

Neuroradiologia clinica

I Edizione

Giorgio Maria Agazzi
20/01/2025

Introduzione	Pagina III
Capitolo 1 Disturbi del movimento	Pagina 5
1.1 Morbo di Parkinson	5
1.2 Atrofia Multi-Sistemica	10
1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS)	11
1.4 Patologia	13
Appendice A Titolo	Pagina 19
Bibliografia	Pagina 21
Indice analitico	Pagina 22

Introduzione

La neuroradiologia clinica è una disciplina straordinaria, in costante evoluzione, che richiede una comprensione approfondita e aggiornata per affrontare al meglio le sfide della pratica quotidiana. Questo libro nasce da un'idea semplice ma ambiziosa: creare una risorsa accessibile a tutti, gratuita e sempre aggiornata, che possa fungere sia da guida per chi si avvicina a questa materia, sia da riferimento affidabile per i professionisti più esperti.

Viviamo in un'epoca in cui la condivisione delle conoscenze è più importante che mai. In questo spirito, questo testo è pensato non solo come un manuale, ma come un progetto di comunità, in cui ogni lettore è invitato a contribuire con idee, suggerimenti e correzioni. Solo attraverso uno sforzo collaborativo possiamo garantire che questo libro rimanga rilevante e utile nel tempo.

Il pubblico a cui si rivolge è ampio e variegato: dagli studenti di medicina e specializzandi in radiologia, che troveranno qui un punto di partenza solido, ai neuroradiologi e clinici esperti, che potranno utilizzarlo come strumento di consultazione e aggiornamento.

Invito tutti voi, lettori e colleghi, a considerare questo libro non solo come un prodotto finito, ma come un cantiere aperto, dove ogni voce ha valore. Ogni contributo, piccolo o grande, arricchirà questa risorsa, rendendola sempre più completa e utile per la nostra comunità professionale.

Grazie per il vostro interesse e il vostro supporto in questo progetto. Insieme, possiamo costruire qualcosa di significativo per la neuroradiologia clinica.

Giorgio Maria Agazzi

Neuroimaging di encefalo e colonna

Disturbi del movimento

Contents

1.1 Morbo di Parkinson.....	5
1.1.1 Definizione	5
1.1.2 Eziologia	5
1.1.3 Epidemiologia	5
1.1.4 Presentazione clinica . . .	6
1.1.5 Approccio diagnostico . .	7
1.1.6 Anatomia patologica . . .	8
1.1.7 Imaging	8
1.1.8 Trattamento e prognosi .	10
1.1.9 Checklist di refertazione .	10
1.1.10 Bibliografia	10
1.2 Atrofia Multi-Sistemica	10
1.2.1 Definizione	10
1.2.2 Eziologia	10
1.2.3 Epidemiologia	10
1.2.4 Presentazione clinica . .	11
1.2.5 Approccio diagnostico . .	11
1.2.6 Anatomia patologica . . .	11
1.2.7 Imaging	11
1.2.8 Trattamento e prognosi .	11
1.2.9 Checklist di refertazione .	11
1.2.10 Bibliografia	11
1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS).....	11
1.3.1 Definizione	11
1.3.2 Eziologia	11
1.3.3 Epidemiologia	12
1.3.4 Presentazione clinica . .	12
1.3.5 Approccio diagnostico . .	12
1.3.6 Anatomia patologica . . .	13
1.3.7 Imaging	13
1.3.8 Trattamento e prognosi .	13
1.3.9 Checklist di refertazione .	13
1.3.10 Bibliografia	13
1.4 Patologia.....	13
1.4.1 Definizione	13
1.4.2 Eziologia	13
1.4.3 Epidemiologia	13
1.4.4 Presentazione clinica . .	13
1.4.5 Approccio diagnostico . .	13

1.4.6 Anatomia patologica . . .	13
1.4.7 Imaging	13
1.4.8 Trattamento e prognosi .	13
1.4.9 Checklist di refertazione .	13
1.4.10 Bibliografia	13

Lista abbreviazioni

MP	Morbo di Parkinson
RM	Risonanza Magnetica
TC	Tomografia Computerizzata

1.1 Morbo di Parkinson

1.1.1 Definizione

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce il sistema nervoso centrale. È la causa più comune di parkinsonismo, una sindrome clinica caratterizzata da una combinazione di bradicinesia, tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale. La MP è classicamente considerata un disturbo del movimento, ma è ora riconosciuta come una condizione complessa che include anche manifestazioni non motorie che contribuiscono alla disabilità. I sintomi motori sono dovuti alla degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra.

1.1.2 Eziologia

1.1.3 Epidemiologia

Il MP costituisce una delle principali cause di disabilità e mortalità nell'ambito delle patologie neurologiche, con una prevalenza particolarmente elevata negli Stati Uniti e in Canada (160-180 casi/100.000 abitanti). L'incidenza annuale in Nord America oscilla tra 108 e 212 casi ogni 100.000 individui di età ≥ 65 anni, con una prevalenza dello 0,3% nella popolazione adulta ≥ 40 anni e dell'1,6% nei soggetti ultrasessantacinquenni. L'esordio della patologia mostra una significativa correlazione con l'età, manifestandosi tipicamente dalla quinta decade di vita, con un'età media alla diagnosi di 70,5 anni e una finestra di esordio prevalente tra i 45 e i 70 anni. Una variante giovanile può presentarsi tra i 20 e i 40

