

Corso di specializzazione per la didattica di sostegno

# Epilessia

Vittorio Belmonti  
IRCCS Fondazione Stella Maris

# Epilessia

- L'epilessia (*epilepsy*) è definita dalla ripetizione di crisi epilettiche in assenza di trattamento o dalla necessità di un trattamento farmacologico cronico per la prevenzione del ripetersi di crisi epilettiche.
- La crisi epilettica (*seizure*) è un fenomeno clinico parossistico involontario e stereotipo di varia semeiologia, dovuto all'attività ritmica ipersincrona di una o più popolazioni neuronali cerebrali.
- Le crisi epilettiche sono classificate in base alla loro semeiologia (fenomeni clinici), che riflette la funzione delle popolazioni neuronali coinvolte.
- L'epilessia si diagnostica attraverso l'anamnesi epilettologica e talora avvalendosi di indagini strumentali (EEG e RM encefalo), accertando:
  - la presenza di episodi clinici parossistici ripetuti
  - la natura epilettica di tali fenomeni (diagnosi differenziale con fenomeni parossistici non epilettici)
  - la coerenza della semeiologia clinica con le anomalie elettriche intercritiche riscontrate all'EEG
  - se possibile, la registrazione video-EEG delle crisi
  - la coerenza della storia clinica (tipologia delle crisi, età di insorgenza, modalità di insorgenza e di remissione, sviluppo psicomotorio e altre caratteristiche cliniche del paziente) e dei reperti strumentali (EEG, RM encefalo) con una delle sindromi epilettiche conosciute (diagnosi sindromica)
  - se possibile, i fattori eziologici responsabili della sindrome epilettica: riscontro di anomalie morfologiche alla RM encefalo e/o analisi genetico-molecolare (diagnosi eziologica)

# Epidemiologia

- Incidenza di 50/100000 nuovi casi all'anno
- L'incidenza decresce nell'infanzia da 150/100000 nel primo anno di vita a 45/100000 a 9 anni
- A 15 anni più dell'1% dei bambini hanno avuto almeno una crisi e lo 0,7% ha un'epilessia
- Il 64% dei bambini con crisi non hanno più crisi da adulti (remissione) e di questi solo il 16% necessita ancora di terapia farmacologica (farmacodipendenza)
- La terapia farmacologica determina la remissione delle crisi nel 75% dei casi, la sospensione della terapia determina una recidiva nel 25%
- MA... esistono epilessie farmacodipendenti, farmacoresistenti, progressive, sequele neurologiche e comportamentali a lungo termine

# Prognosi

- Epilessie benigne (20-30%)
  - Es. Epilessia benigna rolandica
- Epilessie farmacosensibili (30%)
  - Es. Epilessia-assenze del bambino
- Epilessie farmacodipendenti (20%)
  - Es. Epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate, molte epilessie focali sintomatiche
- Epilessie farmacoresistenti (13-17%)
  - Es. Epilessia mioclonica severa dell'infanzia, Lennox-Gastaut, Ohtahara, Sindrome emiconvulsioni-emiplegia

## Classificazione internazionale delle crisi epilettiche (ILAE, 1981)

- Generalizzate
  - Toniche (scariche di attività rapida >10Hz di basso voltaggio)
  - Cloniche (scariche di attività rapida e onde lente)
  - Tonico-cloniche (scariche a 10 Hz che rallentano progressivamente, comparsa di onde lente nella fase clonica)
  - Miocloniche (polipunte-onda o punte e onde o onde aguzze e lente)
  - Atoniche (= toniche)
  - Assenze (punte-onda simmetriche a 3 Hz)
  - Assenze atipiche (variabili, complessi irregolari di punte-onda, attività rapida, possono essere asimmetriche)
- Focali (o parziali) (attività parossistica controlaterale ai fenomeni motori e somatosensoriali)
  - Semplici
    - Con fenomeni motori
      - Crisi focali motorie con marcia jacksoniana
      - Crisi focali motorie senza marcia
      - Versive
      - Posturali
      - Fonatorie
    - Con fenomeni somatosensoriali o speciali
      - Somatosensoriali
      - Visive
      - Uditive
      - Olfattive
      - Gustative
      - Vertiginose (vestibolari)
    - Con fenomeni autonomici
    - Con fenomeni psichici
      - Disfasiche
      - Dismnesiche (déjà-vu, déjà-vécu, jamais-vu)
      - Cognitive
      - Affettive
      - Allucinazioni complesse
  - Complesse
    - Esordio parziale semplice con successiva perdita del contatto
    - Esordio con perdita del contatto
  - Crisi parziali con secondaria generalizzazione
- La cui natura focale o generalizzata non è determinata
  - Spasmi infantili

Focali idiopatiche	Epilessia benigna dell'infanzia con parossismi centro-temporali (rolandica)	3-13 anni	Remissione spontanea alla pubertà-16 anni
	Epilessia idiopatica a parossismi occipitali, esordio precoce	2-8 anni	Remissione alla pubertà
	Epilessia idiopatica a parossismi occipitali, esordio tardivo	6-17 anni	Remissione 18 anni
Focali sintomatiche	Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale	4-12 anni	Remissione variabile o farmacodipendente
	Altre epilessie lobarie sintomatiche	variabile	Variabile, spesso farmacodipendenti
	Sindrome di Rasmussen	6-12 anni	Progressiva, infausta
	Sindrome emiconvulsioni-emiplegia	1-5 anni	Farmacoresistente
	Crisi parziali migranti dell'infanzia	0-2 anni	Farmacoresistente, infausta
Autosomico-dominanti	Convulsioni neonatali familiari benigne	neonato	Remissione spontanea
	Convulsioni infantili familiari benigne	0-1 anno	Remissione spontanea
	Epilessia frontale notturna autosomico-dominante	Prescolare e-scolare	Prognosi variabile, talora farmacodipendente
	Epilessia familiare del lobo temporale laterale	variabile	Prognosi variabile, talora farmacodipendente
	Epilessie generalizzate con crisi febbrili plus (GEFS+)	variabile	Prognosi variabile, talora farmacodipendente

Generalizzate idiopatiche	Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia	3 mesi-3 anni	Remissione spesso entro i 5 anni
	Epilessia con crisi mioclono-astatiche	3-5 anni	Prognosi variabile
	Epilessia-assenze dell'infanzia	5-6 anni	Remissione alla pubertà
	Epilessia con assenze miocloniche	1-12 anni	Prognosi variabile
	Epilessia-assenze dell'adolescente	10-12 anni	Variabile, spesso farmacodip.
	Epilessia mioclonica giovanile	12-18 anni	Variabile, spesso farmacodip.
	Epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate	12-18 anni	Variabile, spesso farmacodip.
Encefalopatie epilettiche	Sindrome di Ohtahara	0-6 mesi	Infausta
	Sindrome di West	0-2 anni	Variabile da remissione a farmacoresistente
	Sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa)	0-2 anni	Farmacoresistente, progressiva
	Sindrome di Lennox-Gastaut	3-10 anni	Farmacoresistente
	Sindrome di Landau-Kleffner	3-6 anni	Remissione 8-12 anni, parziale?
	Epilessia con punte-onda continue nel sonno lento	4-7 anni	Remissione 8-12 anni, parziale?
	Epilessie riflesse (fotosensibili, altre)	Età scolare	Prognosi variabile
	Crisi febbrili	3-5 anni	Remissione a 3-6 anni

