



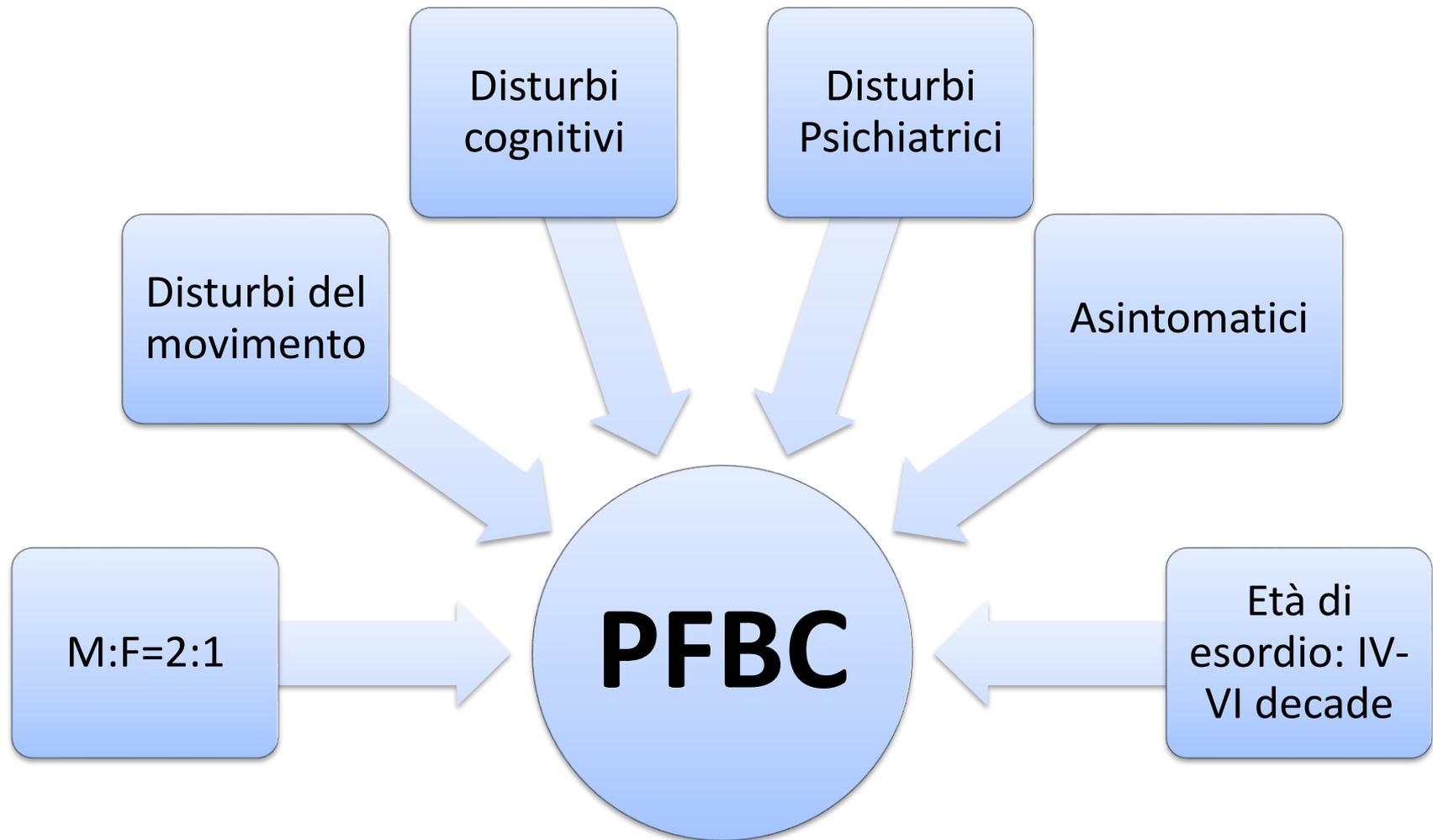
UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240

8<sup>a</sup> GIORNATA  
DELLA SPECIALIZZAZIONE  
IN NEUROLOGIA

# Update on Mutational Spectrum of Primary Familial Brain Calcification

*I. Andreini, I. Taglia, A. Mignarri, C. Battisti,  
A. Federico, M.T. Dotti*

Patologia neurodegenerativa geneticamente determinata con ereditarietà AD o AR a penetranza incompleta che si esprime con calcificazioni bilaterali e simmetriche nella regione dei gangli della base ed in altre regioni cerebrali