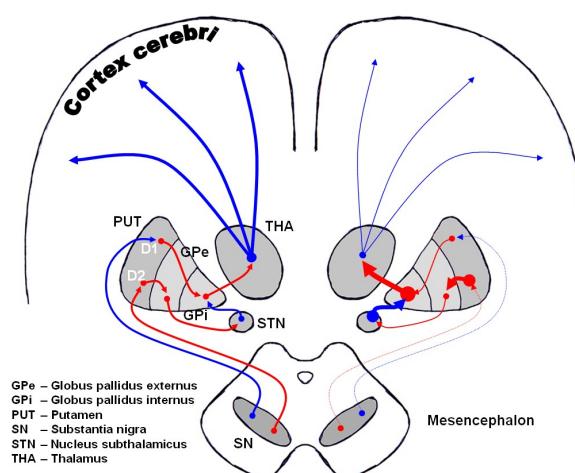


Figura 1.1. L'immagine mostra le vie dopaminergiche del cervello umano in condizioni normali (a sinistra) e nella malattia di Parkinson (a destra). Le frecce rosse indicano la soppressione del bersaglio, quelle blu la stimolazione della struttura bersaglio. Caso per gentile concessione di Wikipedia, Radiopaedia.org, rID: 36286

anni, sebbene l'esordio prima dei 30 anni risulti infrequente. La distribuzione per sesso evidenzia una predominanza maschile, particolarmente accentuata nella fascia d'età 50-60 anni. L'eziologia del MP comprende fattori di rischio genetici, con particolare rilevanza nelle forme ad esordio precoce, e ambientali, tra cui l'esposizione a pesticidi e inquinanti atmosferici. Sono stati identificati fattori protettivi, inclusi il consumo di caffè, l'attività fisica e il fumo di sigaretta. La patologia si presenta prevalentemente in forma sporadica (85-90% dei casi), mentre una minoranza dei casi (10-15%) presenta familiarità positiva.

Fattori di rischio

L'eziopatogenesi del Morbo di Parkinson (MP) presenta una complessa interazione di fattori di rischio genetici, ambientali e non modificabili. L'anamnesi familiare positiva per MP in consanguinei di primo grado comporta un incremento del rischio relativo di 2-3 volte. Le forme monogeniche, rappresentanti meno del 10% della casistica totale, manifestano pattern di ereditarietà autosomica dominante, recessiva o X-linked, caratterizzandosi per un esordio precoce rispetto alle forme sporadiche. Le mutazioni eterozigoti del gene GBA1 costituiscono un significativo fattore di rischio genetico, unitamente ad alterazioni di altri geni codificanti per enzimi lisosomiali. Il coinvolgimento di geni quali SNCA, LRRK2, VPS35, Parkin, PINK1 e DJ-1 è stato ampiamente documentato. Particolare rilevanza assumono le mutazioni del gene Nurr1, determinante per l'identità neuronale dopaminergica, e del gene DJ-1, cruciale nella risposta allo stress ossidativo. Le alterazioni del gene PINK1, codificante per una

chinasi mitocondriale, e del gene Park2, responsabile della sintesi della proteina parkina, sono associate a forme ad esordio precoce. L'esposizione a neurotossine ambientali, inclusi mercurio, manganese, disolfuro di carbonio, solventi organici, MPTP e monossido di carbonio, può indurre degenerazione nigrostriatale e parkinsonismo. L'uso di neurolettici e l'abuso endovenoso di efedrone possono causare sindromi parkinsoniane potenzialmente irreversibili. Traumi cranici ripetuti, pesticidi, solventi e inquinamento atmosferico rappresentano ulteriori fattori di rischio ambientale documentati. Tra i fattori non modificabili, l'età avanzata e il sesso maschile emergono come significativi predittori di rischio, con predominanza nella sesta decade di vita. Comorbidità quali depressione, ansia, stipsi, diabete mellito tipo 2, obesità e alterazioni del metabolismo del ferro sono state correlate a un incrementato rischio di MP. Il consumo di tabacco e caffè, unitamente all'attività fisica regolare, ha mostrato effetti protettivi, sebbene di modesta entità. È fondamentale sottolineare che la maggioranza dei casi di MP rimane idiopatica, suggerendo un'eziologia multifattoriale.

1.1.4 Presentazione clinica

La sintomatologia del Morbo di Parkinson manifesta un quadro clinico caratterizzato da manifestazioni motorie cardinali e sintomatologia non motoria associata. Il complesso sintomatologico motorio comprende tremore a riposo spesso asimmetrico con frequenza di 4-6 Hz, tipicamente descritto come "pill-rolling", bradicinesia manifestantesi con rallentamento motorio, ipomimia e ridotta oscillazione pendolare degli arti superiori durante la deambulazione.

lazione, rigidità muscolare ("lead-pipe" o fenomeno della ruota dentata), e instabilità posturale documentabile attraverso il test della retropulsione. La deambulazione risulta caratterizzata da una progressione a piccoli passi con tendenza allo strascicamento e ridotta oscillazione degli arti superiori. La sintomatologia accessoria include disartria con eloquio esplosivo secondario a incoordinazione linguo-diaframmatica, movimenti involontari della lingua con conseguente difficoltà protrusiva, e incremento della frequenza di ammiccamento palpebrale, quest'ultimo in contrasto con quanto osservato nella corea di Huntington. La disfunzione autonoma, i disturbi olfattivi, la sintomatologia algica, le alterazioni sensitive e i disturbi timici costituiscono il corredo sintomatologico non motorio. Il deterioramento cognitivo, con particolare coinvolgimento delle funzioni attentive, può manifestarsi e progredire nel decorso della patologia. La progressione temporale della malattia evidenzia un esordio tipicamente unilaterale con successiva bilaterizzazione, manifestandosi prevalentemente nella sesta decade di vita. La responsività alla terapia dopaminergica, in particolare alla levodopa, rappresenta un elemento caratteristico, sebbene il tremore possa risultare farmaco-resistente, in contrasto con la significativa risposta della bradicinesia e della rigidità. La variabilità fenotipica interindividuale costituisce un elemento distintivo della patologia.

