

Le malattie degenerative del SN sono caratterizzate da una **perdita di neuroni**. Possono essere **geneticamente determinate** o **sporadiche** e, per effetto della perdita neuronale, si ha interruzione della connettività circuitale con conseguente insorgenza della sindrome.

Dal punto di vista clinico si caratterizzano per: **esordio insidioso, decorso gradualmente progressivo, simmetria e bilateralità delle manifestazioni e delle lesioni**. Abbiamo quindi già delle caratteristiche che ci consentono di entrare nell'idea di una patologia complessa, evolutiva, ad esordio insidioso che può anche essere asimmetrico, benché nella fase conclamata della patologia il coinvolgimento sia bilaterale e simmetrico.

La classificazione delle malattie degenerative del SN è molto complessa tanto che i quadri sindromici comprendono: sindromi caratterizzate da demenza progressiva con assenza o minima presenza di segni neurologici, in cui la Malattia di Alzheimer la fa da padrona; sindromi caratterizzate da demenza progressiva che si associa, in maniera peculiare, alla comparsa di movimenti involontari, caso della Corea di Huntington; sindromi che si caratterizzano per alterazioni della postura e dei movimenti, caso del Morbo di Parkinson; sindromi caratterizzate da atassia progressiva, es. atassia di Friedreich; ecc... In questa lezione focalizzeremo l'attenzione su quelle patologie [degenerative] sporadiche o genetiche che, pur potendo comportare demenza, hanno i disordini del movimento come manifestazione peculiare del quadro sindromico.

L'alta complessità dei quadri sindromici suggerisce il coinvolgimento di più sistemi neuronali. Da qui l'appellativo di **Atrofie Multisistemiche (MSA)**; anche se, nell'ambito delle atrofie multisistemiche, essendo queste malattie molto complesse, ad evoluzione molto peculiare, per le quali non abbiamo trattamenti terapeutici, si effettuano ulteriori distinzioni che servono per precisare il tipo di atrofia multisistemica.

Nel contesto delle atrofie multisistemiche, proprio per il fatto che vengono coinvolti diversi sistemi, abbiamo quadri sindromici peculiari, come la **sindrome di Shy-Drager**, la **Degenerazione olivoponto-cerebellare** e la **Degenerazione striato-nigrica**. Il termine di Degenerazione striato-nigrica fa immediatamente pensare alla malattia di Parkinson che è dovuta ad un'alterazione della sostanza nera [pars compacta] e che è chiaramente una patologia multisistemica perché, pur interessando all'esordio, solo i gangli della base, successivamente (in fase tardiva) coinvolge anche altri sistemi. Tuttavia, la Degenerazione striato-nigrica, nell'ambito delle atrofie multisistemiche, ha una sua individualità rispetto alla malattia di Parkinson ed è solo grossolanamente assimilabile ad essa.

Sebbene la Corea di Huntington sia una malattia genetica, risultante dal coinvolgimento di più sistemi e sebbene della malattia di Parkinson esista una forma geneticamente determinata, nell'inquadramento nosografico internazionale, l'atrofia multisistemica, viene considerata una patologia **sporadica** i cui meccanismi patogenetici non sono stati ancora identificati. Si tratta, inoltre, di una condizione **progressiva, di tipo degenerativo, ad etiologia non definita**, in cui vari sistemi possono essere coinvolti determinando un'alterazione della funzione autonoma e, quindi, una **sindrome autonoma** (vedete la sindrome di Shy-Drager), una **sindrome cerebellare**, una **sindrome piramidale**, una **sindrome extrapiramidale**. I sistemi interessati sono, pertanto, il sistema autonomo, quello cerebellare, quello piramidale e quello extrapiramidale in un'associazione cosiddetta libera. Logicamente, ci saranno delle atrofie multisistemiche a predominante coinvolgimento del sistema cerebellare o di quello extrapiramidale sempre associato all'interessamento degli altri sistemi.

Nell'ambito di questa enorme complessità esistono dei criteri clinici internazionalmente riconosciuti proposti da Quinn in un suo studio del 1994. Tali criteri consentono di distinguere una forma di atrofia multisistemica con parkinsonismo [predominante] (**MSA-P**) [anche nota come degenerazione striato-

MSA

Malattia sporadica, talora geneticamente determinata, progressiva, neurodegenerativa, ad etiologia non definita, caratterizzata da disfunzione autonoma, cerebellare, piramidale ed extrapiramidale in qualsivoglia combinazione

nigrale] da una forma di atrofia multisistemica con sindrome cerebellare [predominante] (**MSA-C**) [anche nota come atrofia olivo-ponto-cerebellare sporadica]. MSA-P ed MSA-C sono i due quadri sindromici più diffusi [oltre alla sindrome di Shy-Drager in cui la disfunzione autonómica predomina] nel contesto di queste patologie che risultano essere relativamente rare.

