

## PARAPLEGIA SPASTICĂ EREDITARĂ (PSE) STRÜMPEL, FORMA ATIPICĂ. PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Diomid Gherman<sup>2</sup>, Cristina Voiticovschi- Iosob<sup>1</sup>, Diana Concescu<sup>1</sup>, Alexandru Casapciuc<sup>1</sup>,  
Alexandra Cicala<sup>2</sup>, Angela Feodorovici<sup>2</sup>

USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie<sup>2</sup>

### Summary

#### *Hereditary Spastic Paraplegia (HSP) Strümpel, atypical form. Case presentation*

It was corroborated that in the given case, the Hereditary Spastic Paraplegia (HSP) develops a clinical presentation of asymmetric spastic paraparesis, where the spasticity over the muscular force prevails, without affecting other family members or relatives. The heterogenesis of the presented case was manifested in the presence of thigh hypotrophy of the left limb, asymmetry of motive symptoms, absence of the transmission way (sporadic), signs of pyramidal tract and vestibular-cochlear nerve dysfunction. It is a pure atypical form.

### Rezumat

S-a confirmat ca paraplegia spastică ereditară (PSE) în cazul prezentat manifestă un tablou clinic de parapareză spastică asimetrică, unde predomină spasticitatea asupra forței musculare, fără afectarea altor membri ai familiei și rudelor. Heterogenia cazului prezentat s-a manifestat prin prezența hipotrofiei coapsei membrului inferior stîng, asimetria simptomelor motorii, absența modului de transmitere (sporadic), semne de afectare a căilor piramidale și a nervului cohleo-vestibular. Este o formă pură atipică

Paraplegia spastică ereditară (PSE) reprezintă o boală genetică heterogenă cu tablou clinic de parapareză spastică, cuprinzând mai mulți membri ai unei familii. Cauza este degenerarea căilor piramidale încrucișate, cu un grad variabil de afectare a căilor spino-cerebeloase și a cordoanelor posterioare [1].

*Scurt istoric:* PSE a fost descrisă pentru prima dată de Strümpell în (1878) “*hereditary forms of spastic paraplegia*” [2]. Ulterior, Lorrain în 1898 a definit-o ca entitate clinică și anatomică, numind-o *Strümpell- Lorrain syndrome*. În 1929 Mollaret și Marinescu au demonstrat apartenența maladii la grupul eredo- ataxiilor.

Pedigree-ul arată asocierea maladii Strümpel cu alte simptome neurologice sau non-neurologice, ceea ce face controversată delimitarea acesteia. Frecvența maladii: în Europa 1-9:100.000 pers./ an; în SUA 10.000/an [3].

*Pronosticul:* În forma pură, expectația de viață rămîne neafectată, pe cînd în forma complicată, care se întîlnește la aproximativ 10% din bolnavi, evoluția în general e dificilă.

*Fiziopatologia:* Au loc leziuni degenerative primare ale maduvei cu afectarea fasciculelor piramidale și Gracilis, de asemenea se petrece demielinizarea cu distrugerea axonilor în fasciculele cortico- spinale bilateral (cu accent în regiunea toracală). Concomitent are loc reducerea neuronilor motori din cornul anterior și neuronii motori corticali, celulele Betz. Într-un grad mai mic se realizează leziunile degenerative în: cerebel, ganglionii bazali, capsula internă, pedunculii cerebrali și punte. În cadrul acestei afecțiuni are loc o degenerare retrogradă a neuronilor, adică de la terminația axonilor spre celulă. Cu toate acestea, suferința majoră o suportă fibrele lungi ale SNC (afectarea părții distale a axonilor lungi) [8].

Degenerarea fascicolului posterior a fascicolului Gracilis și mai puțin cea a fascicolului cuneatus conduce la diminuarea sensibilității profunde (vibratorie), care apare tîrziu și inconstant. Modificări minimale ce au loc în fasciculele spino- cerebeloase creează tabloul unei ataxii minimale.

Asemenea tulburări ca în maladia Strümpell au loc în intoxicația cu compuși organofosforici (distrugerea pseudocolinesterazei).