## Disturbi del movimento (50%)

- Disturbi Ipocinetici: Parkinsonismo rigido acinetico, con esordio delle manifestazioni più spesso simmetrico rispetto ad un Parkinson idiopatico
- Disturbi ipercinetici: corea, distonia, tremore posturale e/o di azione, atetosi e discinesie
- Atassia

## Disturbi Psichiatrici

- Ansia, depressione, disturbo ossessivo compulsivo
- Espressioni più gravi come psicosi, con deliri ed allucinazioni fino ad un quadro di schizofrenia

## Disturbi Cognitivi

- Deficit dell'attenzione e/o della concentrazione fino a forme di demenza conclamata

## Altri Disturbi associati

- Cefalea
- Epilessia, vertigini
- Disturbi del linguaggio

# Diagnosi Differenziale: PFBC *una diagnosi di esclusione*

Malattie Metaboliche con alterazione del metabolismo fosfo-calcico

- Ipoparatiroidismo
- Pseudoipoparatiroidismo
- Pseudopseudoipoparatiroidismo
- Iperparatiroidismo
- Ipervitaminosi D
- Ipertiroidismo

Patologie Infettive

- CMV, rosolia, HSV, HIV
- cisticercosi, toxoplasmosi, brucellosi

Patologie Autoimmuni

- Celiachia: calcificazioni presenti a livello dei lobi occipitali
- LES

# Diagnosi Differenziale: PFBC *una diagnosi di esclusione*

## Mitocondriopatie

- MELAS
- MERRF
- LEBER

## Patologie Congenite con esordio in età infantile

- Sclerosi Tuberosa
- Sindrome di Down

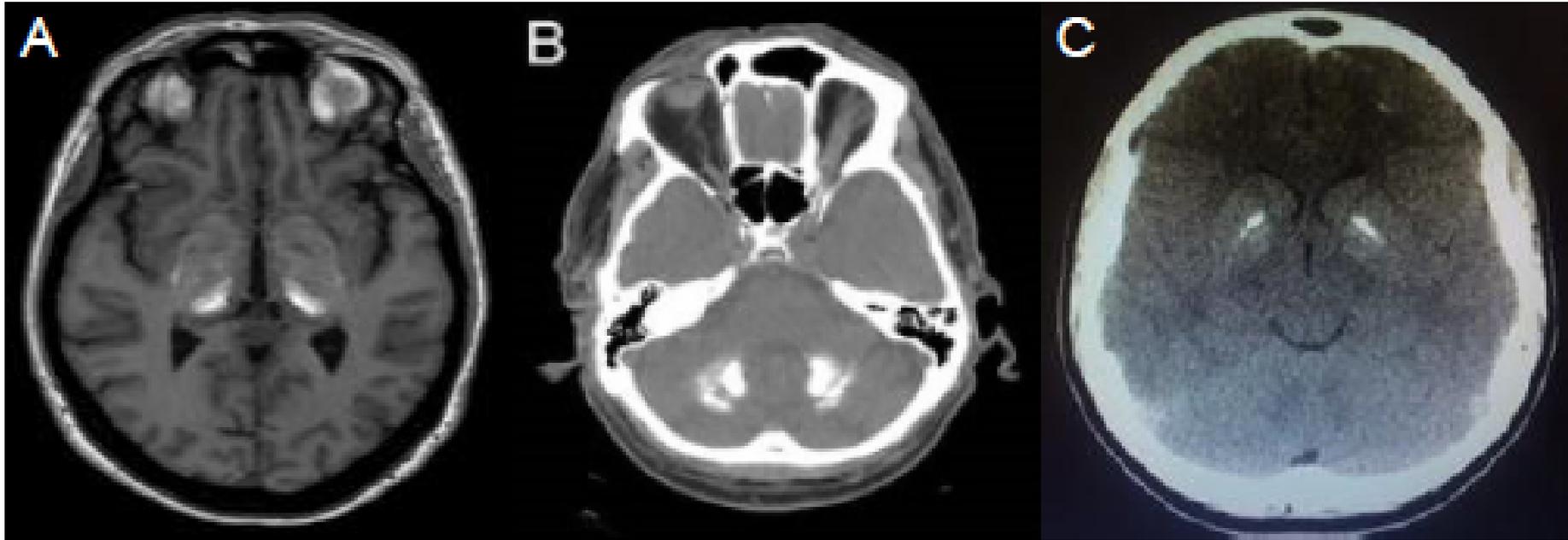
## Patologie neurodegenerative dell'adulto

- SCA 20
- Neuroferritinopatie
- Sferoidi Assonali

## Forme Parafisiologiche

- Individui asintomatici ,soprattutto anziani,in cui si individuano sporadiche calcificazioni a livello dei nuclei della base ed in particolare del globo pallido. Incidenza: 0.3-1.5%.