1.1.5 Approccio diagnostico

L'iter diagnostico della malattia di Parkinson si fonda primariamente sulla valutazione clinica, data l'assenza di biomarcatori patognomonic. La diagnosi richiede la documentazione di bradicinesia associata ad almeno un sintomo cardine tra tremore a riposo o rigidità, valutati mediante la scala MDS-UPDRS standardizzata. L'approccio diagnostico contempla un'accurata anamnesi ed esame obiettivo neurologico, focalizzati sull'identificazione dei sintomi cardinali: bradicinesia, tremore a riposo (4-6 Hz) tipicamente asimmetrico, rigidità e instabilità posturale. La responsività alla terapia dopaminergica, particolarmente evidente per bradicinesia e rigidità, costituisce un elemento diagnostico supportivo significativo, mentre una mancata risposta a dosaggi adeguati di levodopa suggerisce diagnosi alternative. L'esclusione di parkinsonismi secondari richiede particolare attenzione all'insorgenza temporale dei sintomi e alla distribuzione topografica del coinvolgimento motorio. La diagnostica per immagini, sebbene non necessaria nelle presentazioni cliniche tipiche con adeguata risposta alla levodopa, può includere RM cerebrale, particolarmente utile mediante sequenze SWI per la valutazione del "swallow tail sign" nigrostriatale. La

SPECT con 123I-FP-CIT (DaTscan) documenta la disfunzione dopaminergica presinaptica, mentre la PET con FDG consente la differenziazione metabolica tra PD e sindromi parkinsoniane atipiche. L'analisi genetica, indicata in casi selezionati (esordio precoce, familiarità positiva, specifiche etnie), e la valutazione autonoma mediante scintigrafia miocardica con MIBG, che evidenzia la denervazione simpatica caratteristica, completano l'iter diagnostico. L'ecografia transcranica può evidenziare l'ipercogenicità della sostanza nera, supportando la diagnosi differenziale. I criteri MDS stratificano la diagnosi in PD clinicamente stabilita e probabile, bilanciando specificità e sensibilità diagnostica nella pratica clinica.

Osservazione 1.1.1 La scala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) è uno strumento di valutazione clinica ampiamente utilizzato per quantificare la gravità dei sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson. Questa scala è stata sviluppata per migliorare la consistenza nella valutazione dei sintomi e per integrare meglio gli aspetti non motori della PD. Struttura: La scala MDS-UPDRS è composta da quattro sezioni:

Sezione I	Esperienze non motorie della vita quotidiana. Questa sezione valuta aspetti come le capacità cognitive, i disturbi comportamentali e dell'umore
Sezione II	Esperienze motorie della vita quotidiana. Questa sezione valuta l'impatto dei sintomi motori sulle attività quotidiane
Sezione III	Esame motorio. Questa sezione valuta i segni motori della PD attraverso un esame clinico, come il tremore, la rigidità e la bradicinesia
Sezione IV	Complicanze della terapia. Questa sezione valuta le complicanze associate al trattamento farmacologico

Il punteggio totale per le sezioni I-IV varia da 0 (nessuna disabilità) a 199 (disabilità totale). La sezione III, che valuta i sintomi motori, ha un punteggio che varia da 0 a 132. Oltre al-

la scala MDS-UPDRS, esistono altre scale di valutazione utilizzate nella PD, come la scala di Hoehn e Yahr e la scala di Schwab e England. La scala di Hoehn e Yahr valuta la gravità della malattia da 0 (nessuna malattia) a 5 (paziente costretto su sedia a rotelle o allettato senza assistenza).

1.1.6 Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomopatologico il morbo di Parkinson si manifesta attraverso inclusioni proteiche intraneuronali denominate corpi di Lewy, costituiti primariamente da aggregati patologici di alfa-sinucleina, una proteina sinaptica fisiologicamente presente nel sistema nervoso centrale. L'accumulo di queste inclusioni, sebbene non patognomonico del morbo di Parkinson essendo documentabile anche nella demenza a corpi di Lewy, rappresenta una caratteristica istopatologica fondamentale quando localizzato nella substantia nigra, in associazione alla perdita neuronale dopaminergica. L'assenza di corpi di Lewy nelle forme postencefalitiche, caratterizzate invece da grovigli neurofibrillari, e in alcune forme geneticamente determinate, sottolinea l'eterogeneità patogenetica della malattia. La progressione spazio-temporale della patologia, codificata nello staging di Braak, delinea sei stadi evolutivi caratterizzati da una diffusione ascendente delle alterazioni neuropatologiche. Gli stadi iniziali (1-2) coinvolgono il nucleo motore dorsale dei nervi glossofaringeo e vago e il nucleo olfattivo anteriore, precedendo frequentemente la sintomatologia motoria. Gli stadi intermedi (3-4) documentano il coinvolgimento della substantia nigra pars compacta, del prosencefalo basale e della mesocorteccia temporale, correlando con l'esordio clinico della malattia. Gli stadi terminali (5-6) evidenziano una progressione neocorticale diffusa. La patogenesi molecolare implica alterazioni del metabolismo dell'alfa-sinucleina, potenzialmente accelerate da disfunzioni delle proteine heat shock o dall'azione della dopamina. Il coinvolgimento della proteina parkin nella degradazione proteasomica evidenzia meccanismi neurodegenerativi potenzialmente indipendenti dalla formazione dei corpi di Lewy. L'alfa-sinucleina, proteina fisiologicamente localizzata nelle terminazioni presinaptiche neuronali, manifesta nella patogenesi del morbo di Parkinson un processo patologico caratterizzato da misfolding proteico e successiva aggregazione in oligomeri, protofibrille e fibrille, culminante nella formazione dei corpi di Lewy intraneuronali. Questi aggregati proteici, considerati hallmark istopatologico della malattia, evidenziano particolare neurotossicità nella forma protofibrillare, determinando disfunzione e successiva degenerazione neu-