#### *Clasificarea PSE:*

I. Forma pură se manifestă prin slăbiciune progresivă în picioare; dereglarea funcției vezicii urinare și uneori senzație de “ruinare a picioarelor”, descrisă de către pacienți [16].

II. Forma asociată atipică, include careva semne adiționale așa ca: neuropatii periferice, epilepsie, ataxie, neuropatie optică, retinopatie, demență, ichthiosis, retard mental, surditate, tulburari de vorbire, deglutiție sau respirație [4].

*Clasificarea PSE în dependență de modul transmiterii:*

- 1) autosomal dominant (10 tipuri).
- 2) autosomal recesiv (7 tipuri).
- 3) X- linkat (3 tipuri).
- 4) apariție sporadică menționată și relatată de către savanții Heathfield și Miller [5].

*În dependență de vârsta pacientului se cunosc 2 tipuri de PSE:*

- a) tipul I, care apare în I- a decadă a vieții.
- b) tipul II, manifestările clinice debutează în decada a II-a și a IV- a a vieții [13].

*Tabloul clinic tipic al PSE.* Instalarea paraparezei spastice profunde a membrelor inferioare, care evoluează spre plegie (datorată deteriorării tractului corticospinal). Apariția limitării bruște a mișcărilor în membrele inferioare (cauza este explicată de hipertonusul muscular și nu de slabiciunea musculară). Senzația de înțepenire a picioarelor, nesiguranță în timpul urcatului sau coborâtului scârilor. Apar dificultăți progresive ale mersului (exprimate printr- un grad variabil de severitate), pe când în poziție orizontală pacientul se simte bine și are o postură normală. Spasticitatea se accentuează progresiv, mai puțin deficitul motor, iar forța musculară în picioare este păstrată pe o perioadă îndelungată. În membrele inferioare se instalează spasmul în flexie al acestora, reflexele osteotendinoase devin exagerate, simptomele piramidale pozitive, fiind bilateral [11]. Membrele superioare sunt într-o măsură mai mică afectate, reflexele osteotendinoase de asemenea sunt exagerate, simptomul Hoffman este pozitiv bilateral. Sensibilitatea superficială este păstrată, pe când cea profundă și anume cea vibratorie poate fi afectată. Funcțiile sfincteriene nu sunt perturbate. Sunt prezente reflexele abdominale, uneori fiind exagerate. În forma tipică a PSE poate fi prezentă o ușoară tulburare a coordonării, ataxia a mersului și tremorul intențional. Forma infantilă cunoaște o evoluție rapidă, uneori cu imobilizare la pat și deces pînă la 10 ani. Forma adultă are o evoluție lentă, cu intervale mari de stopare a manifestărilor clinice, fără complicații grave [14].

*Diagnosticul PSE* se stabilește în baza următoarelor criterii: anamnestical ereditar; simptomul major în clinică fiind spasticitatea și deficitul motor; examinarea ADN- ului, genele SPG4 și SPG3A. SPG4 codifică transportarea proteinei spastina, situată pe locusul 2p22- p21 și include 17 exoni [10].

SPG3 - codifică transportarea proteinei atlastina, constă din 588 aminoacizi. SPG3A este situată pe locusul 14q11.2-q21 și include 14 exoni [7].

*Tratamentul.* Simptomatic: diminuarea tonusului muscular (mydocalm, baclofen, izopran, sirdalud); anxiolitice (seduxen, nozepam, tazepam, relanium); vitaminele grupului B. Fizioproceduri: aplicații cu parafină pe mușchii membrelor inferioare, masaj, reflexoterapie, manipulări ortopedice. Consultul genetic.

### **Prezentare de caz clinic**

Pacientul P, 50 ani, internat în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie pe data de 2 februarie 2009, cu următoarele acuze: senzație de încordare marcată și diminuarea ușoară a forței musculare în piciorul stîng. Dereglarea mersului, mai ales la urcatul scârilor. Senzație de curent în piciorul stîng. Redoare în regiunea lombară. Senzație de amorțire și de fierbințeala în palma dreaptă. O ușoară instabilitate în timpul mersului.

