

ATASSIE CEREBELLARI

Prof Michelangelo Mancuso

Equilibrio

❖ Equilibrio:

la condizione in cui tutte le forze che agiscono sul corpo sono bilanciate in modo da mantenere il controllo posturale sia da fermo (equilibrio statico), sia durante il movimento (equilibrio dinamico).

❖ Postura:

la posizione relativa delle diverse parti del corpo nei confronti l'una dell'altra (sistema di coordinate egocentriche), dell'ambiente (sistema di coordinate esocentriche) e della gravità (sistema di coordinate geocentriche)

Controllo posturale

❖ Controllo posturale:

E' deputato a:

- mantenere la postura in funzione del vettore gravitazionale
- generare risposte anticipatorie (riflessi posturali) durante movimenti appresi con la ripetizione e transitivi
- adattare le risposte automatiche a perturbazioni inattese.

Non dipende solo da meccanismi riflessi ma richiede l' integrazione di diversi sistemi neurali (inclusi quelli cognitivi) ed in particolare di:

Cervelletto

Sistema sensitivo

Sistema vestibolare e visivo

Disequilibrio

❖ Disequilibrio:

Durante il movimento siamo abitualmente inconsapevoli dei processi neuromuscolari complessi richiesti dal controllo posturale, notiamo la sua presenza quando cadiamo accidentalmente o quando patologie ne danneggiano una parte determinando disequilibrio

Sindromi caratterizzate da disequilibrio

❖ Atassia

incoordinazione motoria

termine riferito in particolare alla statica ed alla dinamica della marcia ma che comprende anche l'alterazione dell'armonica esecuzione dei movimenti segmentali degli arti

❖ Vertigini

sensazione erronea di movimento dell'ambiente circostante (v. oggettiva) o di se stessi (v. soggettiva)

Cerebellar ataxia

- The terminology ‘cerebellar ataxias’ comprises a wide spectrum of neurological disorders with ataxia as the main symptom
- Making a correct diagnosis of ataxia may be a challenge, given the overlap in phenotypes and the various presentations of cerebellar ataxias



Atassie: segni/sintomi

- ✓ Ipotonia muscolare
- ✓ Incoordinazione
- ✓ Disturbi equilibrio e marcia
- ✓ Affaticabilità

Atassie: forme topografiche diverse

- ✓ Sensoriale: lesione nervi sensitivi e vie sensitive spinali
- ✓ Cerebellare: lesione strutture vermiane-emisferiche
- ✓ Vestibolare: lesioni complesso vestibolo-cerebellare
- ✓ Frontale: lesioni vie fronto-ponto-cerebellari

Presentations of cerebellar ataxias

- Acquired ataxias
- Sporadic / episodic ataxias
- Autosomal dominant cerebellar ataxias
- Autosomal recessive cerebellar ataxia (ARCA)
 - Degenerative
 - Inherited metabolic
 - Associated with defective DNA repair
 - Miscellaneous