	Function	Locus	Epilepsy syndrome	Seizure types
GABRA1 GABA <sub>A</sub> α1 receptor subunit	Partial inhibition of GABA-activated currents	5q34	AD JME	TCS, myoclonic, absence
GABRG2 GABA <sub>A</sub> receptor γ2 subunit	Rapid inhibition of GABAergic neurons	5q31	FS, CAE, GEFS <sup>+</sup>	Febrile, absence, TCS, myoclonic, clonic, partial
GABRD GABA <sub>A</sub> receptor δ2 subunit	Decreased GABA <sub>A</sub> receptor current amplitudes	1p36	GEFS <sup>+</sup>	Febrile and afebrile seizures
SCN2A Sodium channel α2 subunit	Fast sodium influx initiation and propagation of action potential	2q24	GEFS <sup>+</sup> BFNIC	Febrile, afebrile generalised tonic and TCS
SCN1A Sodium channel α1 subunit	Somatodendritic sodium influx	2q24	GEFS <sup>+</sup> SMEI	Febrile, absence, myoclonic, TCS, partial
SCN1B Sodium channel β1 subunit	Coadjuvate and modulate α subunit	19q13	GEFS <sup>+</sup>	Febrile, absence, tonic clonic, myoclonic
KCNQ2 Potassium channel	M current interacts with KCNQ3	20q13	BFNC	Neonatal convulsions
KCNQ3 Potassium channel	M current interacts with KCNQ2	8q24	BFNC	Neonatal convulsions
ATP1A2 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATPase pump	Dysfunction of ion transportation	1q23	BFNIC and familial hemiplegic migraine	Infantile convulsions
CHRNA4 Acetylcholine receptor α4 subunit	Nicotinic current modulation; interacts with β2 subunit	20q13	ADNFLE	Sleep-related focal seizures
CHRB2 Acetylcholine receptor β2 subunit	Nicotinic current modulation; interacts with α4 subunit	1p21	ADNFLE	Sleep-related focal seizures
LGI1 Leucine-rich glioma activated	Disregulates homeostasis, interactions between neurons and glia?	10q24	ADPEAF	Partial seizures with auditory or visual hallucinations
CLCN2 Voltage-gated chloride channel	Neuronal chloride efflux	3q26	IGE	TCS, myoclonic, absence
EFHC1 Protein with an EF-hand motif	Reduced mouse hippocampal induced apoptosis	6p12-p11	JME	TCS, myoclonic
BRD2 (RING3) Nuclear transcriptional regulator	?	6p21	JME	TCS, myoclonic

AD=autosomal dominant. ADFNLE=autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. ADPEAF=autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. BFNC=benign familial neonatal convulsions. GEFS<sup>+</sup>=generalised epilepsy with febrile seizures plus. TCS=tonic-clonic seizures. MAE=myoclonic astatic epilepsy. SMEI=severe myoclonic epilepsy of infancy. BFNIC=benign familial neonatal-infantile convulsion. XL=X-linked. JME=juvenile myoclonic epilepsy.

Table 2: Identified genes for epilepsy

	Rating of evidence of clinical efficacy in children/epilepsy type	Usual dose (oral) in mg/kg per day	No of daily doses	Side-effects	Serious toxicity	Reference source
Carbamazepine	Class II: newly diagnosed/focal	10-20	2-3	Ataxia, diplopia, rashes	Aplastic anaemia (rare)	143, 144
Clobazam	Class III: add-on/wide-spectrum	0.5-1.0 (maximum 30 mg/day)	1-3	Sedation	..	153, 154
Clonazepam	Class IV: add-on/wide-spectrum	Slow titration: 0.1-0.2	2-3	Fatigue, drowsiness, hypotonia; behaviour disturbances, salivary, and bronchial hypersecretion	Respiratory depression (only IV route)	264
Ethosuximide	Class II and III: monotherapy/absence	20-30	2	Gastric discomfort, hiccups, rash, blurred vision, headache	Aplastic anaemia (rare)	162, 163
Felbamate	Class I: add-on/Lennox-Gastaut syndrome	15-45	2	Somnolence, anorexia, gastric discomfort, nervousness	Aplastic anaemia (300 per million adult patients treated); hepatotoxicity (164 per million)	218
Gabapentin	Class I: add-on/focal	23-35	2-3	Fatigue, weight gain	Rarely, behavioural problems-hostility	152, 265
Lamotrigine	Class I: add-on/idiopathic general adolescent; Class I: add-on/focal; Class I: add-on/Lennox-Gastaut syndrome; Class II: monotherapy/absence	Slow titration: 5-15 (add-on enzyme inducers); 1-3 (add-on VPA); 1-5 (add-on VPA + inducer)	2	Dizziness, diplopia, ataxia, somnolence, rash	Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome	150, 164, 215, 216
Levetiracetam	Class IV: add-on/focal	20-40	2	Somnolence, asthenia, headache, anorexia	Psychotic events (rare)	266
Nitrazepam	Class III: monotherapy/infantile spasms	0.25-2.50	2	Hypotonia, drowsiness, drooling	Drooling and aspiration causing pneumonia	267, 268
Oxcarbazepine	Class I: add-on/focal; Class II newly diagnosed/focal	30-45	2	Somnolence, headache, ataxia, vomiting, hyponatremia, rash	..	148, 151
Phenobarbital	Class II: newly diagnosed/focal (high dropout rates as a result of intolerable sedation); Class IV/neonatal seizures	15-20 IV in newborns; 3-5 <5 years; 2-3 >5 years	1 or 2 at bedtime	Behaviour disturbances, drowsiness, rash, might affect cognitive function. Systemic toxicity	Hypersensitivity reactions (rare)	144, 269, 270
Phenytoin	Class II: newly diagnosed/focal	15-20 IV in newborns; 8-10 <3 years; 4-7 >3 years	2	Ataxia, diplopia, nystagmus, acne, gum hypertrophy, hirsutism, cognitive and sedative effects, peripheral neuropathy	Megaloblastic anaemia, lymphoma, encephalopathy, choreoathetosis	144, 148, 270
Primidone	Class IV: monotherapy/focal and generalised convulsive/neonatal seizures	10-20	2-3	Behaviour disturbances, drowsiness, rash, might affect cognitive function	Anaemia (rare)	271
Sodium Valproate	Class III: monotherapy/newly diagnosed focal; Class II and III: monotherapy/absence and generalised convulsive; Class III and IV: monotherapy/myoclonic	15-40	2-3	Nausea and epigastric pain, tremor, alopecia, weight gain, hyperammonemia	Encephalopathy, hepatitis, and pancreatitis (rare)	143, 144, 162, 163, 272-274
Stiripentol	Class I: add-on (clobazam)/Dravet's syndrome	50	2	Drowsiness, loss of appetite	..	224
Sulthiame	Class III: monotherapy/rolandic	5-15	2	Ataxia, paresthesia	..	275
Tiagabine	Class III: add-on/focal	0.5-2.0 mg/kg per day	2	Dizziness, abdominal pain, nervousness, difficulty with concentration	Non-convulsive SE	276, 277
Topiramate	Class I: add-on/generalised TC; Class I: add-on/focal; Class I: add-on/Lennox-Gastaut; Class I: monotherapy/newly diagnosed focal	Slow titration: 4-6	2	Weight loss, paraesthesias, emotional lability, difficulty concentrating and word-finding, hypohidrosis	Kidney stones	146, 147, 149, 217, 278, 279
Vigabatrin	Class III: monotherapy/infantile spasms; Class IV: monotherapy/newly diagnosed, focal	20-80; 100-150 for infantile spasms	2	Excitation, drowsiness, weight gain	Psychosis (rare). Visual field defects (40%; not always clinically detectable)	200, 202, 203, 280, 281
Zonisamide	Class IV: monotherapy, focal	4-12 mg/kg per day	2	Somnolence, dizziness, ataxia, abdominal discomfort, decreased spontaneity, rash, hypohidrosis	Psychiatric disorders	282, 283

