia sensitiva, decadimento cognitivo.
SCA10	611150	<i>ATXN10</i>	ATTCT	> 280	Ataxin-10	Epilessia.
SCA12	604325	<i>PPP2R2B</i>	CAG	> 54	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B beta isoform	Tremore, decadimento cognitivo.
SCA17	600075	<i>TBP</i>	CAG	> 46*	TATA-box-binding protein	Decadimento cognitivo, corea, distonia, alterazioni comportamentali. *Per espansioni fra 40-46 la malattia si manifesta quando è presente anche una variante in eterozigosi nel gene STUB1 (SCA-digenica).
SCA31	612051	<i>BEAN1/TK2</i>	TGGAA	ND	BEAN1	ROT ipervivaci.
SCA36	614154	<i>NOP56</i>	GGCCTG	ND	Nucleolar protein 56	ROT ipervivaci, ipoacusia, atrofia lingua.
SCA37	603448	<i>DAB1</i>	ATTTC	ND	Disabled homolog 1	Progressione lenta, alterazione movimenti oculari verticali.
DRPLA	607462	<i>ATN1</i>	CAG	> 48	Atrophin-1	Decadimento cognitivo, epilessia, mioclono, corea, anomalie comportamentali.

TABELLA 2 - ATASSIE SPINOCEREBELLARI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE (SCA) CAUSATE DA MUTAZIONI GENETICHE CONVENZIONALI

	OMIM	Gene	Proteina	Segni clinici caratteristici	Note
SCA5	604985	<i>SPTBN2</i>	Spectrin beta chain non-erythrocytic2	Segni piramidali, riflessi osteotendinei (ROT) ipervivaci, tremore	Pazienti con varianti <i>de novo</i> : esordio congenito, ritardo psicomotorio.
SCA11	611695	<i>TTBK2</i>	Tau-tubulinkinase 2	ROT ipervivaci	2 famiglie descritte (Inghilterra).
SCA13	176264	<i>KCNC3</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily C member 3	Segni piramidali, deficit cognitivo	Pazienti con varianti genetiche <i>de novo</i> : esordio congenito, ritardo psicomotorio.
SCA14	176980	<i>PRKCG</i>	Proteinkinase C gamma type	Tremore, mioclono, distonia	-
SCA15 SCA29	147265	<i>ITPR1</i>	Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1	Segni piramidali, ROT ipervivaci	Pazienti con varianti <i>de novo</i> : esordio congenito SCA29: forma congenita, non evolutiva
SCA19	605411	<i>KCND3</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 3	Segni piramidali ed extrapiramidali, decadimento cognitivo, mioclono	-
SCA21	616101	<i>TMEM240</i>	Trans membrane protein 240	Deficit cognitivo, ritardo psicomotorio	Esordio anche in età infantile-giovanile.
SCA23	131340	<i>PDYN</i>	Prodynorphin	Segni piramidali, tremore	-
SCA25	ND	<i>PNPT1</i>	Polyribonucleotide nucleotidyltransferase PNPase 1	Neuropatia sensitiva	2 famiglie descritte (Francia, Australia).
SCA26	130610	<i>EEF2</i>	Eukaryotic translation elongation factor 2	-	1 famiglia descritta (Norvegia).
SCA27	601515	<i>FGF14</i>	Fibroblast growth factor 14	Tremore, decadimento cognitivo	-
SCA28	604581	<i>AFG3L2</i>	ATPase family gene 3-like 2	Ptosi, oftalmoplegia, ROT ipervivaci	Atrofia ottica.
SCA34	605512	<i>ELOVL4</i>	Elongation of very long chain fatty acids protein 4	Eritrocheratodermia, segni piramidali	-
SCA35	613900	<i>TGM6</i>	Protein-glutamine gamma-glutamyl transferase 6	Segni piramidali, tremore	-
SCA38	611805	<i>ELOVL5</i>	Elongation of very long chain fatty acids protein 5	-	-
SCA40	611204	<i>CCDC88C</i>	Coiled-coil domain-containing protein 88C	Tremore, ROT ipervivaci	-
SCA41	602345	<i>TRPC3</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily C, Member 3	-	1 paziente descritto (Europa).
SCA42	604065	<i>CACNA1G</i>	Calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha-1G subunit	-	Pazienti con varianti <i>de novo</i> : esordio congenito, ritardo psicomotorio.
SCA43	120520	<i>MME</i>	Neprilysin	Neuropatia	1 famiglia descritta (Belgio).
SCA44	604473	<i>GRM1</i>	Metabotropic glutamate receptor 1	-	2 famiglie descritte (Europa).
SCA45	604269	<i>FAT2</i>	FAT atipica cadherin 2	-	2 famiglie descritte (Olanda).
SCA46	615698	<i>PLD3</i>	Phospholipase D family member 3	Neuropatia sensitiva	1 famiglia descritta (Olanda).
SCA47	607204	<i>PUM1</i>	Pumilio RNA Binding Family Member 1	-	Pazienti con varianti <i>de novo</i> : esordio congenito, ritardo psicomotorio.
SCA48	607207	<i>STUB1</i>	STIP1 homologous and U box-containing protein 1	Decadimento cognitivo, corea, distonia, anomalie comportamentali	Associata ad espansioni intermedie (40-46 CAG) nel gene <i>TBP</i> (SCA-digenica).
SCA49	611170	<i>SAMD9L</i>	SAMD9L	Neuropatia sensitiva	1 famiglia descritta (Spagna).