Atassia

Atassia sporadica

Prevalenza globale 1-9/1000000

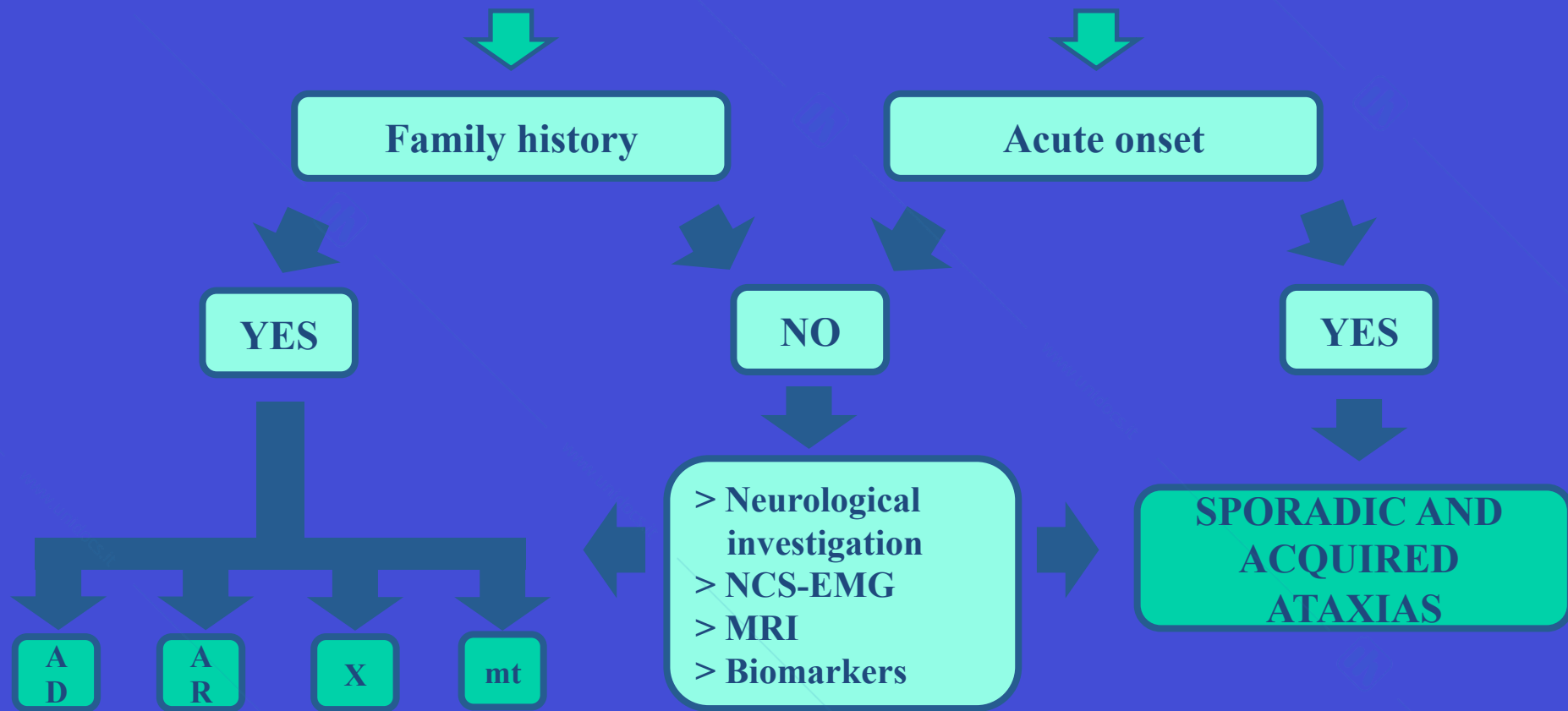
Atassia idiopatica 8.4/1000000

Atassia ereditaria 1.8/1000000

Atassia pura 33%

Atassia con altri segni 67%

Sporadic and acquired ataxias *versus* genetically confirmed



AD, autosomal dominant; **AR**, autosomal recessive; **X**, X-linked; **mt**, mitochondrial
NCS-EMG, nerve conduction studies-electromyogram; **MRI**, magnetic resonance imaging

Cause di atassia cerebellare

- **Malattie degenerative** (Atassia di Friedreich, atrofie multisistemiche, SCA)
- **Malattie prioniche** (CJD, GSS...)
- **Infiammatoria** (Sclerosi multipla)
- **Infettive** (Cerebellite virale postinfettiva)
- **Neoplasie** (Medulloblastoma, astrocitoma, emangioblastoma...)
- **Paraneoplastiche** (associate a opsoclono in carcinoma ovarico e mammario, autoimmuni)
- **Associate ad alcolismo e carenze nutrizionali** (B12)
- **Intossicazioni** (litio, barbiturici, fenitoina, inalazione di solventi, mercurio...)
- **Malformative** (es. malformazione di Arnold-Chiari)

Atassia

In base alla MODALITA' DI PRESENTAZIONE:

Acute

Intossicazione (alcol, litio, barbiturici)
Cerebellite virale acuta
Sindrome post-infettiva
Vascolari (ischemia, emorragia)
Infezioni (ascessi cerebellari, m. Whipple)

Cronica (mesi-anni)

Intossicazione (tossicità da fenitoina)
Sindrome paraneoplastica cerebellare
Gluten ataxia
Deficit da vit E
Ipotiroidismo
Tabe dorsale
CJD
Atassie ereditaria
Lesioni vascolari e demielinizzanti
Atassie idiopatiche /degenerative

Sub Acute

Intossicazioni (Mercurio, solventi, agenti citotossici)
Degenerazione cerebellare alcolica
Nutrizionali/Malassorbimento (Vit B1, Vit B12)
Tumori della fossa posteriore (gliomi cerebellari, MTS)
Sclerosi Multipla
Idrocefalo
Compressione del forame magno
Leucoencefalopatia-AIDS
Miller Fisher
Malattia di Lyme