Table 4: Rating of evidence of clinical efficacy of antiepileptic drugs in children, suggested daily dosage, main side-effects, and serious toxicity

# Epilessie focali idiopatiche

- L'epilessia rolandica (epilessia benigna con parossismi centro-temporali) è la più frequente e la più benigna delle sindromi epilettiche dell'infanzia
- Remissione spontanea, anche senza terapia
- Crisi tipiche: risveglio notturno con contrazione emifaciale, suoni gutturali, scialorrea e anartria, talvolta crisi tonica o clonica all'arto superiore
- Tipico EEG intercritico: punte bifasiche centro-temporali
- RM encefalo negativa
- Forme atipiche (EEG atipico, crisi atoniche): peggiorano con Carbamazepina!
- Prognosi funzionale e cognitiva eccellente nelle forme tipiche

# Epilessie focali idiopatiche

- L'epilessia benigna con parossismi occipitali esiste in due forme, una più rara e tardiva (6-17 anni) con crisi visive ed emicrania post-critica, una più frequente e precoce (2-8 anni) con crisi sporadiche in sonno di deviazione tonica dello sguardo e del capo (crisi oculo- e cefalogire), vomito e talvolta clonie agli arti dallo stesso lato
- Entrambe hanno un'ottima prognosi, anche senza terapia (ma è difficile evitare il trattamento)

# Epilessi focali sintomatiche

- Nel complesso sono il 40% di tutte le epilessie infantili
- Sono definite: dall'origine lobare (crisi temporo-mesiali, temporo-laterali, frontali, occipitali ecc.) e dalla presenza di reperti focali corrispondenti alla RM encefalo (sclerosi ippocampale o malformazioni corticali)
- La sclerosi ippocampale può non essere evidente all'esordio e potrebbe essere in parte secondaria alle crisi
- L'epilessia temporale mesiale con sclerosi ippocampale segue spesso una storia di crisi febbrili ripetute e complicate, prolungate (NON le crisi febbrili semplici isolate)
- Le crisi temporo-mesiali sono crisi limbiche, con sensazione epigastrica ascendente, paura intensa, automatismi oro-alimentari, alterazioni della coscienza, iperfissazione dello sguardo, spesso afasia e confusione post-critica (diagnosi differenziale con crisi comportamentali)
- Prognosi epilettologica: dipende dalla farmacosenibilità, spesso sono resistenti al trattamento ed è necessaria lobectomia
- Prognosi funzionale: lieve deterioramento cognitivo, disturbi della memoria e delle funzioni esecutive, disturbi di personalità
- Le crisi occipitali sintomatiche sono in genere difficili da riconoscere perché generalizzano velocemente (approfondire i sintomi visivi iniziali)

# Epilessie autosomico-dominanti

- Sono un gruppo molto eterogeneo da un p.d.v. clinico, includono convulsioni neonatali e infantili familiari benigne, GEFS+ e alcune epilessie focali ereditarie
- L'epilessia frontale notturna autosomico-dominante è piuttosto frequente, ma va differenziata dall'epilessia frontale sintomatica, anch'essa frequente (malformazioni corticali)
- Crisi frontali: brevi, in sonno, con risveglio, apertura e fissità dello sguardo, espressione impaurita, contatto parziale con l'ambiente, fenomeni motori diversi da semplici (postura tonica asimmetrica) a complessi (crisi ipermotorie). Le crisi frontali in veglia sono rare ma possono causare la caduta improvvisa e difficoltà di diagnosi differenziale.
- La prognosi epilettologica è variabile, spesso permangono crisi sporadiche nonostante il trattamento
- Prognosi funzionale variabile: talora deficit cognitivi