**Istoricul maladiei:** Debutul maladiei – insidios în 2004, prin spasticitate în piciorul stîng, evoluție lent- progresivă. A efectuat cure repetate de terapie manuală, cu ameliorare temporară și nesemnificativă a simptomaticeii. Din decembrie 2008 a avut loc progresarea semnelor prin creșterea marcată a spasticității în piciorul stîng.

Antecedentele eredo-colaterale nu sunt relevante, deoarece pacientul nu cunoaște bolile de care au suferit rudele sale. Bolnavul are 2 frați sănătoși, cu care nu contactează. Iar părinții, din spusele lui au decedat "de bătrînețe". Are 2 copii, o fată și un băiat, care sunt sănătoși.

*Status somato-visceral obiectiv:* Starea generală de gravitate medie. Constituția normostenică. Starea de nutriție satisfăcătoare. Ganglionii limfatici nu se palpează. Respirația liberă, spontană. Frecvența 18 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, clare, accentuate. TA 125/80 mmHg. Ps 72 b/min. Aparatul digestiv și uro-genital fără particularități.

În *statusul neurologic* sunt prezente următoarele modificări: Nervii cranieni intacti. Reflexul cornean pe stînga diminuat. Tonus muscular (hipertonus de tip piramidal, "lama de briceag"), D<S, la pacient se observă o diferență între diametrul coapselor, cel al coapsei stîngi fiind cu 4 cm mai mic decît cel drept. Forța musculară în membrele drepte= 5p; în mîna stîngă= 5p; în piciorul stîng= 4 p; piciorul drept= 5 p. Proba Barre inferioară pozitivă pe stînga. Reflexele abdominale D<S. ROT superioare și inferioare exagerate D<S. Reflexe patologice superioare: Iakobson- Laska, Behterev, Hoffman pozitive bilateral. Semne patologice: Babinski; Rossolimo inferior pozitiv bilateral. Sensibilitatea: superficială și profundă sunt intacte. Probele cerebeloase: probe indice-nas, călcîi-genunchi, proba Romberg- cu usoară dismetrie bilateral. Tulburări vegetative: acrohiperhidroză. Dereglări sfincteriene nu prezintă. Funcțiile corticale cerebrale- nealterate.

*Examenul paraclinic:* Hemograma, urograma, analiza biochimică a sîngelui corespundeau valorilor normale. RW – negativă.

*ECG:* Semne de hipertorfie a ventricolului stîng cu dereglări aspre în repolarizarea peretelui ventricolului stîng.

*IRM regiunea cervicala a coloanei vertebrale* (30.01.2009) Magnetron avanta 1,5 T. Concluzie: Tabloul caracteristic osteocondrozei la nivelul C3-C7. Spondiloză deformantă. Spondiloartroză. Semnele IRM de afectare a maduvei spinarii la acest nivel nu se depistează.

*Tomografia computerizata spiralata* (28.02.07). Concluzie: Tabloul caracteristic osteocondrozei la nivelul L4- S1. Spondiloză deformantă gr II. a regiunii lombo-sacrale. Protruzia discurilor L4- S1.

*IRM vertebral lombar* (Chișinău) (04.04.08). Concluzie: Modificări degenerativ-distrofice în elementele disco-vertebrale în regiunea lombară. Diametrul antero-posterior al canalului vertebral normal. Concreșteri marginale osoase ventrale la nivelul platourilor vertebrale L3-L5. Lordoza lombara ștearsă.

*IRM cerebral:* (03.02.2009). Concluzie: Lărgirea moderată a spațiilor subarahnoidiene convexitale parietale, șanturilor intergirale, fisurilor cerebrale. Sistemul ventricular fără alterări dimensionale și configurative, persistența de cavum septului pellucid. Formațiunile centrale plasament normal. Dilatarea cisternei vermisului cu prezența de chisturi arahnoidiene limitrofe.

*Consultatia Neurooftalmologului* (03.02.2008). Concluzie: Semne de HIC nu s-au depistat. Scăderea acuității vizuale la OS este determinată de ambliopie refractivă (hipermetropie).