ronale dopaminergica nigrostriatale. L'identificazione di mutazioni nel gene SNCA, codificante per l'alfa-sinucleina, nelle forme familiari di malattia, unitamente alla documentazione di fenotipi clinici particolarmente aggressivi in presenza di duplicazione o triplicazione genica, ha fornito evidenze significative del ruolo causale di questa proteina nella patogenesi della malattia. La documentata capacità di trasmissione transcellulare dell'alfa-sinucleina patologica costituisce il substrato molecolare della progressione anatomopatologica descritta nello staging di Braak. La disfunzione sinaptica correlata all'accumulo di alfa-sinucleina rappresenta un meccanismo patogenetico critico, modulato da fattori quali stress ossidativo, alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma e interazione con il metabolismo dopaminergico. Mutazioni nei geni parkin, PINK1 e DJ-1 influenzano il metabolismo dell'alfa-sinucleina attraverso alterazioni dei sistemi di degradazione proteica. L'alfa-sinucleina costituisce attualmente un promettente target terapeutico, con particolare interesse per lo sviluppo di anticorpi monoclonali specifici e inibitori dell'aggregazione proteica, finalizzati al rallentamento della progressione patologica.

1.1.7 Imaging

TC

La TC manifesta un'utilità clinica circoscritta nella valutazione diagnostica primaria del MP, assumendo rilevanza nell'esclusione di patologie strutturali mimiche quali lesioni espansive, idrocefalo o alterazioni vascolari, particolarmente in presenza di presentazioni cliniche atipiche o "red flags" suggestive di diagnosi alternative. Nel contesto della gestione terapeutica, la TC assume particolare rilevanza nella valutazione post-chirurgica della stimolazione cerebrale profonda (DBS), consentendo la verifica del corretto posizionamento degli elettrodi nel nucleo subtalamico (STN), tipicamente localizzati a 9mm dalla linea mediana, e l'identificazione di eventuali complicanze post-procedurali quali eventi emorragici, ischemici o fenomeni infiammatori transitori, questi ultimi caratterizzati da aree ipodense perilettriche a risoluzione graduale. L'utilità della metodica nel follow-up routinario post-DBS risulta secondaria. La sensibilità subottimale della TC nella diagnosi differenziale tra PD e sindromi parkinsoniane atipiche, incluse atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva, nonché nella distinzione dal tremore essenziale, ne limita significativamente l'applicazione clinica in questo contesto diagnostico.

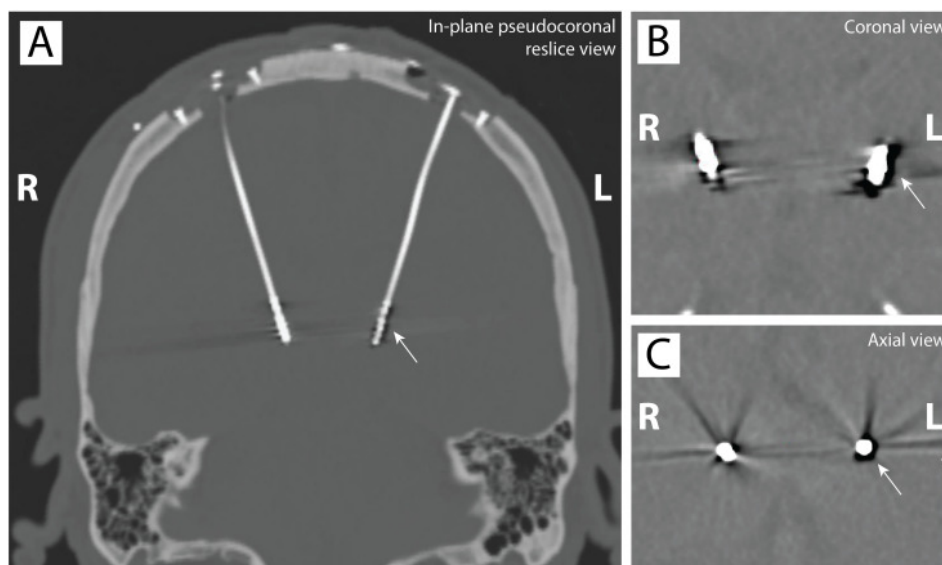


Figura 1.2. (A, B) TC della testa non a contrasto coronale (rifatta lungo il piano dell'elettrocattetero sinistro) e (C) assiale (rifatta ortogonalmente al piano dell'elettrocattetero sinistro) dopo l'impianto di stimolazione cerebrale profonda del nucleo intermedio ventrale che mostra una bolla d'aria che circonda l'elettrodo sinistro. Da Cureus. 2022 Jan 23;14(1):e21518. doi: 10.7759/cureus.21518

RM

La RM è frequentemente normale nelle sequenze convenzionali (T1, T2, FLAIR) nelle fasi iniziali di malattia. L'implementazione di sequenze susceptibility-weighted imaging (SWI) o T2*-weighted ad alta risoluzione consente la visualizzazione del nigrosoma-1, struttura caratterizzata dal patognomiconico "swallow tail sign", la cui perdita correla con la degenerazione dopaminergica nigrostriatale. L'accumulo patologico di ferro nella substantia nigra, quantificabile mediante sequenze SWI/T2* e incrementato del 50% rispetto ai controlli, costituisce un ulteriore marker diagnostico, complementato dall'imaging della neuromelanina mediante sequenze T1 con impulsi di trasferimento di magnetizzazione (MTC). Le sequenze di imaging con neuromelanina (NM) rappresentano una metodica di risonanza magnetica (RM) specificamente sviluppata per la visualizzazione della sostanza nigra (SN) e di altre strutture cerebrali contenenti neuromelanina, un pigmento caratteristico dei neuroni dopaminergici nigrali. Nella malattia di Parkinson (PD), queste sequenze rivestono un ruolo diagnostico cruciale, poiché consentono la visualizzazione diretta della SN, che appare fisiologicamente come un'area iperintensa nelle sequenze NM a causa dell'elevata concentrazione di neuromelanina. La degenerazione neuronale dopaminergica caratteristica della PD si manifesta attraverso una significativa riduzione del segnale NM e del volume della SN rispetto ai controlli sani. Di parti-