Considerando questi criteri clinici la diagnosi di MSA può essere **possibile**, **probabile** o **definita**. La diagnosi **definita** per tutte le patologie degenerative è legata esclusivamente al riscontro autoptico. Siccome non possiamo attendere la morte del pz., utilizziamo criteri diagnostici di possibilità e di probabilità.

Quinn criteria for Multiple System Atrophy^{7,3}

Diagnostic categories	MSA-P*	MSA-C*
Possible	Sporadic adult-onset (≥ 30 yr) non/poorly levodopa responsive parkinsonism	Sporadic adult-onset (≥ 30 yr) cerebellar syndrome with parkinsonism
Probable	Possible criteria plus severe symptomatic autonomic failure, ^a and/or cerebellar or pyramidal signs; or pathological sphincter EMG	Sporadic adult-onset cerebellar syndrome, with or without parkinsonism or pyramidal signs, plus severe symptomatic autonomic failure ^a or pathological sphincter EMG
Definite	Postmortem confirmed	Postmortem confirmed

*Without dementia, generalized tendon areflexia, prominent downgaze supranuclear palsy, or other identifiable cause.

^aDefined as postural syncope and/or marked urinary incontinence or retention not due to other causes. EMG, electromyogram.

La diagnosi di atrofia multisistemica parkinsoniana (MSA-P) è **possibile** se, in età adulta [dopo i 30 anni], esordisce una sindrome parkinsoniana sporadica, molto poco responsiva alla L-Dopa (a differenza della malattia di Parkinson in senso stretto). La diagnosi di atrofia multisistemica cerebellare (MSA-C) è **possibile** se, in età adulta, esordisce una sindrome cerebellare sporadica [non a carattere familiare] eventualmente associata a parkinsonismo, nei confronti del quale la sindrome cerebellare è predominante. La diagnosi di **probabilità** viene posta, per l'MSA-C, se, oltre alla sindrome cerebellare accompagnata o meno da parkinsonismo e/o da segni piramidali, si hanno anche disturbi disautonomici [cardiovascolari o urogenitali]; per l'MSA-P, se, la sindrome parkinsoniana sporadica, insorta in età adulta e poco responsiva alla L-Dopa [criteri di possibilità], si associa ad una sindrome autonómica e/o ad una sindrome cerebellare e/o ad una sindrome piramidale.

Possiamo quindi affermare che la diagnosi passa da possibile a probabile con l'aumentare dei sistemi interessati.

Quando è che abbiamo la certezza di trovarci di fronte ad una **sindrome disautonomica**? Quando è presente **ipotensione ortostatica**. L'ipotensione ortostatica è caratterizzata dalla riduzione di 20 mmHg della sistolica e di 10 mmHg della diastolica quando si passa dalla posizione supina alla stazione eretta [per mancato incremento compensatorio delle catecolamine, secondario, nel caso delle MSA, al processo degenerativo che interessa il SN autonómo. Infatti, in condizioni fisiologiche, la caduta della pressione arteriosa, legata all'assunzione della posizione eretta, è rilevata dai barocettori del seno carotideo e dell'arco aortico, la cui frequenza di scarica si riduce. Pertanto diminuiscono i segnali che, al nucleo del tratto solitario localizzato nel bulbo, giungono dal seno carotideo, attraverso il nervo di Hering ed il glossofaringeo e dall'arco aortico, attraverso il vago. Ciò riduce l'inibizione del centro vasocostrittore bulbare e l'eccitazione del nucleo motore dorsale del vago ad opera del nucleo del tratto solitario. Prevale, così, l'azione del centro vasocostrittore bulbare che determina vasocostrizione catecolamine-mediata e quindi aumento della pressione. Di conseguenza, in ortostatismo, la pressione sistolica diminuisce solo di 10-15 mmHg mentre la diastolica non si riduce ma aumenta per compenso]. L'espressione clinica dell'ipotensione ortostatica è variabile. Talvolta risulta così grave che il pz. va incontro a sincope [perdita improvvisa e transitoria dello stato di coscienza] già in posizione seduta in quanto l'ipotensione è marcata e determina ipoperfusione

cerebrale. Quanto più è significativa la caduta pressoria in ortostatismo, tanto più è grave il quadro sindromico, in cui l'ipotensione ortostatica si associa a: incontinenza urinaria con persistente ed involontario svuotamento vescicale che è parziale o completo, disfunzione erettile nel maschio, [anidrosi, secchezza delle fauci].