*Examenul electrofiziologic prin potențiale evocate somatosenzoriale:* (14.02.09) Concluzie: PESS n. tibialis și a n. median la nivel (Th12 respectiv C7) – norma.

PESS n. tibialis și a n. median la nivel cu înregistrarea corticală: creșterea latenței bilateral și o ușoară scădere a amplitudinii pe căile piramidale. PE auditive: undele I – II amplitudinea extrem de redusă, unda III amplitudinea redusă stînga, unda V- cu scădere a amplitudinii la replicare. Semnele sugestive pentru afectarea moderată a nervului vestibulo-cohlear bilateral.

**Sindroamele clinice prezente la pacient:** 1) Sindromul piramidal. 2) Sindromul spastico- atrofîc în membrul inferior stîng. 3) Dereglări de mers în piciorul stîng. 4) PE piramidale și auditive reduse S>D, semne de afectare a nervului vestibulo-cohlear și căilor piramidale.

Tipurile rare de PSE, atipice, sunt descrise ca fiind asociate cu o mutație a genei proteinei mielinei, respectiv este implicată și suferința axonală.

**Diagnosoticul diferențial** se va face cu: scleroza laterală primară, scleroza laterală amiotrofîcă, scleroza multiplă- forma spinală, boala Friedreich, ataxia idiopatica cerebeloasa, sindromul Mills.

### 1) Scleroza laterală primară

Reprezintă o degenerare izolată a motoneuronului central. Degenerarea primară izolată a celulelor piramidale din stratul V al cortexului motor. Antrenarea secundară a degenerării căilor piramidale.

*Clinic:* Debutul maladiei în a 5-a decadă a vieții. Sdr. piramidal+ deficit motor lent progresiv, mai frecvent de tip paraparetic, cu spasticitate elastică. Rar, deficitul motor este prezent la membrele superioare. Uneori pot fi semne de afectare bulbară sau pseudo-bulbară, cu dizartrie, incontinență afectivă. Antecedente familiale evocatoare și atrofici lipsesc [15]. Simptomatic cazul prezentat, deci, nu se include în scleroza laterală primară.

### 2) Scleroza laterală amiotrofică (SLA)

Boală degenerativă a SNC, cauzată de moartea neuronilor motori din scoarță și din maduva spinării. Sporadic > 90%. În 5-10%- datorată mutației genei cupru-zinc-superoxid-dismutazei de pe cromozomul 21. Supraviețuirea~ 3-4 ani; forme cu progresie rapidă (< 1 an); forme cu supraviețuire > 20 de ani.

*Patogenie:* degenerarea motoneuronilor periferici și motoneuronilor centrali (celulele Betz) din cortexul motor.

*Clinic:* deficit motor progresiv, cu semne de afectare atât a neuronului motor central cât și a celui periferic. Acuzele inițiale constau în deficit motor focal ce implică un singur membru, 60-85% debutul afectează membrele. Fasciculațiile sunt foarte sugestive pentru diagnostic. Semne de afectare a nucleilor bulbari, sindrom bulbar.

*Debutul* ~ 60 ani (20- 80 ani), poate implica orice porțiune a SN [9]. Decesul urmează, la 2-3 ani de la debut. La pacientul nostru debutul a fost cu 5 ani în urmă, ceea ce denotă că nu se încadrează în SLA.

### 3) Boala Friedreich

Degenerare spino-cerebeloasă, tip autozomal- recesiv. Leziunile predomină în maduvă, constau în alterarea simultană a axonilor și tecii de mielină, concomitent cu un proces de glioză. Sunt afectate: fibrele mari mielinizate din nervii periferici, cordoanele posterioare, tracturile spino-cerebeloase, căile cortico-spinale, cerebelul.

*Tabloul clinic* e dominat de ataxie. Debutul ~12 ani prin tulburări de mers, evoluează progresiv.

Tremor intenționat în membrele superioare. În final apare disartria de tip cerebelos, uneori este prezent nistagmusul, simptomul Babinski +, tonusul-normal. Este afectată sensibilitatea profundă. ROT sunt diminuate sau lipsesc, talpă scobită [12].

Aceste simptome nu sunt caracteristice pentru PSE.