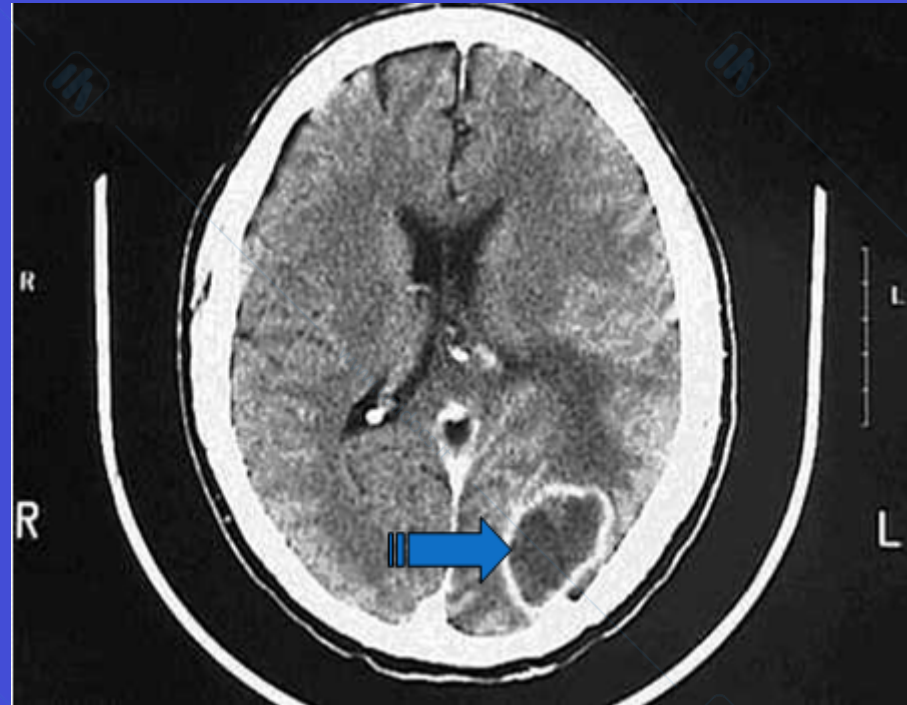
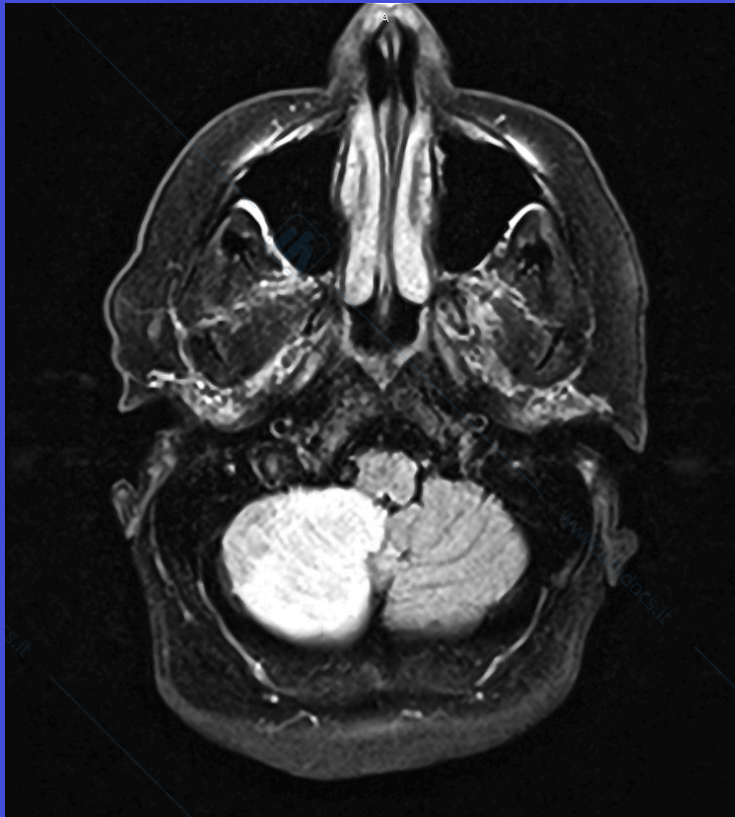
Atassia Episodica

Intossicazione
Sclerosi Multipla
TIA
Compressione del forame magno
Idrocefalo intermittente (cisticercosi, cisti colloide)
Atassia Metabolica

ATASSIE

- Acute
alcool, carbamazepina, fenitoina, ecc.
- Subacute
neoplasie, carenziali, infiammatorie, paraneoplastiche
- Croniche/ereditarie
genetiche

Acquired ataxias (2)



Atassia

Acquisite

Degenerazione Cerebellare Alcolica

Prevalentemente maschio di mezza età con storia di abuso di alcol

La degenerazione interessa prevalentemente la corteccia cerebrale, il verme anteriore e superiore e la porzione di cervelletto che riceve proiezioni dal midollo

Atassia della marcia, delle gambe con relativo risparmio degli arti superiori, del linguaggio e della motilità oculare

Evoluzione rapida settimane /mesi

TC e RMN encefalo atrofia del verme cerebellare

Prevalenza 11%-27% degli alcolisti

Patogenesi complessa azione tossica dell'alcool e carenza di Vit B1

Atassia

Acquisite

Encefalopatia di Wernike

Carenza di vit B1 severa

Esordio acuto/ sub acuto

Clinicamente caratterizzato da atassia, visione doppia, neuropatia periferica, epilessia e confusione mentale

Le caratteristiche neuropatologiche sono lesioni emorragiche intorno al terzo ventricolo e interessa i corpi mammillari e i nuclei del talamo

Iperintensità disegnale e anomalie del segnale nelle immagini pesate n diffusione dei corpi mammillari e dei nuclei talamici potenzialmente reversibili

Atassia

Acquisite

Cause tossiche

Sostanze che provocano danno cerebellare cronico

Il più frequente sono:

- litio
- fenitoina
- amiodarone
- chemioterapici
- metalli pesanti come mercurio, tallio.