# Epilessie generalizzate idiopatiche

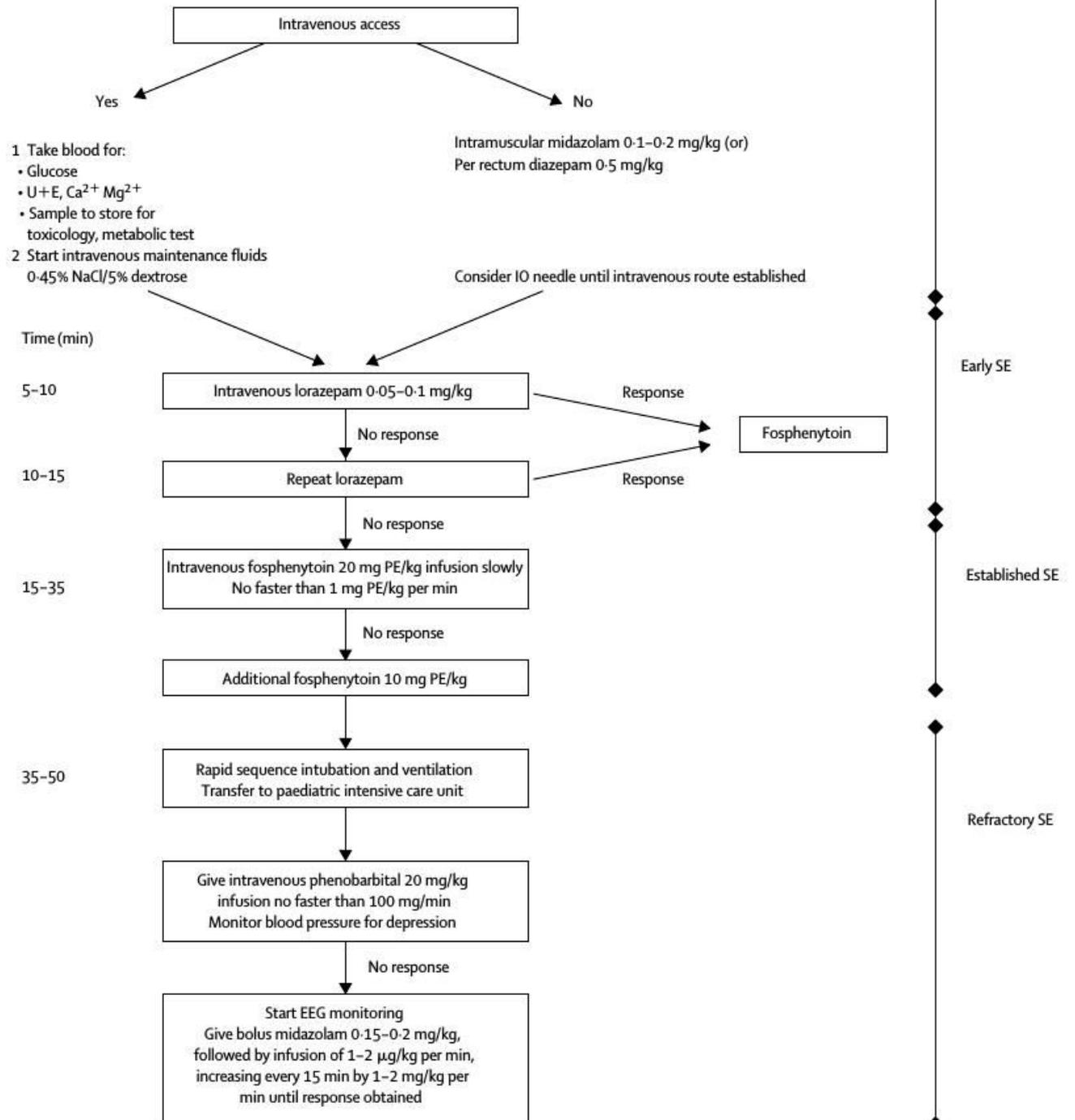
- Farmacosensibili (prima scelta: Acido valproico)
- RM encefalo negativa
- EEG: tipiche punte e polipunte-onde a 3 Hz intercritiche
- Prognosi migliore per l'epilessia-assenze del bambino, che va incontro a remissione farmacologica e non necessita di trattamento dopo la pubertà
- Prognosi leggermente peggiore e variabile per epilessia-assenze dell'adolescente
- Epilessia mioclonica giovanile ed epilessia con crisi tonico-cloniche sono farmacodipendenti
- Prognosi molto variabile per epilessia mioclono-astatica e assenze miocloniche, che possono andare in remissione con ottimo recupero cognitivo oppure (30%) evolvere in encefalopatia epilettica

# Encefalopatie epilettiche

- Circa il 40% delle epilessie dei primi 3 anni di vita
- Gruppo eterogeneo per eziologia: genetica, malformativa o lesionale
- Tutte caratterizzate da grave deterioramento clinico, sia epilettologico che funzionale, in assenza di trattamento
- Prognosi farmacologica variabile, dipende più dall'eziologia che dalle crisi
- Terapie farmacologiche con effetti collaterali importanti e polifarmacoterapie spesso necessarie
- Sindrome di Ohtahara (precoce, progressiva, infausta), Sindrome di West (buona prognosi se criptogenetica, cattiva se sintomatica), Sindrome di Dravet (generalmente progressiva con pessima prognosi funzionale), Sindrome di Lennox-Gastaut (crisi polimorfe, farmacoresistenti, spesso evoluzione di una West sintomatica), Sindrome di Landau-Kleffner (afasia epilettica acquisita) ed epilessia con punte-onda continue nel sonno (migliorano con pubertà, generalmente con sequele in disturbo del linguaggio e disturbi cognitivi, farmacodipendenti, ma dipende dall'eziologia: cercare malformazioni corticali)

# Status epilepticus management in children

- Initial stabilisation
- 1 Confirm diagnosis
  - 2 Check airway, administer oxygen, give suction
  - 3 Monitor vital signs, ECG, oxygen saturation, blood pressure