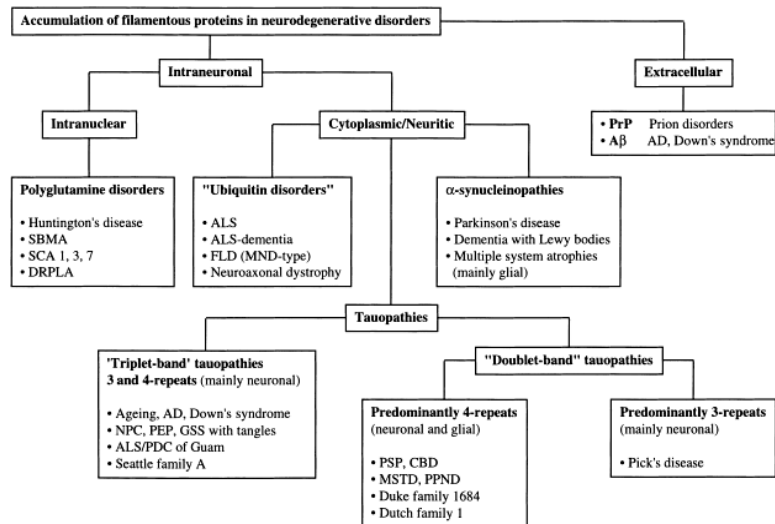
La **sindrome parkinsoniana** è caratterizzata da bradicinesia, rigidità [plastica], tremore.

La **sindrome cerebellare** ha come segno principale l'atassia della marcia.

La **disfunzione del tratto cortico-spinale** si manifesta con segni e sintomi di patologia del 1° neurone di moto [Muscoli colpiti in gruppi, mai singolarmente; spasticità; riflessi osteotendinei (ROT) iperattivi; segno di Babinski presente; fascicolazioni assenti; atrofia modesta dovuta a disuso; velocità di conduzione normale, nessun potenziale di denervazione all'EMG].

È sempre più chiaro che queste patologie sono dovute all'accumulo di aggregati proteici. Da qui l'appellativo di "**proteinosi**" cerebrali in cui, le proteine normalmente presenti e funzionanti nei soggetti sani, per effetto di mutazioni o di meccanismi ancora non chiari, si riuniscono in aggregati indigeribili che conoscono precipitazione. La precipitazione può essere intracellulare (intraneuronale) o extracellulare. Una precipitazione extracellulare si riscontra nella Malattia di Alzheimer e nei disordini da prioni.

Per quanto riguarda la precipitazione intraneuronale i depositi sono sia intranucleari che intracitoplasmatici. Nell'ambito di queste malattie rientrano: a) patologie dovute ad **alterazione delle poliglutammine**, tutte caratterizzate da disordini del movimento; b) **alfa-sinucleinopatie**, con la malattia di Parkinson che rappresenta la prima condizione morbosa in cui è stata scoperta una patologia dell'alfa-sinucleina; c) **disordini del sistema ubiquitina-proteasoma**, la cui funzione fisiologica consiste nella



degradazione, a livello del proteasoma, delle proteine ubiquitinate. Un disordine della degradazione può esser legato alla comparsa di proteine non digeribili da parte del proteasoma che ne risulta "ingolfato" (termine scientifico della prof.). In questo caso la patologia non è primitiva del proteasoma, la cui disfunzione è secondaria; d) **taupatie**, proteinosi caratterizzate da precipitazione intracellulare e citoplasmatica, che causano alterazioni del movimento. Un esempio è la paralisi sopranucleare progressiva, classico quadro del Parkinson Plus.

Soffermiamoci ora su questa proteina **Tau** che sarà nuovamente menzionata quando si parlerà delle demenze fronto-temporali. La proteina Tau è una proteina fosforilata associata ai microtubuli [MAP], presente sia nel SNC che nel SNP, la cui funzione è quella di assemblare e stabilizzare i microtubuli rivestendo un ruolo notevole nel trasporto assoplasmatico. Il gene Tau è localizzato nel braccio lungo del cromosoma 17 [17q21], contiene un totale di 15 esoni ed undici di essi codificano per le principali isoforme di proteina Tau. Ciascuna isoforma è **tessuto-specifica**. Questo potrebbe giustificare il fatto che le patologie legate a mutazioni del gene Tau hanno **specificità tissutale** es. demenza fronto-temporale e paralisi sopranucleare progressiva interessano due distretti encefalici differenti e si manifestano con quadri clinici completamente diversi.

Sono state identificate, in sottogruppi di famiglie studiate, fondamentalmente tre mutazioni che producono altrettanti quadri sindromici peculiari:

1. La N279K nell'esone 10 responsabile dell'associazione demenza frontale + Paralisi sopranucleare progressiva.
2. La P301L che causa l'associazione demenza frontale + Parkinson;

3. La P301S che provoca l'associazione demenza frontale + Degenerazione cortico-basale.

Tutte queste mutazioni hanno in comune una **eccessiva fosforilazione** della proteina Tau a livello dei neuroni e della glia della corteccia fronto-temporale, dei nuclei della base, dei nuclei del tronco-encefalo e della sostanza bianca. L'eccessiva fosforilazione determina non solo una perdita di funzione ma anche un guadagno "tossico" di funzione perché la proteina [divenuta insolubile e proteasi-resistente] tende a precipitare [accumulandosi nel contesto intracellulare ed in particolare citoplasmatico].