Atassia

Acquisite

Degenerazione cerebellare Paraneoplastica

Disturbo degenerativo immuno-mediato della corteccia cerebellare

Esordio sub-acuto

Può associarsi alla presenza di tutte le neoplasie, più frequentemente:

Tumore a piccole cellule del polmone

Tumore delle ovaie

Tumore dell'ovaio

Linfoma di Hodgkin

Generalmente ha un andamento progressivo che porta a gravi disabilità in pochi mesi

Clinicamente:

atassia cerebellare pura

Atassia Acquisite

L' atassia può far parte di altre sindromi paraneoplastiche:

- Sindrome miastenica di Lambert Eaton
- Encefalomieliti paraneoplastiche
- Neuropatie sensive paraneoplastiche
- Sindrome con mioclono-opsiclono
- Leucoencefalopatia cerebellare legata ad istiocitosi

Alterazione neuropatologia caratteristica è la perdita di cellule di Purkinje e la degenerazione secondaria dell' oliva

In molti casi sono presenti anticorpi diretti contro antigeni neuronali (eziologia autoimmune)

	Associated cancer	Other paraneoplastic syndromes
Anti-Yo (PCA-1)	Gynaecological, breast	..
Anti-Hu (ANNA-1)	SCLC	PEM, PSN
Anti-Tr	Hodgkin's lymphoma	..
Anti-Ri (ANNA-2)	SCLC, gynaecological, breast	Opsoclonus myoclonus syndrome
Anti-mGluR1	Hodgkin's lymphoma	..
Anti-CV2 (CRMP5)	SCLC, thymoma	PEM
Anti-ZIC4	SCLC	..
Anti-VGCC	SCLC	LEMS

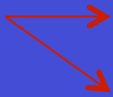
LEMS=Lambert–Eaton myasthenic syndrome. mGluR1=metabotropic glutamate receptor type 1. PCA1=Purkinje cell antibody type 1. PEM=paraneoplastic encephalomyelitis. PSN=paraneoplastic sensory neuropathy. SCLC=small-cell lung cancer

Lancet Neurol 2010; 9: 94–104

Atassia

Acquisite

Deficit vitaminico acquisito

- Deficit da Vitamina B1  Degenerazione alcolica
Encefalopatia di Wernicke
- Deficit di Vitamina B12 da perdita di fattore intrinseco (anemia macrocitica, polineuropatia senso motoria degenerazione midollare associata ad atassia sensitiva)
- Deficit di Vitamina E come conseguenza di malassorbimento gastrointestinale in malattie come celiachia, fibrosi cistica sindrome dell' intestino corto, colestasi intra-epatica atresia biliare

Atassia

Acquisite Infezioni

Atassia cerebellare acuta può manifestarsi come complicanza post infettiva di vari agenti virali

I più frequenti nei bambini varicella

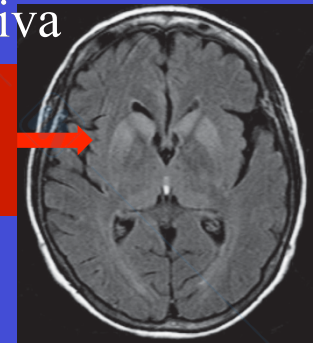
La più frequente negli adulti EBV

Prognosi favorevole e miglioramento in alcune settimane

Infezioni croniche del SNC possono portare ad atassia progressiva

Neurosifilide tabetica (atassia sensitiva, associata a dolore, disfunzioni vescicali e anomalie dei riflessi pupillari)