TABELLA 3 - ATASSIE EPISODICHE (EA) A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

	<i>OMIM</i>	<i>Gene</i>	<i>Proteina</i>	<i>Segni clinici in aggiunta alla sindrome cerebellare episodica</i>	<i>Segni clinici interictali</i>
EA1	176260	<i>KCNA1</i>	Potassium Voltage-Gated Channel	Ipertermia, tremore, nausea, vomito	Mioclismi e discinesie. Esordio età infantile/adolescenza
EA2	601011	<i>CACNA1A</i>	α 1A Calcium channel, voltage dependent	Nausea, vomito, emicrania emiplegica	Nistagmo. Esordio infantile o adulto
EA5	601949	<i>CACNB4</i>	CACNB4 β 4	Discinesie, nausea, vomito	-
EA6	600111	<i>SLC1A3</i>	SLC1A3	Emicrania emiplegica, nausea, vomito	-
EA9	182390	<i>SCN2A</i>	Sodium channel protein type 2 subunit alpha	Nausea, vomito	Discinesie.

TABELLA 4 - PRINCIPALI FORME DI ATASSIE SPINOCEREBELLARIA TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA

	<i>OMIM</i>	<i>Gene</i>	<i>Proteina</i>	<i>Segni clinici caratteristici</i>	<i>RMN encefalo</i>	<i>Esami biochimici</i>	<i>Note</i>
<i>Atassie cerebellari associate a neuropatia</i>							
Malattia di Friedreich	606829	<i>FXN</i>	Frataxin	Segni piramidali, riflessi osteotendinei (ROT) assenti, ipostenia, deficit sensitivi	Atrofia midollare	-	Cardiopatia ipertrofica, scoliosi, piede cavo.
Atassia cerebellare con neuropatia e areflessia vestibolare - CANVAS	102579	<i>RFC1</i>	Replication factor C subunit 1	ROT assenti, deficit sensitivi, areflessia vestibolare	Atrofia cerebellare	-	Tosse cronica.
Atassia da deficit di vitamina E - AVED	600415	<i>TTPA</i>	α -Tocopherol transfer protein	Segni piramidali, ROT assenti, ipostenia, deficit sensitivi	Atrofia midollare, alterazioni segnale cordoni posteriori.	Deficit vitamina E	Piede cavo.
Abetalipo-proteinemia	157147	<i>MTTP</i>	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit	Segni piramidali, ROT assenti, ipostenia, deficit sensitivi, retinopatia	Atrofia midollare, alterazioni segnale cordoni posteriori	Deficit LDL, trigliceridi apo-B, vitamina E; acantocitosi	Epato-megalia, vomito, diarrea.
Atassia teleangiectasia - AT	607585	<i>ATM</i>	Serine-proteinkinase ATM	Aprassia oculomotoria, ROT assenti, ipostenia, deficit sensitivi, corea, distonia	Atrofia cerebellare	Deficit IgA, IgG2; incremento alfafeto-proteina	Teleangiectasia, rischio oncologico, infezioni ricorrenti.
Atassia con aprassia oculare tipo 1 - AOA1	606350	<i>APTX</i>	Aprataxin	Aprassia oculomotoria, ROT assenti, ipostenia, deficit sensitivi, corea, distonia	Atrofia cerebellare	Deficit albumina Incremento colesterolo	Piede cavo.
Atassia con aprassia oculare tipo 2 -	608465	<i>SETX</i>	Senataxin	Aprassia oculomotoria, ROT assenti, ipostenia,	Atrofia cerebellare	Incremento alfafeto-proteina	Piede cavo.