Alterazioni della proteina Tau si riscontrano in diverse patologie:

- Paralisi sopranucleare progressiva
 - Malattia di Pick
 - Sindrome di Down
 - Malattia di Alzheimer
 - Sclerosi laterale amiotrofica
- } Tutte patologie degenerative

Il termine Tauopatia si applica ad un gruppo eterogeneo di disordini neurodegenerativi clinicamente caratterizzati demenza e/o sintomi motori, in cui l'elemento patologico prevalente è l'accumulo intracellulare di filamenti anomali derivati da proteine tau iperfosforilate associate microtubuli.

I quadri sindromici che tratteremo, legati ad alterazioni della proteina Tau, sono: Degenerazione cortico-basale, Paralisi sopranucleare progressiva, Demenza fronto-temporale e Parkinsonismo.

Il termine **demenza frontotemporale e parkinsonismo legato al cromosoma 17 (FTDP-17)** si riferisce ad un gruppo di patologie neurodegenerative ereditarie caratterizzate da iniziali alterazioni comportamentali e seguiti da disturbi cognitivi e motori. Dal punto di vista anatomopatologico, FTDP-17 è contraddistinta da atrofia dei lobi frontali e temporali con perdita di cellule nervose, gliosi astrocitaria e microvacuolizzazioni del neuropilo, più pronunciati nei livelli corticali superficiali ma presenti anche nei gangli della base e nella sostanza nera, altrimenti non si giustificherebbe il Parkinsonismo che accompagna la demenza. I depositi di filamenti di proteina tau sono simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer o abbastanza simili a quelli riportati nella Degenerazione Cortico-Basale (CBD) e possono essere identificati sia nei neuroni che nelle cellule gliali, in ambito citoplasmatico. Le diverse manifestazioni cliniche riscontrate in famiglie affette da FTDP-17 dipendono dalla differente localizzazione delle mutazioni nel gene Tau.

La **degenerazione cortico-basale** ha come caratteristiche cliniche:

- Esordio intorno ai 60 anni.
- Rigidità asimmetrica, tremore posturale e d'azione.
- Segni corticali; in particolare disturbi aprassici unilaterali, segno della "mano aliena"- la mano non viene riconosciuta ed il pz. dice che non sa che farsene (una mano inutile, in qualche maniera) - deficit sensitivi corticali.
- Distonia degli arti.
- Mioclono degli arti.
- Disfagia e disartria precoci
- Demenza a comparsa tardiva.

Vedete quindi, che la degenerazione cortico-basale, all'esordio, è più una sindrome motoria caratterizzata da rigidità e tremore con la demenza che insorge tardivamente.

Dal punto di vista diagnostico, la Risonanza Magnetica costituisce un importante sussidio per il clinico. Ad esempio nell'atrofia multisistemica con Parkinsonismo, la RM, rivela importanti alterazioni non solo a carico sostanza nera, come è tipico della Malattia di Parkinson, ma anche a livello del pallido che risulta ingrandito. L'atrofia multisistemica con sindrome parkinsoniana differisce dalla Malattia di Parkinson perché la sindrome parkinsoniana si associa ad altri elementi clinici quali segni piramidali, cerebellari e disautonomici, assenti nella Malattia di Parkinson.

L'atrofia multisistemica va posta in diagnosi differenziale anche con la Paralisi sopranucleare progressiva in cui il tetto del mesencefalo risulta assottigliato, presentando dimensioni ridotte. Tale caratteristica non si riscontra neanche nella Malattia di Parkinson in cui, alla RM, le alterazioni non sono tronco encefaliche bensì sopratentoriali, interessando la pars compacta della sostanza nera, senza compromissione di altri distretti, cosa che accade nell'atrofia multisistemica con sindrome

parkinsoniana. Pertanto, il contributo fornito dalla RM alla clinica, consiste nello svelare la localizzazione delle alterazioni che eventualmente confermano l'ipotesi diagnostica.

Un altro segno caratteristico, apprezzabile alla RM, è il “*segno del panino*”, così chiamato per l'aspetto a croce [della regione pontina] che ricorda quello di un panino americano, da qui il termine di “hot cross bun”. Questo segno è dovuto al fatto che le fibre corticali discendenti divengono sempre più evidenti man mano che le dimensioni del cervelletto si riducono per atrofia. Il segno del panino, assente nel Parkinson, compare laddove il cervelletto vede diminuire le sue dimensioni. È quindi tipico delle atrofie multisistemiche con sindrome cerebellare prevalente (MSA-C).