Atassia per altre infezioni: borrelliosi, Malattia di Whipple, HIV, variante CJD



Creutzfeldt jacob disease

ATASSIE subacute

Carenziali: vit. E, vit. B1, vit. B12 e folati

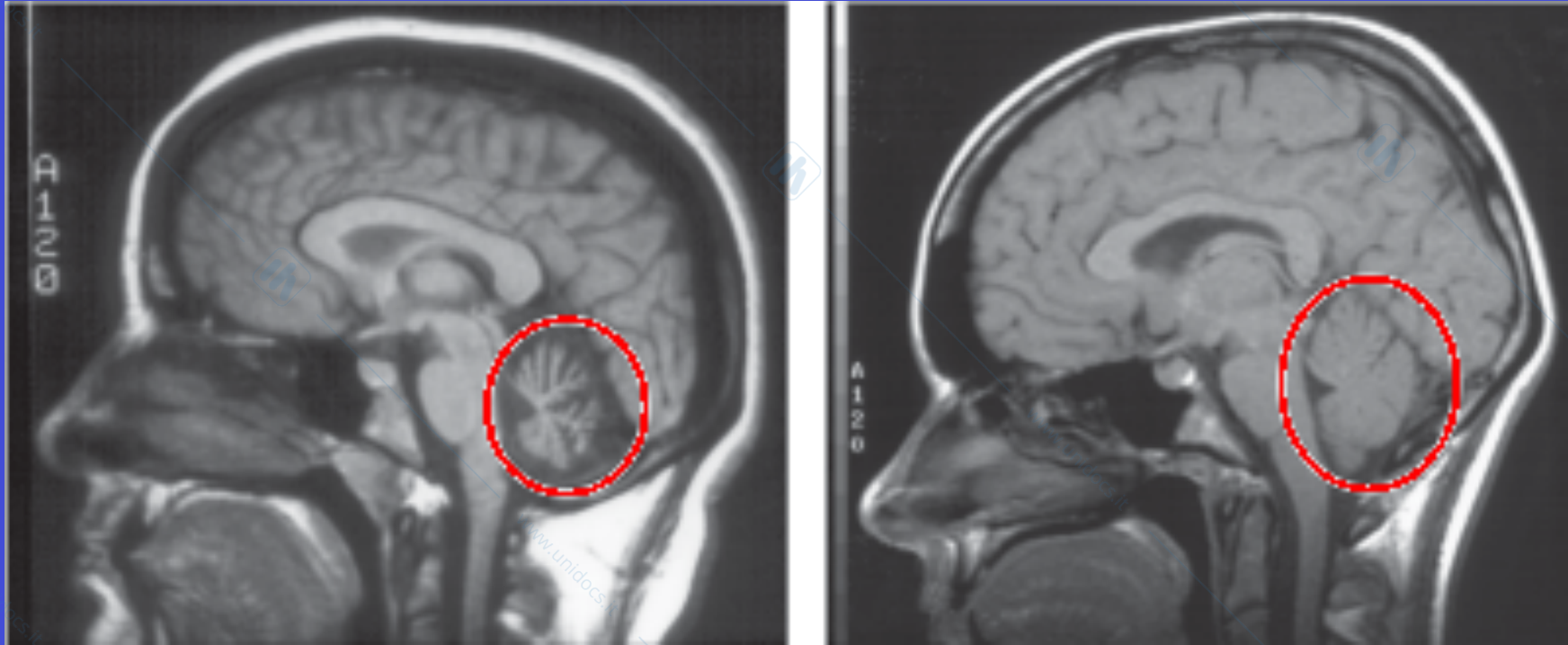
Infiammatorie-autoimmuni: celiachia, da prioni

Atassie croniche/ereditarie

Eredo-atassie

- a. **Non-progressive**: ipoplasia verme, emisferi, strutture ponto-cerebellare
atassia + ritardo mentale + segni piramidali (spasticità)
- b. **Progressive**:
 1. Autosomiche rec. (ARCA): Friedreich (AF)
 2. Autosomiche dominanti (ADCA): SCA

Atrofia cerebellare



Atassia

Atassie cerebellari sporadiche non ereditarie

Atrofia multististemica

Malattia neurodegenerativa progressiva dell'adulto caratterizzata disfunzione autonoma

Associata a parkinsonismo (MSA p)

Associata ad atassia cerebellare, disartria e anomalie oculomotorie cerebellari (MSA c)

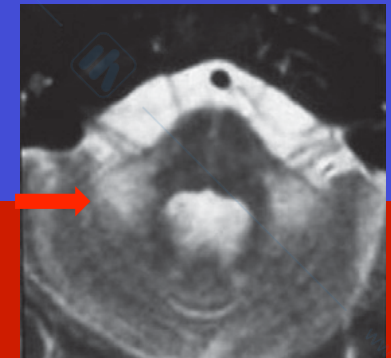
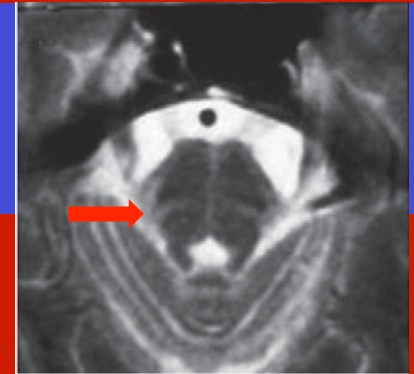
La degenerazione interessa i nuclei della base, il tronco dell'encefalo e le colonne intermedie laterali del midollo

RMN mostra atrofia cerebellare, appiattimento del ponte, segnale iperintenso nel ponte, e al peduncolo cerebellare medio nelle immagini T2 pesate

Esordio intorno ai 55 anni

Grave disabilità dopo 5 anni

Sopravvivenza media 8-10 anni



ATASSIA DI FRIEDREICH (FRDA)

Prevalenza: 1/30-50.000, eredità autosomica recessiva

Patogenesi: Atrofia cellule a T dei gangli spinali, atrofia-degenerazione cordoni post. + degeneraz. tratto spino-cerebellare dorsale e ventrale