colare rilevanza diagnostica è il nigrosoma-1 (N1), una sottostruttura della SN che nelle scansioni ad alta risoluzione presenta una caratteristica iperintensità dorsolaterale, denominata "aspetto a coda di rondine", la cui attenuazione o scomparsa è altamente indicativa di PD. L'entità della riduzione del segnale NM mostra una correlazione diretta con la severità clinica della malattia, configurandosi come potenziale biomarker di progressione. Sul piano della diagnosi differenziale, le sequenze NM si dimostrano particolarmente utili nella distinzione tra PD e altri parkinsonismi, come l'atrofia multisistemica (MSA), attraverso pattern specifici di degenerazione neuronale e caratteristiche morfologiche distintive, tra cui il grado di atrofia putaminale. La valutazione dell'integrità del nigrosoma-1 emerge come elemento diagnostico differenziale di particolare specificità per la PD.

La diagnosi differenziale delle sindromi parkinsoniane atipiche beneficia significativamente dell'imaging RM. L'atrofia multisistemica (MSA) evidenzia caratteristica atrofia putaminale, pontica e cerebellare, con ipointensità putaminale T2/SWI e "hot cross bun sign" pontino. La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) manifesta atrofia mesencefalica con alterazione del rapporto mesencefalo-ponte, mentre la degenerazione corticobasale (CBD) presenta atrofia frontoparietale asimmetrica con iperintensità della sostanza bianca subcorticale. Metodiche avanzate quali Diffusion Tensor Imaging (DTI) e risonanza magnetica funzionale (fMRI)

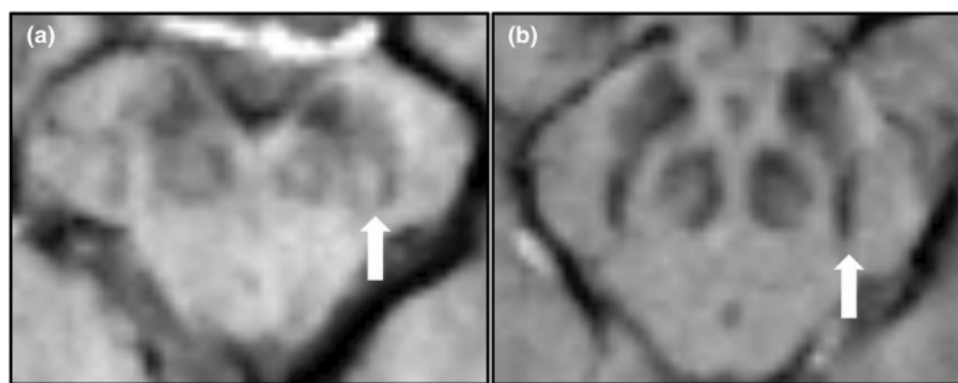


Figura 1.3. Esempi di segno della coda di rondine (STS) in un individuo malato (a) e di STS assente in un individuo sano (b). Sono mostrate sezioni assiali del mesencefalo mappate tramite imaging pesato con suscettibilità (SWI). Le frecce bianche indicano la diversa configurazione del Nigrosoma-1 (N1). Da Brain Behav. 2021 May 24;11(7):e02202. doi: 10.1002/brb3.2202

consentono la caratterizzazione delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca e delle modificazioni funzionali cerebrali, sebbene la sensibilità nell'identificazione della progressione patologica e nella valutazione della risposta terapeutica necessiti ulteriore validazione. Le limitazioni metodologiche includono variabilità interindividuale e sovrapposizione dei reperti radiologici nelle diverse sindromi parkinsoniane.

Imaging nucleare

La scintigrafia con ^{123}I -FP-CIT (DaTscan) evidenzia, mediante legame ai trasportatori dopaminergici presinaptici, la caratteristica riduzione dell'uptake striatale nei parkinsonismi presinaptici, manifestando elevata sensibilità e valore predittivo negativo nella diagnosi differenziale con condizioni non-dopaminergiche. La morfologia fisiologica "a virgola" dell'accumulo striatale presenta caratteristica degenerazione "a punto" nella MP, sebbene la metodica non consenta discriminazione tra diverse sindromi parkinsoniane presinaptiche. La tomografia ad emissione di positroni con ^{18}F -fluorodeossiglucosio (FDG-PET) documenta peculiari pattern metabolici, caratterizzati da ipermetabolismo pallido-putaminale posteriore e pontino associato a ipometabolismo fronto-parieto-occipitale nella MP, consentendo accurata differenziazione dalle sindromi parkinsoniane atipiche mediante identificazione di specifici pattern di compromissione metabolica regionale. La scintigrafia miocardica con meta-iodobenzilguanidina (MIBG) evidenzia la caratteristica denervazione simpatica cardiaca nella MP, costituendo criterio diagnostico supportivo nella distinzione da altri parkinsonismi neurodegenerativi.

Ecografia

L'ecografia transcranica documenta iperecogenicità della substantia nigra nel 90% dei pazienti con MP, rappresentando un potenziale marker di rischio per lo sviluppo della patologia, sebbene necessiti ulteriore validazione metodologica.