Passiamo ora ad una patologia molto peculiare che vi voglio presentare attraverso un caso clinico: Viene da noi una donna sui 63 anni, affetta da steno-insufficienza mitralica, fibrillazione atriale cronica, ipertensione arteriosa; in trattamento con ACE-inibitori per l'ipertensione. Si rivolge a noi perché nota, a 59 anni, l'esordio di disturbi del comportamento, riferisce infatti una maggiore aggressività, deficit della memoria associati a difficoltà nel maneggiare il denaro, lentezza nei movimenti e nell'eloquio, incertezza nella deambulazione, denunciando cadute sporadiche che nel corso del tempo diventano sempre più frequenti e che caratterizzano in maniera assai peculiare questo quadro sindromico. L'esame neurologico rivela, a distanza di un anno, un atteggiamento bradifrenico attonito, una sindrome bradicinetica con lieve ipertonìa assiale ed una limitazione della motilità oculare coniugata verso l'alto a dx. Quindi, rispetto a quanto ci aveva raccontato, noi obbiettiviamo il coinvolgimento di più sistemi. Sono inoltre presenti, il segno di Babinski ed il segno di Ebstain. Quest'ultimo è indice di alterazione della funzione prefrontale. [Si tratta di un “riflesso arcaico”, così definito perché, in condizioni fisiologiche, è presente nel bambino per poi scomparire nell'adulto. Consiste nel protrudere le labbra in atteggiamento suntuoso quando si colpisce debolmente il labbro superiore. La sua ricomparsa si verifica in caso di lesioni a carico del lobo frontale e di demenza]. Infine la pz. è anche ipofonica. La RM mostra un'atrofia corticale e sottocorticale con lieve lacunarità, erano cioè presenti delle piccole lacune che vennero attribuite ad eventi cerebro-vascolari. L'esame del liquor rivela un aumento della protidorrachia, evidenziando una rottura della barriera emato-encefalica. L'esame neuropsicologico dimostra una scarsa performance della pz. alle prove attenzionali ma lo scadimento delle funzioni cognitive non è ancora catastrofico. Nell'arco dell'anno seguente, visto che la sindrome era prevalentemente bradicinetico-rigida, la pz. comincia un trattamento con L-Dopa e con dopamino-agonisti. La terapia, protratta per un anno, non produce alcun vantaggio con peggioramento della motilità oculare estrinseca e dei disturbi cognitivi. L'esame neuropsicologico denuncia un'ulteriore riduzione delle capacità cognitive con quello che viene definito deterioramento cognitivo ad espressione mnemonico/attenzioneale. Si procede quindi ad un'analisi metabolica attraverso una SPECT [tomoscintigrafia cerebrale] che rivela ipocaptazione del tracciante a livello dei lobi frontali e dei gangli della base e quindi, un'alterazione del metabolismo di diversi sistemi, confermando che si tratta di una patologia multisistemica.

La sintomatologia evolve arrivando a forte riduzione dell'attività motoria con deambulazione che necessita di un doppio appoggio, disfagia per i solidi da coinvolgimento delle vie piramidali, oftalmoplegia sopranucleare da lesione mesencefalica delle fibre corticali che giungono ai nuclei dei nervi oculomotori con interruzione del controllo cortico-mesencefalico a cui sono sottoposti bilateralmente e conseguente alterazione della motilità oculare coniugata [paralisi di verticalità], ipertonìa assiale, perdita dell'anteropulsione del capo, tanto che la pz. assume una posizione definita in “*retrocollis*”. Tale posizione è assolutamente peculiare di questa patologia (non ancora menzionata) ed opposta a quella in “*antecollis*” che è propria della malattia di Parkinson.

La *posizione in retrocollis*, l'*oftalmoplegia sopranucleare* e le *cadute frequenti* ci consentono di pensare ad una *Paralisi sopranucleare progressiva*, da intendere come una forma di **Parkinson Plus**. Si parla di Parkinson Plus perché, oltre alla sindrome bradicinetico-rigida [sindrome Parkinsoniana] con tremore praticamente assente [marcata tendenza alle cadute all'indietro e posizione in retrocollis del capo, caratteristiche non riscontrabili nella malattia di Parkinson] c'è un “Plus” che condiziona in maniera drammatica la prognosi di questa malattia [e che è prevalentemente costituito da oftalmoplegia sopranucleare (a cui si giunge attraverso un'oftalmoparesi). L'oftalmoplegia sopranucleare è una paralisi dello sguardo coniugato verso l'alto e verso il basso

(paralisi di verticalità) anche nota come s. di Parinaud. Nel Plus può rientrare anche la demenza]. Può esser presente una sindrome piramidale. La RM evidenzia una riduzione della convessità mesencefalica [per atrofia] con aspetto “*ad imbuto*” del pavimento ventricolare, segno peculiare della PSP, ed ampliamento della cisterna quadrigeminale. Il sistema ventricolare sopratentoriale è in asse e dilatato.