Corso di specializzazione per la didattica di sostegno

# Malattie neuromuscolari

Vittorio Belmonti

IRCCS Fondazione Stella Maris

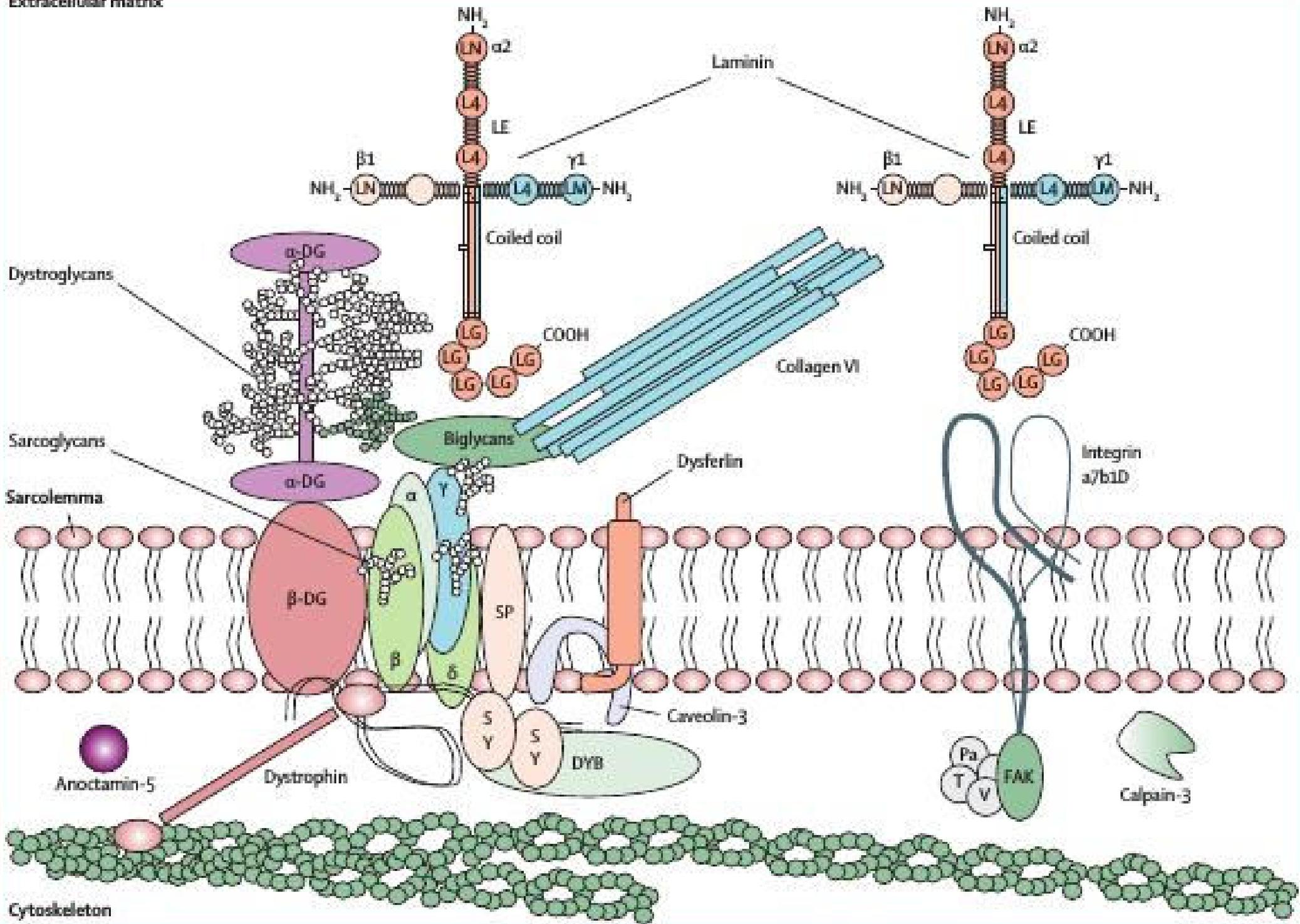
# Distrofie muscolari

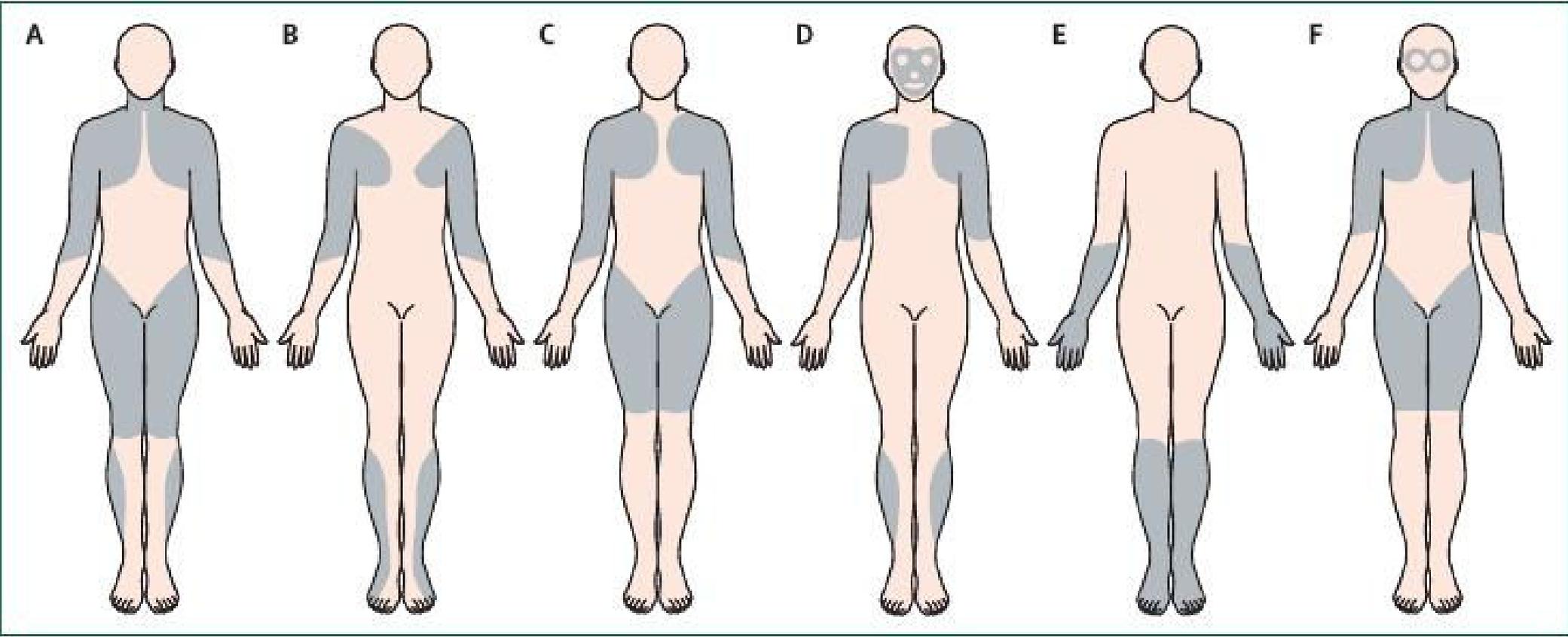
- Le *distrofie muscolari* sono un gruppo eterogeneo di disturbi geneticamente determinati, che hanno in comune un deficit di forza muscolare (ipostenia) progressivo e alterazioni distrofiche alla biopsia muscolare
- Si distinguono dalle amiotrofie spinali (in cui il muscolo è colpito secondariamente alla degenerazione del motoneurone spinale) e dalle miopatie congenite (il muscolo è debole ma non distrofico)

# Epidemiologia

- La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è la malattia neuromuscolare più comune dell'infanzia con una prevalenza di 8,3/100000 bambini maschi
- La Distrofia Muscolare di Becker (BMD) è la variante allelica più lieve ed è leggermente meno comune: 7,3/100000 bambini maschi
- La Distrofia Miotonica (o Distrofia Miotonica di Steinert) è la forma più comune negli adulti con prevalenza di 10,6/100000 uomini (esiste una forma congenita, meno comune)
- Distrofia facio-scapolo-omerale: 3/100000 uomini
- Altre: Distrofia muscolare dei cingoli (forme autosomico-recessive più frequenti delle dominanti), Distrofie muscolari congenite (Ullrich, Fukuyama, deficit di Laminina  $\alpha$ -2 ecc.)

Extracellular matrix





**Figure 2: Patterns of distribution of weakness**  
(A) Duchenne and Becker muscular dystrophy. (B) Emery-Dreifuss muscular dystrophy. (C) Limb girdle muscular dystrophy. (D) Facioscapulohumeral muscular dystrophy. (E) Distal muscular dystrophy. (F) Oculopharyngeal muscular dystrophy. Shading represents affected areas. Reproduced from reference 36, by permission of the BMJ Publishing Group.