# Neuroimaging: RM e TC encefalo



**Figura 2:** Immagini RM/TC di pazienti con PFBC: (A) RM assiale TSE T1 in paziente con mutazione *MYORG* che rivela la presenza di calcificazioni a livello dei nuclei talamici bilaterali. (B) TC in paziente con mutazione *XPR1* con calcificazioni cerebellari (C) TC in paziente con mutazione *SLC20A2* : calcificazioni bilaterali del globo pallido.

# Famiglia con mutazione *XPR1*

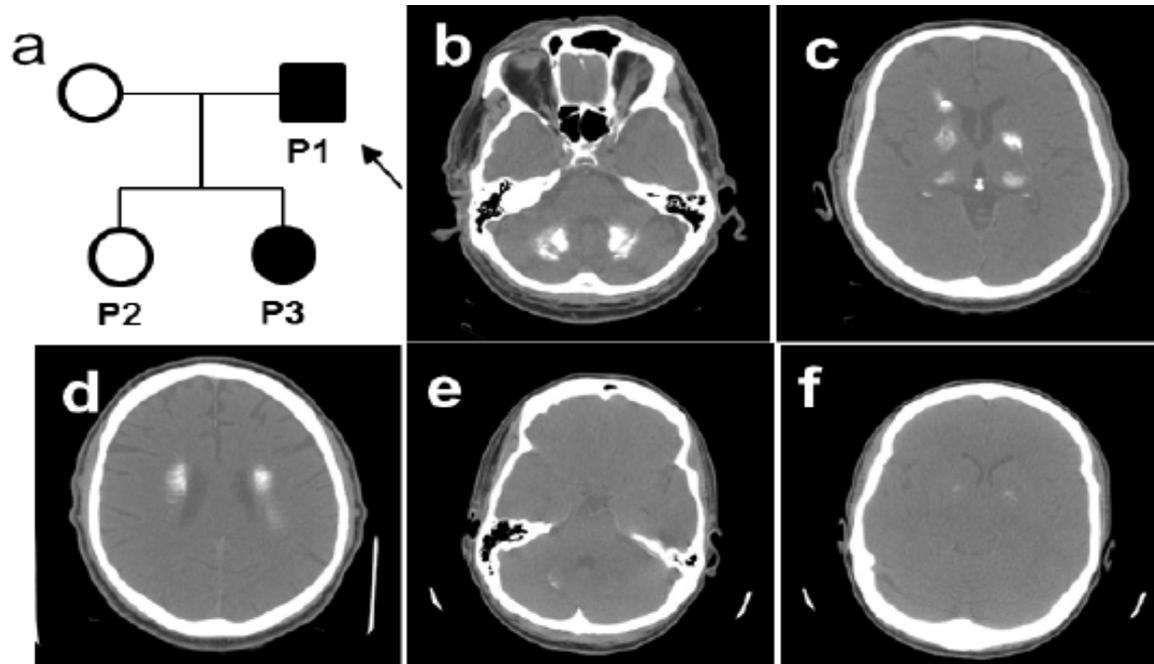


Figura 1: a) Albero genealogico di una famiglia PFBC. I simboli in nero indicano i soggetti con calcificazioni cerebrali, portatori di mutazione *XPR1*. I simboli in bianco indicano i soggetti sani. B,c,d) TC encefalo del paziente P1 rivela la presenza di calcificazioni cerebellari e dei gangli della base. E,f) TC encefalo della paziente P2 rivelano piccole calcificazioni dei gangli della base.