Nel liquor la concentrazione della proteina Tau resta normale ed è assente la proteina 14.3.3, proteina citoplasmatica, il cui riscontro in ambito liquorale è indice di perdita neuronale.

La ricerca di mutazioni a carico del gene Tau è negativa, tuttavia sono state identificate un’alterazione silente nel codone 227 dell’esone 9 ed un polimorfismo (+29) a valle dell’esone 13. Tali alterazioni pur essendo frequenti non sono specifiche della PSP.

La **Paralisi sopranucleare progressiva** fu descritta clinico-patologicamente per la prima volta in 3 articoli pubblicati tra il 1963 ed il 1964 da Steele, Richardson e Olszewsky, tanto che prende anche il nome di malattia di Steele-Richardson-Olszewsky. Si tratta di una patologia degenerativa, estremamente grave, lentamente progressiva, che coinvolge il sistema nervoso centrale a livello dei gangli della base, della corteccia cerebrale e del cervelletto da cui deriva la definizione di sopranucleare (con riferimento ai nuclei del tronco encefalico). Ha un’incidenza di 1.1/100.000 abitanti. Colpisce dopo i 40 anni e, nel giro di 6-10 anni costringe il paziente sulla sedia a rotelle o all’allettamento. Non esiste una terapia patogenetica in grado di rallentarne il decorso.

La sintomatologia è caratterizzata da:

- Disturbi dell’equilibrio;
 - Instabilità posturale;
 - Tendenza a cadere, soprattutto posteriormente o lateralmente;
 - Rigidità e bradicinesia prevalentemente prossimale;
 - Distonia nucale (retrocollis);
 - Paralisi dello sguardo verticale;
 - Disartria;
 - Disfagia;
 - Anomalie comportamentali riferibili a disfunzioni del lobo frontale come ad esempio apatia, rallentamento ideativo, crisi improvvise di riso o di pianto, aggressività, problemi nel pensiero astratto, perdita di memoria, disturbi del sonno;
 - Facies attonita;
 - Riduzione del riflesso di ammiccamento;
 - Incontinenza sfinterica.
- } Da coinvolgimento del sistema piramidale

Tali aspetti caratterizzano questo quadro sindromico complesso (PSP) che è una vera e propria atrofia multisistemica. Diciamo che il “mare magnum” dell’atrofia multisistemica si ritrova nella PSP.

I criteri clinici per la diagnosi di PSP vanno distinti in **criteri di inclusione obbligatori** ed in **criteri di supporto**. Tali criteri sono formulati nell’ambito di conferenze internazionali e servono per rendere comparabili casistiche prodotte in centri diversi.

Criteri di inclusione obbligatori

- Esordio a partire dai 40 anni con decorso progressivo
 - Instabilità posturale con cadute frequenti
 - Lentezza dei movimenti saccadici verticali
 - Paralisi sopranucleare dello sguardo verticale. La sua presenza fa fare un passo in avanti nell’iter diagnostico, consentendo infatti di parlare di PSP **probabile**.
- } PSP **possibile**
- La diagnosi **definita** è legata all’autopsia!!!

Criteri di supporto

- Disfunzione cognitiva frontale/sotto-corticale
- Rigidità assiale
- Disfagia e disartria pseudobulbare o sopranucleare
- Blefarospasmo/aprassia dell’apertura degli occhi

Esistono, inoltre, **criteri di esclusione** rappresentati da:

- Encefalite recente; perché, danneggiando diversi distretti encefalici, può produrre un quadro sindromico sovrapponibile.
- Sindrome dell'arto alieno (tipica della degenerazione cortico-basale, un' ulteriore patologia multisistemica), difetti della corteccia sensitiva o atrofia temporoparietale;
- Psicosi non dovute al trattamento dopaminergico;
- Importanti segni cerebellari; DD con una MSA-C (cerebellare).
- Importanti disturbi disautonomici inspiegati; DD con una sindrome di Shy-Drager.
- Segni di parkinsonismo asimmetrici e severi con tremore marcato; DD con una MSA-P (parkinsoniana).
- Malattia di Whipple.