Gene: FRDA, mappato su cromosoma 9q13-21, per la fratassina (proteina mitocondriale)

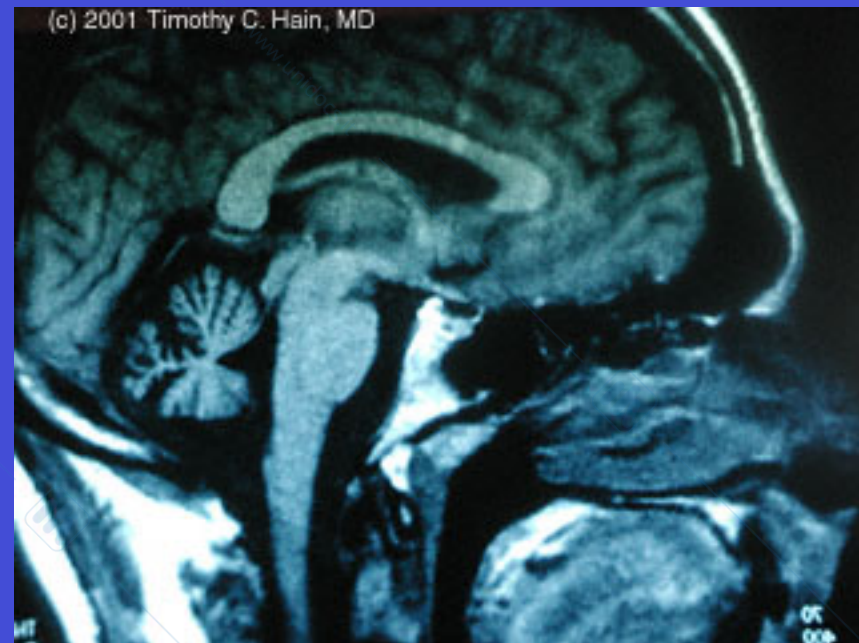
Clinica: Esordio < 25 aa., progressiva atassia della marcia senza remissione, areflessia profonda aa.ii. Si associano a: disartria, Babinski, deficit forza aa. ii., ridotta sensibilità profonda (pallestesia, batiestesia, bariestesia, chinestesia), ecc.

Diagnosi: quadro clinico, diagnostica molecolare, ENG: evidenza di neuropatia sensitiva assonale (potenziali di azione sensitivi ridotti/assenti, rallentata conduzione motoria), RM encefalo+midollo: ipotrof. cordonale + modesta ipotrof. cerebell.

(segue)

Decorso: progressivo (sedia a rotelle). Nei 2/3 dei casi
concomita cardiopatia ipertrofica

Terapia: nessuna



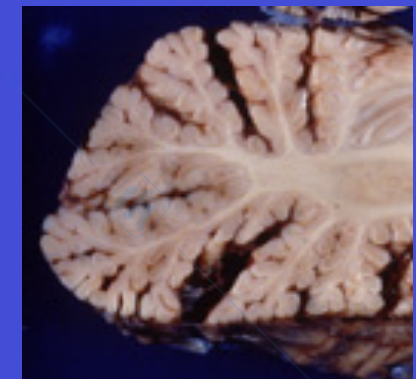
Autosoma Dominant Cerebellar Ataxias-ADCA

Gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di atassie:

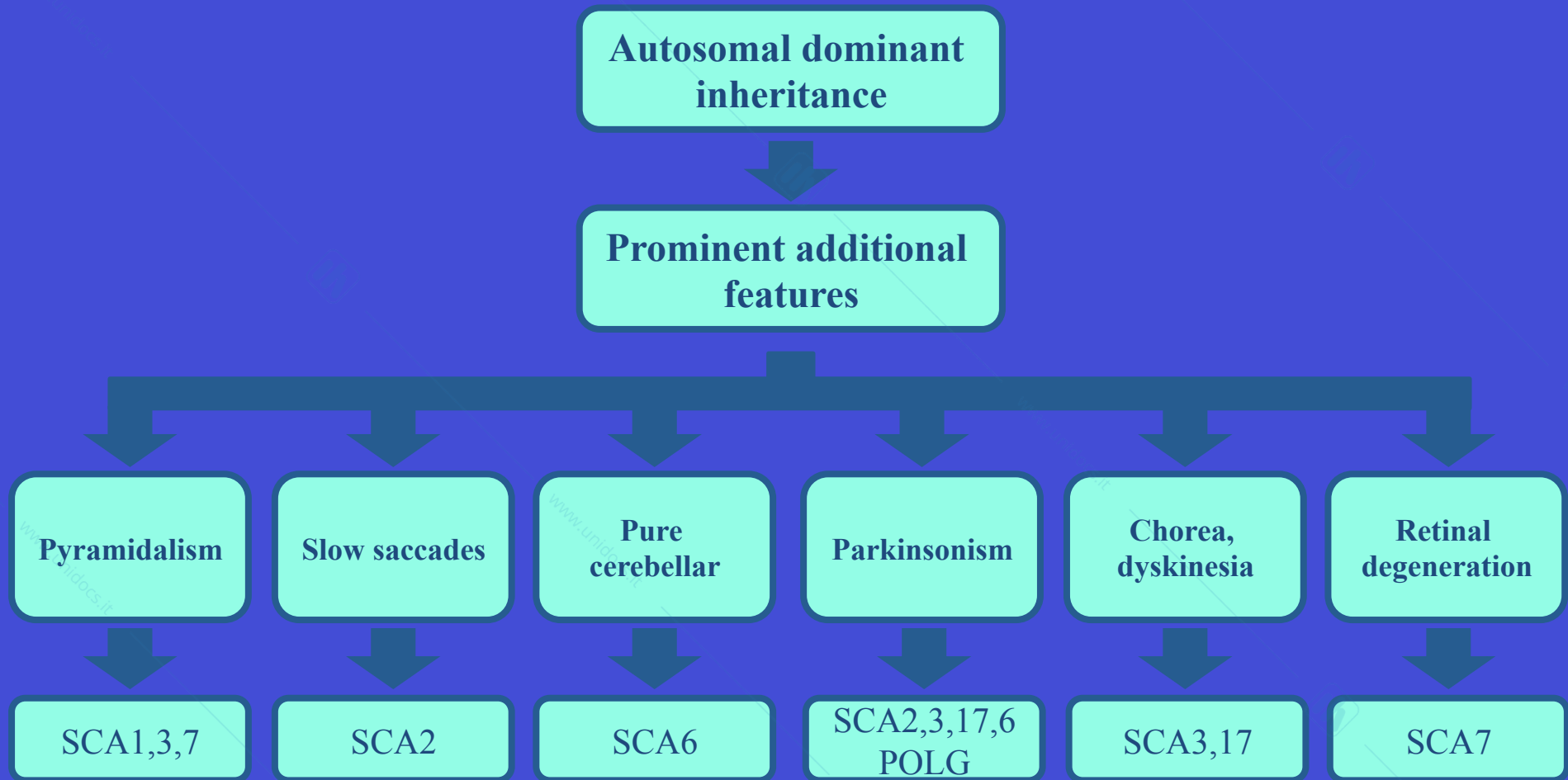
1. Atassia spino-cerebellare (SCA): da SCA1 a SCA28
2. Atassie episodiche (EA): da EA1 a EA5

SCA 2 (+ frequente in Italia, 28% delle ADCA):

- esordio 30-40 aa.
- sintomi AF + cerebellare + extrapiramidale
- RM: atrofia olivo-ponto-cerebellare



Autosomal dominant cerebellar ataxias



Metabolic ataxia – ataxia with isolated vitamin E deficiency

- Progressive sensory and cerebellar ataxia
- ↓ vitamin E in blood (below 2.5mg/l)
- Alpha-tocopherol transfer protein (α-TTP) cr.
8q13
- Similar to Friedreich's Ataxia
- Glucose intolerance and cardiomyopathy rare

Ataxia in Niemann-Pick Type C

- Progressive neurodegenerative disorder
- Results from impaired intracellular lipid trafficking leading to accumulation of lipids in lysosomes
- Mutation in *NPC1* (95% of cases) and *NPC2* genes
- Visceral, neurological and psychiatric symptoms
- Ataxia a common neurological manifestation

Ataxia associated with NP-C may occur with a wide-spectrum of other symptoms

Visceral manifestations

- Splenomegaly, hepatosplenomegaly
- Prolonged neonatal cholestatic jaundice
- Hydrops foetalis / siblings with foetal ascites



Neurological manifestations

- Vertical supranuclear gaze palsy
- Gelastic cataplexy
- **Ataxia**
- Dystonia
- Dysarthria
- Dysphagia
- Hypotonia
- Clumsiness
- Seizures
- Hearing loss