1.1.8 Trattamento e prognosi

1.1.9 Checklist di refertazione

- ☐ Escludi altre cause di parkinsonismo (es ictus)
- ☐ Controlla il segnale dei nigrosomi
- ☐ Controlla il trofismo delle strutture sottotenziali

1.1.10 Bibliografia

AMS

Atrofia Multi-Sistemica

Nota a margine
Nota a margine
colorata

1.2 Atrofia Multi-Sistemica

1.2.1 Definizione

L'atrofia multisistemica (AMS) è una malattia neurodegenerativa progressiva che si caratterizza per la degenerazione neuronale in diverse aree del sistema nervoso centrale. L'AMS è considerata una sinucleinopatia, una categoria di malattie neurodegenerative caratterizzate dall'accumulo anomalo di alfa-sinucleina

1.2.2 Eziologia

1.2.3 Epidemiologia

L'atrofia multisistemica rappresenta una patologia neurodegenerativa di rara incidenza, gli studi epidemiologici hanno documentato un'incidenza annuale di 0,6 casi per 100.000 persone-anno nella popolazione generale, con un incremento significativo a 3 casi per 100.000

persone-anno nella popolazione ultracinquantenne. La prevalenza della patologia si attesta tra 2 e 5 casi per 100.000 abitanti, evidenziando una frequenza approssimativamente decimale rispetto alla malattia di Parkinson. L'esordio clinico si colloca tipicamente tra i 54 e i 60 anni d'età, sebbene siano stati documentati casi di insorgenza precoce. Dal punto di vista demografico, la distribuzione della MSA presenta un pattern ubiquitario a livello globale, senza evidenti predilezioni etniche, razziali o di genere. L'eziologia della patologia risulta prevalentemente sporadica, con rare manifestazioni familiari documentate che suggeriscono una potenziale componente genetica in specifici casi.

1.2.4 Presentazione clinica

L'atrofia multisistemica presenta un quadro clinico eterogeneo caratterizzato dalla degenerazione progressiva di molteplici sistemi neurologici, manifestandosi attraverso una costellazione di sintomi autonomici, parkinsoniani, cerebellari e piramidali. La dicotomia fenotipica principale si articola nelle varianti MSA-P e MSA-C: la forma parkinsoniana (MSA-P) si caratterizza per bradicinesia, rigidità e tremore con risposta subottimale alla levodopa, mentre la variante cerebellare (MSA-C) manifesta prominente atassia, disturbi dell'equilibrio e disartria. La disfunzione autonoma, elemento patogenomiconico della patologia, si esprime attraverso ipotensione ortostatica, alterazioni vescico-sfinteriche, disturbi della sudorazione e disfunzione erettile nel sesso maschile. Il coinvolgimento piramidale si evidenzia mediante iperreflessia, segno di Babinski e spasticità. Il quadro clinico si arricchisce ulteriormente per la presenza di disturbi del sonno REM, stridor respiratorio - indicatore prognostico sfavorevole - camptocormia, antécollis, disfagia, disfonia, nistagmo e compromissione cognitiva di grado variabile. La progressione accelerata della patologia, confrontata con altre sindromi neurodegenerative, determina un rapido declino delle funzioni motorie, autonome e respiratorie. La complessità diagnostica deriva dalla sostanziale sovrapposizione sintomatologica con altre sinucleinopatie, particolarmente la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy. L'identificazione precoce dell'MSA richiede il riconoscimento di sintomi cardine, tra cui il parkinsonismo levodopa-resistente, l'atassia cerebellare, la disfunzione autonoma e i segni piramidali, supportati da neuroimaging e valutazione clinica sistematica per l'esclusione di condizioni fenotipicamente simili.

1.2.5 Approccio diagnostico

1.2.6 Anatomia patologica

1.2.7 Imaging

1.2.8 Trattamento e prognosi

1.2.9 Checklist di refertazione

1.2.10 Bibliografia

- ☐ Primo elemento

- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

1.3 Sindrome tremorigeno-atassica associata a X-Fragile (FXTAS)

1.3.1 Definizione

La sindrome tremorigena/atassica associata all'X fragile (FXTAS) è una malattia neurodegenerativa che si manifesta in età adulta.

1.3.2 Eziologia

La sindrome tremore/atassica associata all'X fragile (FXTAS) è causata da un'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 (fragile X mental retardation 1). Questa espansione, che rientra nel range di premutazione (da 55 a 200 ripetizioni CGG), è la principale causa della patologia. La premutazione si distingue dalla mutazione completa (>200 ripetizioni CGG), che è responsabile della sindrome dell'X fragile (FXS). L'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 porta a un aumento dei livelli di mRNA FMR1. Questo aumento dell'mRNA è ritenuto un fattore chiave nella patogenesi della FXTAS, in quanto l'accumulo di mRNA tossico interferisce con la normale funzione cellulare e causa neurodegenerazione. In particolare, l'mRNA FMR1 elevato è stato collegato alla formazione di inclusioni intranucleari che si trovano nei neuroni e negli astrociti di tutto il cervello, sono una caratteristica patologica distintiva della FXTAS e sono positivi all'ubiquitina all'immunostochimica. Le inclusioni contengono materiale granulofilamentoso, oltre a oltre 20 proteine e mRNA FMR1. La presenza di queste inclusioni contribuisce alla disfunzione cellulare e alla neurodegenerazione osservata nella FXTAS. Diversi altri meccanismi fisiopatologici sono stati identificati come fattori che contribuiscono all'eziologia della FXTAS, tra cui la disfunzione mitocondriale, l'accumulo di ferro in specifiche regioni del cervello come il putamen, il plesso coroideo e il nucleo dentato del cervelletto, il dismetabolismo del calcio, le anomalie vascolari che includono la malattia dei piccoli vasi cerebrali, micro sanguinamenti e spazi perivascolari allargati, e la tossicità dell'RNA causata dagli elevati livelli di mRNA FMR1. È importante notare che non tutti i portatori di premutazione sviluppano la FXTAS. La penetranza della FXTAS aumenta con l'età e la lunghezza della ripetizione CGG nel gene FMR1. Altri fattori, come il sesso (i maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine) e fattori genetici non ancora completamente identificati, possono anche influenzare il rischio di sviluppare la FXTAS. In sintesi, l'eziologia della FXTAS è legata all'espansione della ripetizione CGG nel gene FMR1 che porta a livelli elevati di mRNA tossico, con conseguente neurodegenerazione e patologia vascolare.