AOA2				deficit sensitivi, corea, distonia			
Atassia con aprassia oculare tipo 4 - AOA4	605610	<i>PNKP</i>	Polynucleotide kinase 3-prime phosphatase	Aprassia oculomotoria, ROT assenti, ipostenia, deficit sensitivi, corea, distonia, deficit cognitivo, epilessia	Atrofia cerebellare	Deficit albumina Incremento colesterolo, alfafeto-proteina	Microcefalia, piede cavo.
Sindrome di Marinesco Sjogren - MSS	608005	<i>SIL1</i>	Nucleotide Exchange factor SIL1	Deficit cognitivo, ipostenia	Atrofia cerebellare	Incremento CK	Cataratta, scoliosi, ipogonadismo.
Atassia spastica di Charlevoix Saguenay - ARSACS	604490	<i>SACS</i>	Sacsin	Segni piramidali, riflessi osteotendinei (ROT) assenti, ipostenia, deficit sensitivi	Atrofia cerebellari, alterazioni segnale ponte	-	Scoliosi, piede cavo.
Atassia con ipogonadismo	603197	<i>PNPLA6</i>	Neuropathy target esterase	Ipogonadismo ipogonadotropo, distrofia corioretinica	Atrofia cerebellare	-	Vedi tabella 5 (SPG39).
Sindromicerebello-piramidali							
Atassia recessiva tipo 8 - SCAR8	608441	<i>SYNE1</i>	Nesprin-1	Segni piramidali	Atrofia cerebellare	-	-
Atassia recessiva tipo 10 - SCAR10	613726	<i>ANO10</i>	Anoctamin-10	Segni piramidali, deficit cognitivo	Atrofia cerebellare	-	-
Atassia recessiva tipo 16 - SCAR16	607207	<i>STUB1</i>	STIP1 homologous U box-containing protein 1	Segni piramidali, deficit cognitivo, distonia, corea	Atrofia cerebellare, iperintensità nuclei dentati	-	

TABELLA 5 - FORME PIÙ FREQUENTI DI PARAPARESI SPASTICA EREDITARIA (SPG) A TRASMISSIONE AUTOSOMICO DOMINANTE (AD), AUTOSOMICO RECESSIVA (AR), E LEGATA AL CROMOSOMA X (X-LINKED)