### 4) Ataxia idiopatică cerebeloasă (AIC)

1. AIC cu simptome pur cerebeloase (atrofia cortexului cerebelos- IRM).

2. AIC cu simptome extracerebeloase (70%).

Atrofie cerebeloasă pură, posibil în cadrul unei atrofii multisistemice.

*IRM-* modificări ale volumului și ponderării semnalelor din cerebel, pedunculii cerebeloși, punte, ganglionii bazali, maduva cervicală.

*Diagnosticul clinic:* Atrofie cerebrală progresivă cu debut după 25 ani, anamneza familială nesemnificativă, excluderea ataxiilor simptomatice.

*Tratament:* simptomatic [17].

Aceste simptome nu sunt caracteristice pentru PSE.

## Concluzie

Cazul pacientului P. face parte din formele pure atipice a maladiei Strümpell. Particularitățile acestui caz constau în faptul că este un caz sporadic, cu debutarea maladiei la o vârstă înaintată (45 ani), cu asimetrie a dereglărilor motrice (monopareză spastică atrofică) la piciorul stâng. Acest fenomen de afectare unilaterală este descris în literatură ca un semn de debut al formelor atipice de boală Strümpell, fiindcă ulterior maladia progresează, prin implicarea bilaterală a membrelor inferioare (paraplegie spastică). De asemenea la pacient

absentează afectarea sensibilității profunde, în special a celei vibratorii, care e menționată în formele tipice ale maladiei. Prezența semnelor sugestive pentru afectarea nervului vestibulo-cochlear bilateral, la pacientul nostru, nu se încadrează în caracteristicile PSE tipică.

La acest pacient fiind prezente și semne de ușoară dismetrie a probelor cerebeloase. PE au înregistrat creșterea latenței a căilor piramidale și auditive cu amplitudine redusă, ceea ce se întâlnește în formele atipice, elucidate în literatură, ceea ce confirmă heterogenia acestei maladii.

### **Bibliografie**

1. Appleton RE, Farrell K, Dunn HG. 'Pure' and 'complicated' forms of hereditary spastic paraplegia presenting in childhood. *Dev Med Child Neurol*. Apr 1991;33(4):304-12.
2. Claus D, Waddy HM, Harding AE, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. Jul 1990;28(1):43-9.
3. Depienne C, Stevanin G, Brice A, et al. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*. Dec 2007;20(6):674-80.
4. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol*. Nov 2003;184 Suppl 1:S106-10.
5. Fink JK, Heiman-Patterson T, Bird T, et al. Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research. Hereditary Spastic Paraplegia Working Group. *Neurology*. Jun 1996;46(6):1507-14.
6. Fink JK, Rainier S. Hereditary spastic paraplegia: spastin phenotype and function. *Arch Neurol*. Jun 2004;61(6):830-3.
7. Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A, et al. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. Apr 15 2008;70(16 Pt 2):1384-9.
8. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, et al. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet*. Nov 1999;23(3):296-303.
9. Hazan J, Lamy C, Melki J, et al. Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. *Nat Genet*. Oct 1993;5(2):163-7.
10. Orlacchio A, Patrono C, Gaudiello F, et al. Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia: A locus to 4p and allelism with SPG4. *Neurology*. May 20 2008;70(21):1959-66.
11. Reid E. Pure hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet*. Jun 1997;34(6):499-503.
12. Sawhney IM, Bansal SK, Upadhyay PK, et al. Evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *Ital J Neurol Sci*. Sep 1993;14(6):425-8.
13. Schady W, Smith CM. Sensory neuropathy in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 1994;57(6):693-8.
14. Schady W, Dick JP, Sheard A, et al. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 1991;54(9):775-9.
15. Tallaksen CM, Durr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol*. Aug 2001;14(4):457-63.
16. Tzoulis C, Denora PS, Santorelli FM, et al. Hereditary spastic paraplegia caused by the novel mutation 1047insC in the SPG7 gene. *J Neurol*. Jun 23 2008
17. Züchner S. The genetics of hereditary spastic paraplegia and implications for drug therapy. *Expert Opin Pharmacother*. Jul 2007;8(10):1433-9.