# Analisi Genetica

*SLC20A2*

- Codifica per il trasportatore del fosfato inorganico PiT2
- La perdita di funzione implica accumulo di P (e quindi Ca) extracellulare

*XPR1*

- Codifica per un canale che consente l'efflusso di P fuori dalla cellula
- La mutazione con perdita di funzione implica l'accumulo di P e quindi Ca intracellulare

*PDGFB*

- Codifica per il Platelet Derived Growth Factor che contribuisce all'integrità della BEE e dei periciti
- La perdita di funzione implica accumulo di Ca a livello extravasale

*PDGFRB*

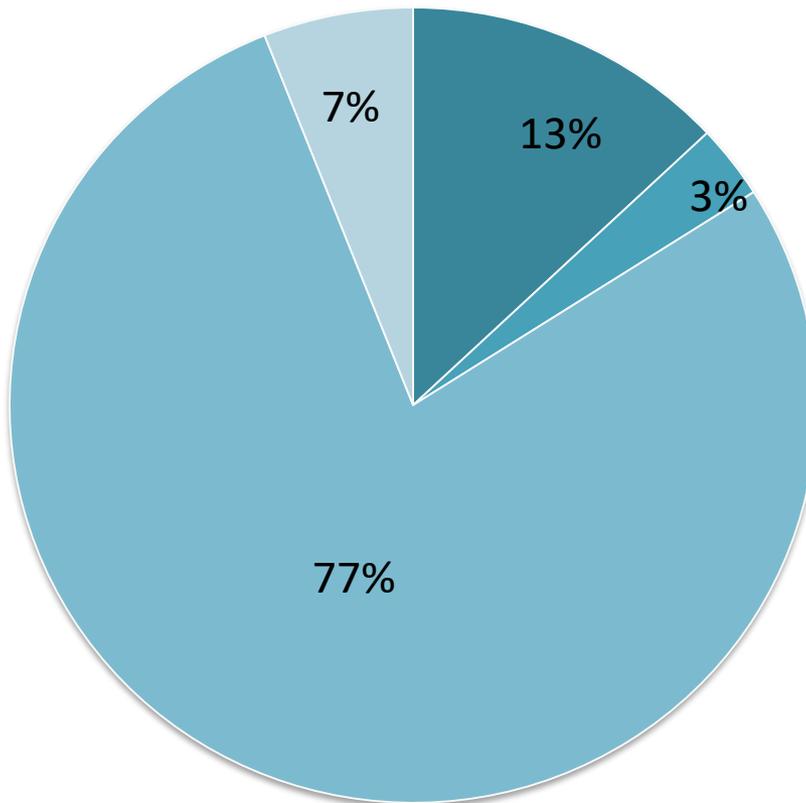
- Codifica per il recettore del *PDGFB* che contribuisce all'integrità della BEE e dei periciti
- La perdita di funzione implica accumulo di Ca a livello extravasale

*MYORG*

- Unico gene al momento responsabile di ereditarietà AR
- Il meccanismo che porta al deposito di calcio ancora non è ben compreso, ma si presume che possa trattarsi di un'alterazione del pathway correlato al *PDGFB/PDGFRB*

# Distribuzione percentuale delle mutazioni in 30 pazienti raccolti nel nostro centro dal 2014 ad oggi

■ SLC20A2 ■ XPR1 ■ Mt. Neg. ■ MYORG



## 5 famiglie:

3 con mutazione

*SLC20A2*

1 con mutazione

*XPR1*

1 con mutazione

*MYORG*

## 2 casi sporadici:

1 con mutazione

*SLC20A2*

1 con mutazione

*MYORG*

# Caratteristiche genetiche, cliniche e neuroradiologiche di 30 pazienti raccolti nel nostro centro dal 2014 ad oggi

		PBFC genetic cases (%)			
		<i>SLC20A2</i>	<i>XPR1</i>	<i>MYORG</i>	<i>Mut. Neg.</i>
Characteristics	N°of cases	4 (13%)	1(3%)	2 (7%)	23 (77%)
	Mean age at presentation	47.0	60.0	49.5	70.0
	Male	1 (3%)	1 (3%)	-	12 (40%)
	Female	3 (10%)	-	2 (7%)	11 (37%)
Clinical categories	Dementia	1 (3%)	1 (3%)	-	9 (30%)
	Parkinsonism	1 (3%)	1 (3%)	-	11 (37%)
	Headache	2 (7%)		2 (7%)	4 (13%)
	Psychiatric	2 (7%)	1 (3%)	1 (3%)	14 (47%)
	Asymptomatics	-	-	-	2 (7%)
Calcifications	Basal Ganglia	4 (13%)	1 (3%)	2 (7%)	21 (70%)
	Dentate Nuclei and cerebellum	1 (3%)	1 (3%)	2 (7%)	12 (40%)
	Thalami	-	-	2 (7%)	7 (23%)

*Grazie per l'attenzione*