	Motor function	Distribution of weakness	Rigid spine	Cardio-myopathy	Respiratory impairment	Disease course	Increased CK	Other signs
<b>Congenital-onset muscular dystrophy</b>								
Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency	Independent ambulation generally not achieved in patients with absent merosin	Upper limbs>lower limbs	-	Not frequent	++	Slowly progressive	++	White matter changes on brain MRI
Congenital muscular dystrophy and abnormal glycosylation of dystroglycan (Walker-Warburg syndrome, muscle-eye-brain disease, congenital muscular dystrophy type 1C, etc)	Independent ambulation generally not achieved	Upper limbs>lower limbs	-	Not frequent	+	Slowly progressive	++	Frequent structural brain changes
Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome type 1 (SEPN1)	Ambulation achieved	Axial muscles>limbs	++	-	Early respiratory failure	Progression of respiratory signs>motor signs	N or +	Scoliosis
Ullrich syndrome	Ambulation achieved in ~50% but lost by middle teens	Proximal and axial	++	-	Early respiratory failure	Progression of respiratory and motor signs	N or +	Distal laxity

	Motor function	Distribution of weakness	Rigid spine	Cardio-myopathy	Respiratory impairment	Disease course	Increased CK	Other signs
--	----------------	--------------------------	-------------	-----------------	------------------------	----------------	--------------	-------------

(Continued from previous page)

**From early-onset to childhood-onset muscular dystrophy**

Duchenne muscular dystrophy	Independent ambulation achieved, but lost before age of 13 years	Proximal>distal (pattern A)	-	++	++	Progression of motor, cardiac, and respiratory signs	++	Mental retardation in 30%
Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin AC deficiency (type 2)	Ambulation achieved in all cases except for rare cases with congenital onset	Scapulo peroneal (pattern B)	++	++	In adulthood in the typical form, but also in childhood (congenital variants)	Slowly progressive	+ (+)	Frequent association with Dunningham type lipodystrophy
Limb girdle muscular dystrophy with lamin AC deficiency (type 1B)	Independent ambulation achieved, variable progression	Proximal>distal (pattern A)	+	++	In adulthood	Progression of cardiac signs>motor signs	+ (+)	None
Limb girdle muscular dystrophy with calpain deficiency (type 2A)	Ambulation achieved	Proximal>distal (pattern A)	+	-	Not frequent	Slow progression	++	None

### Childhood-onset and adulthood-onset muscular dystrophy

Becker muscular dystrophy	Independent ambulation achieved, variable progression	Proximal>distal (pattern A)	-	++	Not frequent	Progressive with substantial variability	++	None
Limb girdle muscular dystrophy with sarcoglycan deficiency (type 2C, 2D, 2E, 2F)	Independent ambulation achieved, generally lost in the second decade	Proximal>distal (pattern A)	-	++	++	Progression of motor, cardiac and respiratory signs	++	None
Limb girdle muscular dystrophy with abnormal glycosylation of dystroglycan (type 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O)	Independent ambulation achieved, variable progression	Proximal>distal (pattern A)	-	++	+(+)	Progressive	++	Mental retardation reported in some cases
Limb girdle muscular dystrophy with dysferlin deficiency (type 2B)	Independent ambulation always achieved	Both pattern A and pattern E	-	-	-	Progressive in adulthood	++	None
Limb girdle muscular dystrophy with telethonin deficiency (type 2G)	Independent ambulation achieved, generally lost in the fourth decade	Proximal>distal (pattern A); in some pattern B	-	+	+	Progressive in adulthood	+(+)	None
Limb girdle muscular dystrophy with titin deficiency (type 2J)	Independent ambulation achieved	Proximal>distal (pattern A) but also pattern E	-	-	-	Roughly half lose ambulation in adulthood	++	None
Facioscapulohumeral dystrophy	Independent ambulation achieved, variable progression	Pattern D	-	-	Uncommon and mild	Slowly progressive	N or +	Neurosensory hearing loss and retinal degeneration
Emery-Dreifuss muscular dystrophy with merin deficiency (type 1)	Independent ambulation achieved, variable progression	Scapuloperoneal (pattern B)	+	++	Not frequent	Progression of cardiac signs>motor signs	+(+)	None

# DMD

- Insorgenza in età prescolare
- X-linked, mutazioni non-sense del gene della distrofina
- Debolezza muscolare progressiva che colpisce tipicamente i cingoli, il collo, la parte prossimale degli arti e i gastrocnemi, risparmiando il distretto oro-faciale e faringeo e le estremità
- Pseudoipertrofia gemellare
- ↑↑↑ Creatin-fosfo-kinasi (CK)
- Perdita della deambulazione nella prima o media adolescenza (entro i 14 anni)
- Insufficienza respiratoria: insorge dopo la perdita di deambulazione, prima durante il sonno (sonno non ristoratore, cefalea, rischio di polmoniti ab ingestis), poi in veglia, fino al decesso intorno ai 25-30 anni
- Cardiomiopatia dilatativa dopo i 10 anni, morte per scompenso cardiaco nel 20% dei soggetti
- Disabilità intellettiva non progressiva nel 30% dei pazienti, disturbi dello spettro autistico e ADHD

Duchenne Muscular Dystrophy: Gowers manoeuvre



# BMD

- Insorgenza dall'età scolare all'età adulta
- X-linked, allelica rispetto alla DMD, mutazioni missense, distrofina alterata
- Debolezza muscolare lentamente progressiva che colpisce tipicamente i cingoli, il collo, la parte prossimale degli arti e i gastrocnemi, risparmiando il distretto oro-faciale e faringeo e le estremità
- Pseudoipertrofia gemellare lieve, incostante
- ↑↑ Creatin-fosfo-kinasi (CK)
- Possono non perdere mai la deambulazione, la velocità di progressione è molto variabile
- Insufficienza respiratoria rara
- Cardiomiopatia dilatativa può comparire dopo i 10 anni, presente nel 40% dopo i 18 anni e 80% dopo i 40 anni
- Decesso più frequente per scompenso cardiaco o aritmie
- Disabilità intellettiva e disturbi spettro autistico meno severi che in DMD ma riportati in molti casi