	OMIM	Eredità	Gene	Proteina	Segni clinici in aggiunta alla paraparesi spastica	RMN encefalo/note
SPG1	308840	X linked	<i>L1CAM</i>	Neural cell adhesion molecule L1	Ritardo mentale	Idrocefalo, corpo calloso sottile; esordio infantile.
SPG2	300401	X linked	<i>PLP1</i>	Proteo lipid protein 1	Ritardo mentale, epilessia	Leucodistrofia ipomielinizzante; esordio infantile.
SPG3A	606439	AD	<i>ATL1</i>	Atlastin	Ipoestesia/ipostenia muscolare distale (neuropatia assonale sensitivo-motoria)	Esordio infantile
SPG4	604277	AD	<i>SPAST</i>	Spastin	Paraparesi spastica pura	-
SPG10	602821	AD	<i>KIF5A</i>	Kinesin Heavy Chain 5A	Ipostenia muscolare distale (neuropatia assonale sensitivo-motoria)	-
SPG12	603183	AD	<i>RTN2</i>	Reticulon-2	Paraparesi spastica pura	-
SPG17	606158	AD	<i>BSCL2</i>	Seipin	Ipostenia muscolare distale (neuropatia assonale motoria)	-
SPG31	609139	AD	<i>REEP1</i>	Receptor expression-enhancing protein 1	Ipoestesia/ipostenia muscolare distale (neuropatia assonale sensitivo-motoria)	Penetranza incompleta
SPG80	609787	AD	<i>UBAP1</i>	Ubiquitin-Associated Protein	Segni cerebellari	Esordio infantile
SPG5	603711	AR	<i>CYP7B1</i>	Cytochrome P450 7B1	Apallestesia	-
SPG7	602783	AR	<i>SPG7</i>	Paraplegin	Segni cerebellari, oftalmoplegia	Atrofia cerebellare
SPG11	610844	AR	<i>KIAA1840</i>	Spatacsin	Ritardo mentale, ipostenia muscolare distale (neuropatia assonale motoria), parkinsonismo	Corpo calloso sottile, alterazioni leucodistrofiche; esordio infantile
SPG15	612012	AR	<i>ZFYVE26</i>	Spastizin	Ritardo mentale, ipostenia distale neuropatia assonale motoria, retinopatia	Corpo calloso sottile, alterazioni leucodistrofiche; esordio infantile
SPG21	608181	AR	<i>ACP33</i>	Maspardin	Ritardo mentale, parkinsonismo	Corpo calloso sottile, alterazioni leucodistrofiche
SPG30	601255	AR	<i>KIF1A</i>	Kinesin-like protein 1 A	Segni cerebellari	Atrofia cerebellare; pazienti con varianti <i>de novo</i> presentano esordio infantile, ritardo mentale
SPG35	611026	AR	<i>FA2H</i>	Fatty acid 2-hydroxylase	Segni cerebellari, decadimento cognitivo	Corpo calloso sottile, atrofia cerebellare, alterazioni leucodistrofiche
SPG39	603197	AR	<i>PNPLA6</i>	Neuropathy target esterase	Ipostenia/ipotrofia muscolare distale, ritardo mentale	-
SPG46	609471	AR	<i>GBA2</i>	β-Glucosidase 2	Cataratta, ritardomentele	Atrofia cerebellare, corpo calloso sottile
SPG48	613653	AR	<i>KIAA0415</i>	Adaptor-related protein complex 5, Zeta-1	Segni cerebellari, parkinsonismo	Corpo calloso sottile, alterazioni leucodistrofiche
SPG76	114220	AR	<i>CAPN1</i>	Calpain 1	Segni cerebellari	Atrofia cerebellare
SPG78	610513	AR	<i>ATP13A2</i>	Polyamine transporting ATPase 13A2	Ritardo mentale, parkinsonismo, segni cerebellari, oftalmoplegia	Atrofia cerebellare, depositi ferro nuclei della base

Bibliografia essenziale

Atassie cerebellari: classificazione generale
<https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/aindex.html>

SCA, atassie autosomico dominanti
<https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html>

Atassie autosomico Recessive
<https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html>

Atassia di Friedreich
https://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/10/ERN-RND-Affirmed-FA-Guidelines_Final.pdf

Paraparesi spastiche famigliari
<https://neuromuscular.wustl.edu/spinal/fsp.html>

Gruppo di lavoro dell'European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND)
Atassie e paraparesi spastiche
<http://www.ern-rnd.eu>

Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS
Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare
Schede informative sulle malattie rare "Atassia di Friedreich", "Atassia Episodica", "Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay", "Atassia telangettasia"
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/64>

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

09-2014

04-2016

08-2016

03-2018

03-2023

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

"Composizione Gruppo di lavoro"

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

Malattie spinocerebellari – Codice di esenzione RFG040

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

09-2014

04-2016

08-2016

03-2018

03-2023

<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>

Stampato il: 29/03/2023



**Regione
Lombardia**

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*