1.3.3 Epidemiologia

La FXTAS presenta un quadro epidemiologico ben definito, caratterizzato dalla frequenza della premutazione del gene FMR1 nella popolazione generale, con una frequenza stimata di 1 donna su 209 e 1 uomo su 430 portatori della premutazione (55-200 ripetizioni CGG), con alcune fonti che riportano frequenze leggermente diverse di 1 su 250-300 femmine e 1 su 750-850 maschi. La prevalenza della premutazione risulta maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Per quanto riguarda l'incidenza della FXTAS, non tutti i portatori di premutazione sviluppano la sindrome. Nei maschi portatori, circa il 20-33% sviluppa la FXTAS, con una probabilità che aumenta significativamente con l'età: circa il 40% dopo i 50 anni, fino a raggiungere il 75% dopo i 70 anni. Le donne portatrici sono invece meno colpite, con una percentuale che varia tra l'8 e il 16%, e alcune fonti indicano una penetranza inferiore al 10% nelle donne oltre i 50 anni, con manifestazioni cliniche generalmente meno gravi rispetto agli uomini. L'età media di insorgenza dei sintomi si colloca intorno ai 60 anni, con la maggior parte dei casi che si manifesta nella settima decade di vita. La manifestazione può essere preceduta da sintomi iniziali spesso sottovalutati, come lievi disfunzioni cognitive. La maggiore protezione delle donne dalla malattia è attribuibile alla presenza di un cromosoma X normale che esprime il gene FMR1. Le donne che sviluppano la FXTAS tendono ad avere un'inattivazione del cromosoma X non casuale, con una maggiore frazione di cellule che esprimono una premutazione attiva. Nella popolazione generale, la prevalenza della premutazione è stimata in circa 1 su 813 maschi, con una prevalenza a vita per lo sviluppo di FXTAS tra i maschi di circa 1 su 8000, rendendo questa patologia comparabile ad altre malattie neurodegenerative come le atassie ereditarie. I principali fattori di rischio includono l'età avanzata e il numero elevato di ripetizioni CGG nella premutazione, mentre l'allele APOE ϵ 4 potrebbe rappresentare un fattore genetico predisponente allo sviluppo della sindrome.

1.3.4 Presentazione clinica

I sintomi motori della sindrome rappresentano il quadro clinico primario, con il tremore come manifestazione iniziale predominante. Tale tremore si caratterizza per la sua natura intenzionale, posturale o cinetica. La progressione della patologia comporta lo sviluppo di atassia cerebellare, manifestantesi attraverso compromissioni dell'equilibrio, della coordinazione e del pattern deambulatorio. Il quadro può includere manifestazioni parkinsoniane, quali bradicinesia e rigidità, seppur generalmente di entità contenuta. La sfera cognitiva presenta alterazioni significative, con deficit mnemonici, attentivi e delle funzioni esecutive. Il deterioramento cognitivo manifesta un decorso progressivo, potendo evolvere verso quadri di severità variabile, talora sovrapponibili a sindromi demenziali. Le alterazioni cognitive precoci tipicamente coinvolgono le capacità di pianificazione, organizzazione e decision-making. Il quadro sintomatologico si completa con manifestazioni neurologiche periferiche, quali parestesie e algie

agli arti, disfunzioni autonome caratterizzate da ipotensione postprandiale, e alterazioni neuropsichiatriche comprendenti depressione, ansia, irritabilità e labilità emotiva. Sono frequentemente riscontrabili disturbi del sonno, includenti insonnia e movimenti periodici degli arti inferiori. La presentazione clinica evidenzia una significativa eterogeneità fenotipica, con predominanza variabile di tremore, atassia, declino cognitivo, neuropatia o sintomatologia psichiatrica. La sequenza temporale di insorgenza sintomatologica presenta considerevole variabilità interindividuale. L'esordio insidioso e progressivo della sindrome, caratterizzato da sintomi inizialmente sfumati e aspecifici, può ostacolare la diagnosi precoce. La presenza di anamnesi familiare positiva per FXTAS o disturbi neurologici analoghi, particolarmente nella linea maschile, costituisce un elemento di rilevanza diagnostica significativa.