Soffermiamoci, ora, sulla **malattia di Parkinson** per la quale vi sono **criteri diagnostici**:

1. Disordine cronico progressivo
2. Presenza di almeno 2 dei 4 segni motori principali:
 - Bradicinesia
 - Tremore
 - Rigidità
 - Instabilità posturale
3. Presenza di almeno due dei seguenti elementi:
 - Marcata risposta alla L-Dopa
 - Asimmetria dei segni
 - Asimmetria all'esordio (emiparkinson)
 - Tremore quale sintomo iniziale
4. Assenza di sintomi e/o segni che consentirebbero una diagnosi alternativa
5. Assenza di un fattore eziologico in grado di causare un quadro clinico simile; pensate, per esempio, ad una patologia vascolare multininfartuale che può piazzare le sue lesioni anche a livello dei gangli della base e della substantia nigra. In questo caso, si parlerà, di **sindrome parkinsoniana** perché, pur presentando segni e sintomi identici a quelli della malattia di Parkinson, ha un meccanismo etiopatogenetico riconosciuto. Tra le sindromi parkinsoniane rientrano, inoltre, l'encefalopatia traumatica del pugile (pensate a Cassius Claid, alias Mohammed Ali) e quella secondaria a tumori che interessano i gangli della base e la substantia nigra. Si tratta, pertanto, di sindromi che condividono lo stesso quadro clinico, tuttavia riconducibile a meccanismi etiopatogenetici differenti non solo tra loro, ma anche da quello degenerativo idiopatico, responsabile della malattia di Parkinson.

Che cosa s'intende per **Parkinson Plus**? Una patologia che, al quadro sindromico caratteristico del Parkinson, aggiunge altri segni peculiari la cui presenza consente di parlare di qualcosa in più [Plus] rispetto alla malattia di Parkinson. Esempi di Parkinson Plus sono: **Degenerazione cortico-basale (CBD)**, **Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)**, **Atrofia multisistemica (MSA)**, **Demenza a corpi di Levy (LBD)**.

Quando vi chiederò nella prova scritta o in quella orale <<Che cosa s'intende per **Parkinson Plus**?>> la risposta è nella domanda: qualcosa in più rispetto al Parkinson. Bisogna, quindi, elencare la sindrome parkinsoniana e ad essa aggiungere i possibili Plus (non elencatemi solo i Plus).

Esistono criteri clinici che consentono di differenziare la forma idiopatica di malattia di Parkinson da un Parkinson Plus:

	<i>Malattia di Parkinson</i>	<i>Parkinson Plus</i>
Tipo d'esordio	Asimmetrico	Generalmente simmetrico ad eccezione della degenerazione cortico-basale
Rigidità	Periferica (degli arti) > Assiale	Assiale > Periferica Nella PSP l'ipertonia della muscolatura assiale produce un atteggiamento in retrocollis, responsabile delle frequenti cadute
Tremore a riposo	Presente	Assente o atipico
Caratteristiche associate Es.		
- Paralisi dello sguardo verticale - Demenza precoce	Assenti	Presenti in PSP
- Sindrome piramidale - Segni crebellari - Disturbi disautonomici		Presenti in MSA
- Mioclono degli arti - Disturbi aprassici unilaterali, - Segno della "mano aliena" - Deficit sensitivi corticali		Presenti in CBD
Risposta alla L-Dopa	Eccellente	Inizialmente da media a moderata; dopo un anno scadente
Progressione della malattia	Lenta	Generalmente rapida

Nell'ambito del Parkinson Plus rientrano forme sporadiche e forme familiari:

Table 2: Classification of parkinsonism plus syndromes

A. Sporadic	B. Familial
1. Progressive supranuclear palsy (PSP)	1. Associated with dementia
2. Multiple system atrophy (Striatonigral degeneration,	a. Fronto temporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17
3. Olivoponto cerebellar atrophy, Shy-Drager syndrome)(MSA) Cortical-basal ganglionic degeneration (CBGD)	b. Familial dementia with swollen achromatic neurons and cortico-basal inclusion bodies
4. Diffuse Lewy body disease (DLB)	c. Familial diffuse Lewy body disease
5. Sporadic pallidal degeneration and related disorders	2. Associated with psychiatric and respiratory disturbances
6. Bilateral striatopallido dentate calcinosis	3. Associated with other types of movement disorders
7. Parkinsonism with neuroacanthocytosis	a. Dystonia
	b. Myoclonus and seizures
	c. Others
	4. Associated with eye movement abnormalities
	a. Familial progressive supranuclear palsy
	5. Others

Tra queste patologie si distinguono:

Taupatie → PSP e CBD

Alfa-sinucleinopatie → malattia di Parkinson, MSA, Demenza a corpi di Levy

La diagnostica per immagini (soprattutto RM) ci aiuta a riconoscere la MSA e la PSP:

Caratteristiche dell'MSA sono:

- Ipointensità putaminale
 - Iperintensità putaminale
 - Dilatazione del IV ventricolo
 - Atrofia del nucleo dentato
 - Segno dell' "hot-cross bun" nel ponte
 - Aumento del segnale dei Peduncoli cerebellari medi
- } In caso di MSA-C

Caratteristiche della PSP sono:

- Diametro < 17mm del tronco encefalico con aspetto ad imbuto, legato alla riduzione del tetto del mesencefalo
- Aumento di segnale tronco encefalico
- Dilatazione del III ventricolo
- Atrofia frontale o temporale
- Atrofia o aumento del segnale del nucleo rosso

Nel 2003 il gruppo di Nicoletti ha proposto dei criteri fondati sul diametro tronco-encefalico [o meglio, antero-posteriore del mesencefalo]:

Se, in un pz. con sindrome parkinsoniana, il diametro è < 17mm, bisogna orientarsi verso una patologia tipo PSP.