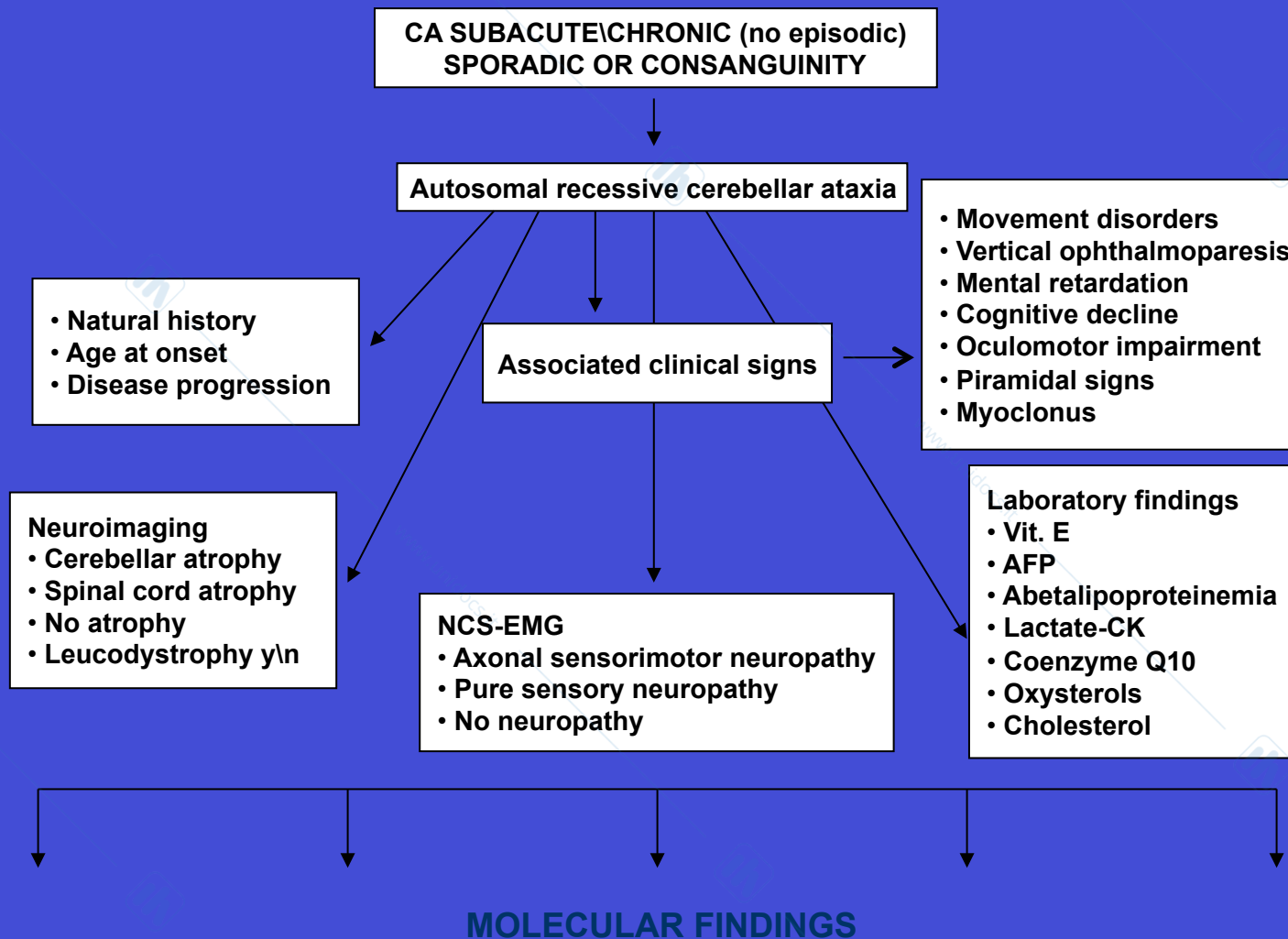


Psychiatric manifestations

- Developmental delay and pre-senile cognitive decline
- Organic psychosis
- Disruptive / aggressive behaviour
- Progressive development of psychiatric symptoms with unusual treatment resistance

Patterson et al, 2012; Vanier, 2010

Diagnosis of ataxias



NCS-EMG, nerve conduction studies-electromyogram

Diagnosis of ataxias

NCS/EMG findings

- Sensory neuropathy → FA, AVED, SANDO, abetalipoproteinemia
- Sensory motor neuropathy → mt, AT, ataxia with oculomotor apraxia 1,2
- No neuropathy → NP-C

MRI findings

- Cerebellar atrophy → mt, SANDO, AT, ataxia with oculomotor apraxia 1,2
- No cerebellar atrophy → FA, AVED, abetalipoproteinemia
- Leukodystrophy → MLD, Krabbe etc

FA, Friedreich's Ataxia; MLD, metachromatic leukodystrophy;

MRI, magnetic resonance imaging; mt, mitochondrial; NP-C, Niemann-Pick disease Type C; SANDO, sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmopare

Atassia

Approccio diagnostico

- Anamnesi familiare accurata
- Anamnesi patologica remota/ prossima (infezioni, alterazioni endocrinologiche, neoplasie...)
- Consumo di alcol/ assunzione di farmaci
- Esame obiettivo
- RMN encefalo escludere patologie cerebellari focali (emorragie, neoplasie, demielinizzazione...) o malformazioni (Chiari)
- Velocità di progressione
- Esami ematochimici (comprese vit B1, B12, E)
- Esame genetico

Ataxias – summary

Heterogeneous group of disorders resulting from:

- Acquired defects leading to cerebellar or spinal cord degeneration
- Congenital disorders leading to:
 - Sporadic / episodic ataxias
 - Neurodegenerative ataxias
 - Inherited metabolic ataxias

Diagnosing the type of ataxia may be facilitated by identifying co-occurring symptoms, and utilising appropriate, multi-disciplinary diagnostic techniques