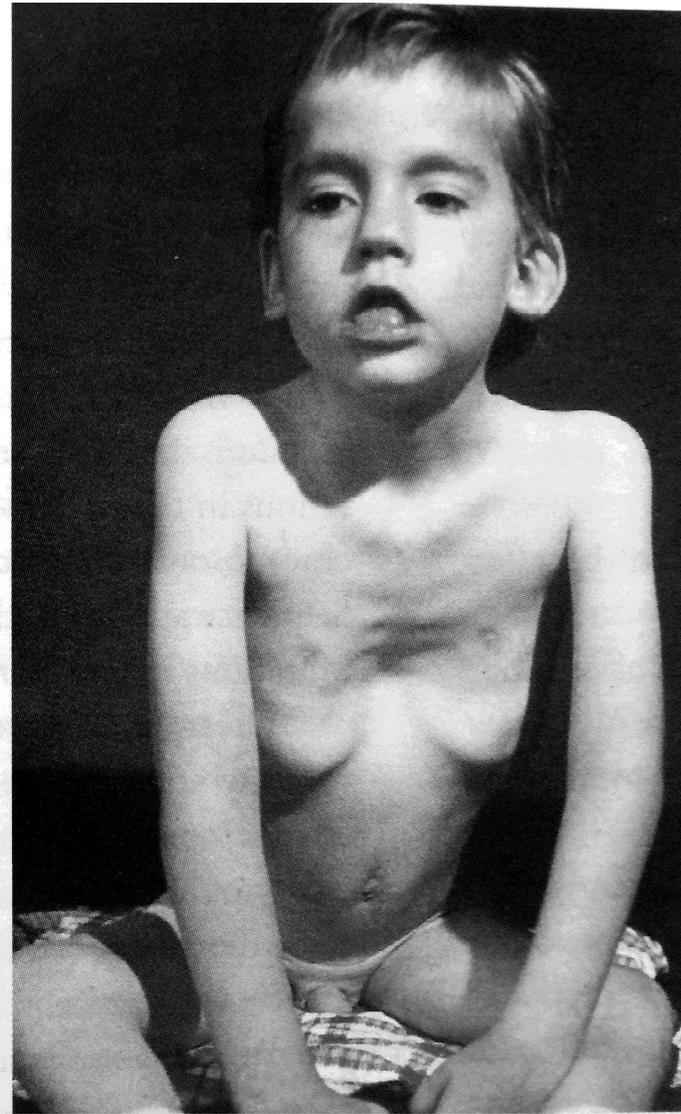
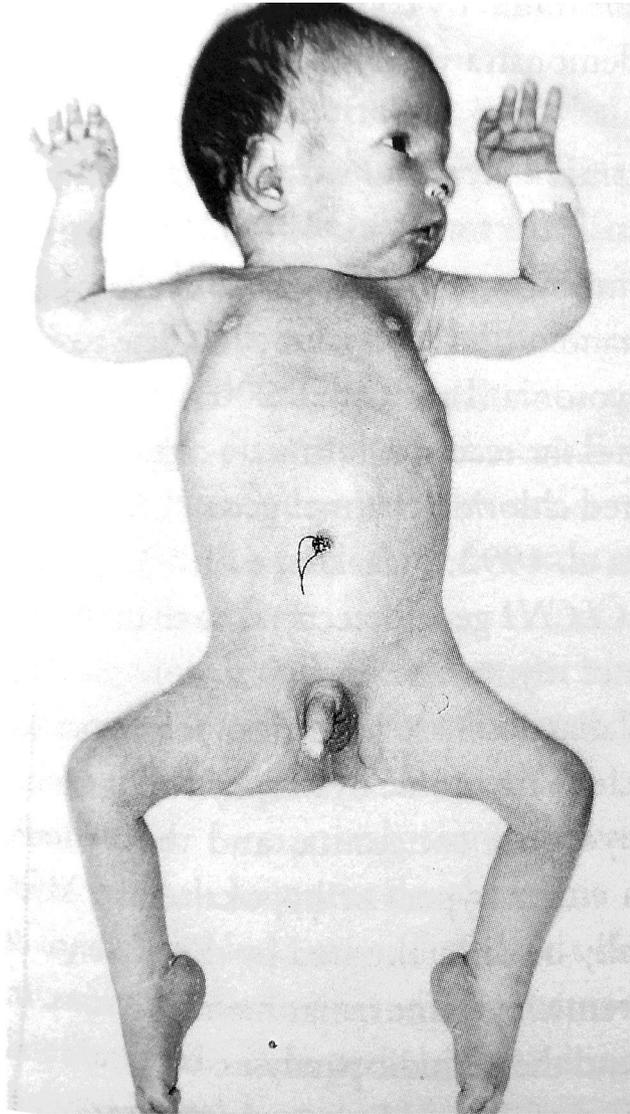
# Trattamento

- Non esiste un trattamento curativo delle distrofie muscolari ma molti interventi necessari a rallentare la progressione della malattia, prevenire o trattare le complicanze respiratorie, cardiache e ortopediche
- I disturbi intellettivi e comportamentali devono essere trattati quanto prima possibile perché incidono sulla QoL e peggiorano con la perdita di funzioni motorie
- Principali farmaci: corticosteroidi, ACE-inibitori e beta-bloccanti per cardiomiopatia dilatativa, vitamina D, terapie sperimentali
- Fisioterapia per prevenire e rallentare perdita della deambulazione, scoliosi e altre deformità articolari
- Fisioterapia respiratoria e ventilazione meccanica

# Distrofia miotonica (Steinert)

- Insorgenza: congenita (rara) o in età adulta
- Autosomico dominante, espansione tripletta CTG nel gene DMPK o CCTG in ZNF9
- Forma tipica: debolezza muscolare lentamente progressiva (the earlier the worse) che inizia tipicamente nel distretto faciale e poi interessa le spalle, i distretti brachio-radiale e anteriore degli arti inferiori
- Forma congenita: hydramnios, parto podalico, contratture congenite multiple, insufficienza respiratoria nel 50% spesso fatale; se sopravvivono: decorso simile a forma tipica
- Fenomeno miotonico (spesso tardivo), contratture, deformità scheletriche frequenti
- ↑ Creatin-fosfo-kinasi (CK)
- Insufficienza respiratoria: o neonatale o tardiva
- Difetti di conduzione cardiaca nel 65% degli adulti, morte per blocchi di conduzione AV o fibrillazione ventricolare nel 20-30%
- Cataratta (dopo gli 8-10 anni)
- Macrocrania, atrofia cerebrale e disabilità intellettiva molto frequenti nella forma congenita

## Congenital Myotonic Muscular Dystrophy



**TABLE 19.1**  
**Classification of the main types of spinal muscular atrophy (SMA) in children**

<i>Type</i>	<i>Principal synonyms</i>	<i>Inheritance</i>	<i>Gene</i>	<i>Locus</i>
SMA type I	Werdnig–Hoffmann disease; acute infantile SMA	AR	<i>SMN1</i> <sup>1</sup>	5q13
Chronic SMA				
Type II	Arrested Werdnig–Hoffmann disease; chronic generalized SMA	AR	<i>SMN1</i> <sup>1</sup>	5q13
Type III	Kugelberg disease; Kugelberg–Welander disease; Wohlfart–Kugelberg–Welander disease	AR	<i>SMN1</i> <sup>1</sup>	5q13
Spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD1)	Severe infantile axonal neuropathy with respiratory failure (SIANRF)	AR	<i>IGHMBP2</i> <sup>2</sup>	11q13–q21
Severe forms of SMA				
Congenital SMA	Type 0 SMA	AR	<i>SMN2</i> <sup>2</sup>	?
SMA with pontocerebellar hypoplasia	Amyotrophic cerebellar hypoplasia; pontocerebellar hypoplasia type 1	AR	?	?
SMA with arthrogryposis and multiple bone fractures	—	AR	?	?
Benign familial SMA with hypertrophy of the calves	—	AD; XL?	?	?
Distal SMAs (several types)	Progressive SMA (Charcot–Marie type)	AD or AR	?	12q24?
Scapulohumeral and facioscapulohumeral SMA	Neurogenic facioscapulohumeral and scapulohumeral syndromes	AD, AR, XL?	?	?
Complex patterns of SMA	Madras type of SMA	?	?	?
Bulbopontine and bulbar types of neurogenic atrophy <sup>3</sup>				
Type 1	Brown–Vialeto–Van Laere syndrome	AR? <sup>4</sup>	?	?
Type 2	Fazio–Londe disease	AD, AR, XL	?	?