1.3.5 Approccio diagnostico

L'approccio diagnostico per la FXTAS si basa su una combinazione di valutazioni cliniche, esami radiologici e test genetici. L'obiettivo è identificare i segni caratteristici della malattia e distinguerla da altre patologie con sintomi simili. L'anamnesi deve porre particolare attenzione alla storia familiare di disturbi neurologici, tremore, atassia, problemi cognitivi o disturbi psichiatrici. La valutazione clinica neurologica deve verificare la presenza di tremore, osservando il tipo (intenzionale, posturale, cinetico) e la localizzazione. La presenza di un'eventuale atassia, valutando l'equilibrio, la coordinazione e l'andatura. Si utilizzano scale di valutazione standardizzate come la Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). La valutazione neurologica approfondita comprende l'identificazione di manifestazioni parkinsoniane, con particolare attenzione alla presenza di bradicinesia e rigidità, unitamente all'analisi delle alterazioni neurologiche periferiche evidenziate da modificazioni della sensibilità e dei riflessi osteotendinei. Il protocollo diagnostico include la valutazione della funzionalità autonoma, con focus specifico sui fenomeni di ipotensione ortostatica, mentre il profilo cognitivo viene esaminato mediante una batteria standardizzata di test neuropsicologici comprendente il Mini-Mental State Examination, la Frontal Assessment Battery per le funzioni esecutive, il Symbol Digit Modalities Test per la velocità di elaborazione dell'informazione e il Behavioral Dyscontrol Scale per l'attenzione e l'inibizione della risposta. L'assessment psichiatrico si concentra sulla rilevazione di manifestazioni depressive, ansiose e alterazioni comportamentali, mentre la disabilità fisica viene quantificata attraverso scale validate specifiche per la valutazione dell'impatto funzionale del tremore e dei deficit dell'equilibrio. L'analisi molecolare del gene FMR1 costituisce un elemento diagnostico imprescindibile per la conferma della FXTAS, mediante la determinazione quantitativa delle ripetizioni CGG nella regione promotrice. La metodologia diagnostica prevede l'identificazione della premutazione, caratterizzata da un'espansione compresa tra 55 e 200 ripetizioni CGG, attraverso l'impiego sinergico di tecniche di PCR e Southern blot, con particolare riferimento a protocolli

PCR ottimizzati per la rilevazione di espansioni a bassa abbondanza. Il medesimo approccio analitico consente la discriminazione dalle mutazioni complete del gene FMR1, definite da espansioni superiori a 200 ripetizioni CGG, associate alla sindrome dell'X fragile (FXS). La biopsia cutanea, eseguita con microscopia elettronica, può rivelare inclusioni intranucleari filamentose, un reperto che si riscontra anche nella malattia da inclusione intranucleare neuronale (NIID); per questo motivo è essenziale integrare il dato con il test genetico per il gene FMR1. Altri esami utili includono test neuropsicologici per valutare il declino cognitivo, una valutazione psichiatrica per rilevare sintomi come depressione e ansia, l'elettromiografia (EMG) per identificare la presenza di neuropatia periferica e una valutazione del sonno per indagare problematiche come i movimenti periodici delle gambe.

Criteri diagnostici

La diagnosi di FXTAS si basa sulla presenza di specifici criteri clinici e radiologici, in combinazione con la dimostrazione della premutazione del gene FMR1.

FXTAS probabile	presenza di due criteri clinici maggiori, oppure un criterio clinico maggiore e uno minore (parkinsonismo o deficit cognitivo), oppure un criterio clinico minore e un criterio radiologico maggiore
FXTAS possibile	presenza di un criterio clinico maggiore e un criterio radiologico minore (lesioni della sostanza bianca cerebrale o atrofia cerebrale)

È fondamentale considerare che i sintomi della FXTAS possono sovrapporsi con quelli di altre malattie neurodegenerative, come la malattia di Parkinson, l'atrofia multisistemica (MSA) e le atassie spinocerebellari. Pertanto, è necessario eseguire un'attenta diagnosi differenziale. Inoltre, in caso di sospetto di FXTAS, è importante fornire consulenza genetica al paziente e alla famiglia.

1.3.6 Anatomia patologica

1.3.7 Imaging

RM

Il segno RM più frequente nei pazienti con FXTAS è l'iperintensità della sostanza bianca nel peduncolo cerebellare medio (MCP), noto come *segno MCP*, rappresenta un criterio diagnostico rilevante, anche se non sempre presente, essendo osservato nel 60% dei maschi affetti. Altri reperti includono iperintensità della sostanza bianca nel cervelletto e nel tronco encefalico, iperintensità dello splenium del corpo calloso (CCS) come criterio diagnostico maggiore aggiuntivo, lesioni

della sostanza bianca in aree periventricolari, subcorticali, pontine e insulari, atrofia cerebrale e cerebellare, e atrofia della sostanza grigia subcorticale, che coinvolge il talamo, il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido. Altri segni radiologici includono un aumento degli spazi perivascolari, soprattutto nei gangli della base, micro sanguinamenti cerebrali più frequenti nei pazienti con FXTAS e segnali iperintensi visibili sulla *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) lungo la giunzione corticomidollare. Inoltre, la quantificazione delle immagini MRI consente di misurare i volumi cerebrali e le lesioni della sostanza bianca. In alcuni casi selezionati, l'utilizzo del Magnetic Resonance Parkinson Index (MRPI) può aiutare a distinguere la FXTAS da altre malattie neurodegenerative. *Specificità peduncolo cerebellare medio

1.3.8 Trattamento e prognosi

1.3.9 Checklist di refertazione

1.3.10 Bibliografia

Ultima modifica: 2025/01/20

- ☐ Primo elemento
- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

Nota a margine

Nota a margine colorata

1.4 Patologia

1.4.1 Definizione

1.4.2 Eziologia

1.4.3 Epidemiologia

1.4.4 Presentazione clinica

1.4.5 Approccio diagnostico

1.4.6 Anatomia patologica

1.4.7 Imaging

1.4.8 Trattamento e prognosi

1.4.9 Checklist di refertazione

1.4.10 Bibliografia

- ☐ Primo elemento
- ☐ Secondo elemento
- ☐ Terzo elemento

Nota a margine

Nota a margine colorata

Neuroimaging pediatrico

Appendici

There once was a very smart but sadly blind duck. When it was still a small duckling it was renowned for its good vision. But sadly as the duck grew older it caught a sickness which caused its eyesight to worsen. It became so bad, that the duck couldn't read the notes it once took containing much of inline math just like its favoured equation: $d = u_c \cdot k$. Only displayed equations remained legible so it could still read

$$d = ra^ke.$$

That annoyed the smart duck, as it wasn't able to do its research any longer. It called for its underduckling and said: "Go, find me the best eye ducktor there is. He shall heal me from my disease!"

Bibliografia