AR = autosomal recessive; AD = autosomal dominant; XL = X-linked.

<sup>1</sup>See text for genetic details.

<sup>2</sup>Probable.

<sup>3</sup>Spinal involvement is frequent but not constant.

<sup>4</sup>Dominant transmission in rare families.

## Spinal Muscular Atrophy type II



# Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies

Christian L. Lorson\*, Hansjorg Rindt and Monir Shababi

Department of Veterinary Pathobiology, Bond Life Sciences Center, University of Missouri, Columbia, MO, USA

Received February 9, 2010; Revised April 6, 2010; Accepted April 12, 2010

---

**Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder and a leading genetic cause of infantile mortality. SMA is caused by mutation or deletion of *Survival Motor Neuron-1 (SMN1)*. The clinical features of the disease are caused by specific degeneration of  $\alpha$ -motor neurons in the spinal cord, leading to muscle weakness, atrophy and, in the majority of cases, premature death. A highly homologous copy gene (*SMN2*) is retained in almost all SMA patients but fails to generate adequate levels of SMN protein due to its defective splicing pattern. The severity of the SMA phenotype is inversely correlated with *SMN2* copy number and the level of full-length SMN protein produced by *SMN2* (~10–15% compared with *SMN1*). The natural history of SMA has been altered over the past several decades, primarily through supportive care measures, but an effective treatment does not presently exist. However, the common genetic etiology and recent progress in pre-clinical models suggest that SMA is well-suited for the development of therapeutic regimens. We summarize recent advances in translational research that hold promise for the progression towards clinical trials.**

---

Corso di specializzazione per la didattica di sostegno

# Leucodistrofie

Vittorio Belmonti  
IRCCS Fondazione Stella Maris

**TABLE 9.3**

**Classification of the leukodystrophies according to genetic or metabolic defects**

---

**Leukodystrophies with known genetic or metabolic defect**

Lysosomal leukodystrophies

Metachromatic leukodystrophy

Globoid cell leukodystrophy

Multiple sulfatase deficiency

Peroxisomal leukodystrophies

Adrenoleukodystrophy, juvenile

Zellweger syndrome and infantile adrenoleukodystrophy

**Leukodystrophies with known genetic defect**

Alexander disease

Canavan disease (aspartoacyclase deficiency)

Megalencephalic leukodystrophy with subcortical cysts

Vanishing white matter/myelinopathia centralis diffusa

Pelizaeus and Pelizaeus-like leukodystrophy

Salla disease

18q- syndrome

**Leukodystrophies without known genetic or metabolic defect**

Orthochromatic leukodystrophies<sup>1</sup>

Unclassified leukodystrophies<sup>2</sup>

Trichothiodystrophy

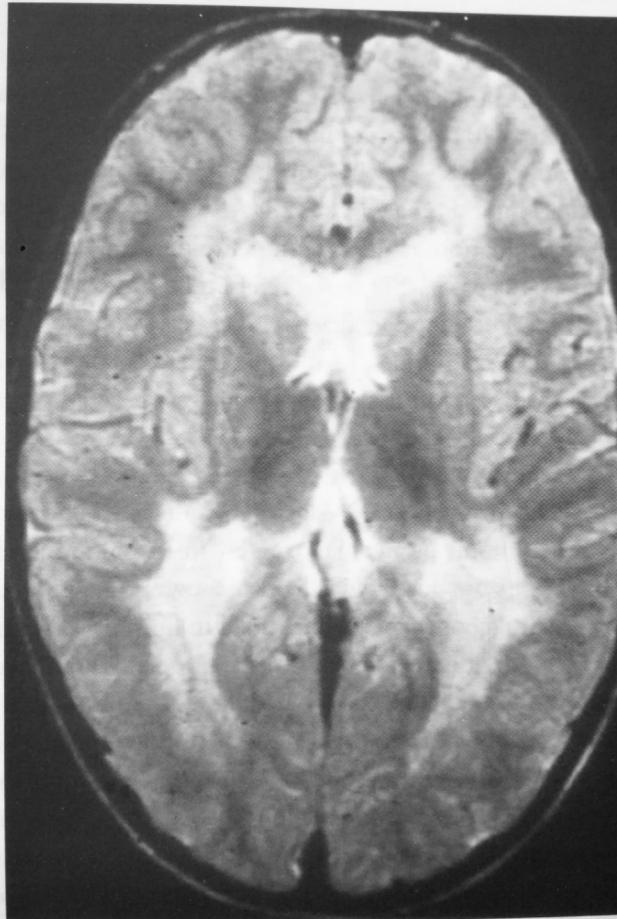
Aicardi-Goutières syndrome

---

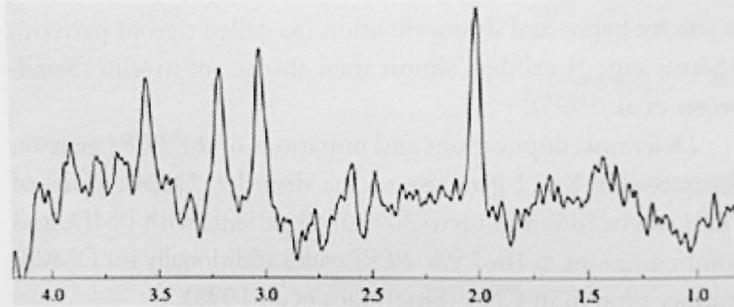
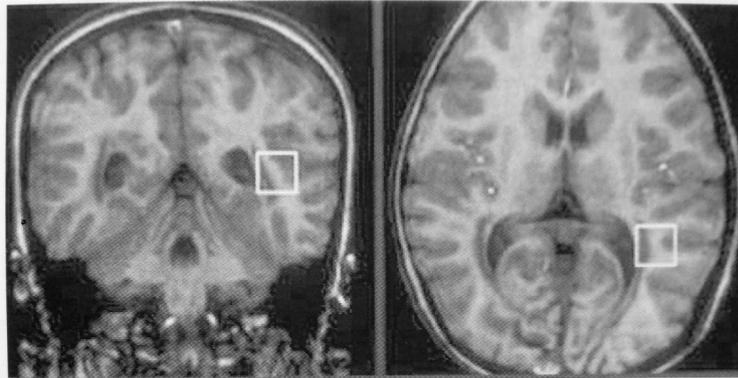
<sup>1</sup>See text.

<sup>2</sup>This group includes recently described leukodystrophies for which no sufficient genetic/metabolic data are yet available.

## Metachromatic LKD



## Krabbe LKD



**Fig. 9.2.** Juvenile Krabbe disease. (*Top*) MRI shows only mild signal abnormalities of white matter. Note low signal from the thalami. (*Bottom*) MR spectroscopy shows high peaks of choline and myoinositol and reduced peak of N-acetylaspartic acid.

## X-ALD