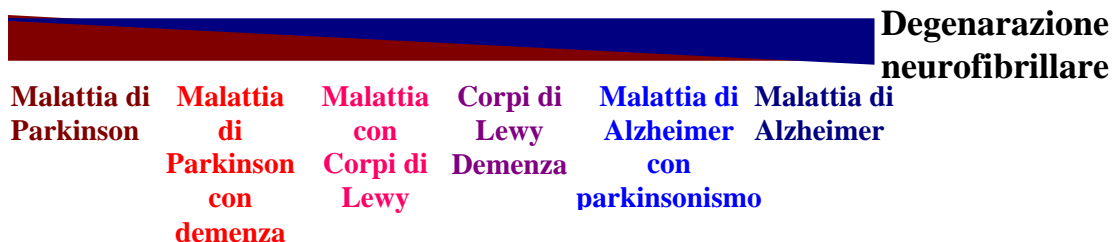
Se, in un pz. con sindrome parkinsoniana, il diametro è > 17mm, bisogna orientarsi verso una malattia di Parkinson oppure verso una MSA-P.

La **Demenza a corpi di Lewy (LBD)** è una sindrome sicuramente differente dalla Malattia di Alzheimer per tutta una serie di caratteristiche. La Demenza a corpi di Levi appartiene al gruppo delle **alfa-sinucleinopatie** che includono:

- Forma genetica della malattia di Parkinson (capostipite delle alfa-sinucleinopatie)
- Demenza a corpi di Lewy
- Variante a corpi di Lewy della malattia di Alzheimer
- Atrofia multisistemica
- Disordini autonomici puri
- Malattia di Hallervorden-Spatz
- Altre malattie con corpi di Lewy

I corpi di Lewy, a livello corticale o della sostanza nera (caso della malattia di Parkinson), si ritrovano, in ambito citoplasmatico, come precipitati, nel contesto del proteasoma che conosce una secondaria alterazione funzionale. Pertanto, i corpi di Lewy, sottoforma di aggregati filamentosi insolubili, hanno una loro patogenicità e compaiono, in misura variabile, in tutta una serie di malattie.

**Corpi
di
Lewy**



Quando c'è una maggioranza di corpi di Lewy, dal punto di vista anatomo-patologico, parleremo di **Malattia di Parkinson**; man mano che i corpi di Lewy si riducono, associandosi alla degenerazione neurofibrillare, si hanno altri quadri sindromici (**Malattia di Parkinson con demenza**, **Malattia con Corpi di Lewy**, **Corpi di Lewy Demenza**, **Malattia di Alzheimer con parkinsonismo**) fino alla **Malattia di**

Alzheimer in cui, l'esclusiva alterazione anatomo-patologica, è costituita dalla **degenerazione neurofibrillare**.

I corpi di Lewy hanno un'immuno-reattività per l'alfa-sinucleina, nel senso che su di essi si fissano, determinandone colorazione, anticorpi anti-alfa-sinucleina, con cui vengono cimentati. Ciò testimonia che nei corpi di Lewy è contenuta l'alfa-sinucleina.

Presentazione della **Demenza con corpi di Lewy** attraverso la storia di un pz., l'illustratore e pittore Marvyn Peake. Il soggetto disegnava immagini inquietanti che, probabilmente, gli venivano suggerite da fenomeni allucinatori. La moglie diceva di lui << ...dopo cena se ne stava seduto, ricurvo, sul sofà quando improvvisamente chiese, indicando, dei fogli e qualcosa con cui disegnare...continuammo a parlare mentre lui sedeva con i fogli sulle ginocchia . . .allora notai che la sua mano aveva smesso di tremare (una caratteristica clinica consiste in una certa fluttuazione) e che seduto a busto eretto stringeva saldamente i fogli. Per più di un'ora la sua malattia sembrò averlo abbandonato. Riempì i fogli di magnifiche bizzarre creature che saltavano, ridevano...poi l'incantesimo svanì, la penna cadde e la sua mano riprese a tremare...>>. Nella storia di questo pz. vi sono alcuni aspetti peculiari: le allucinazioni, il tremore, la relativa riduzione del movimento e la fluttuazione. Tali caratteristiche sono compatibili con una **Demenza con corpi di Lewy (LBD)**.

Una caratteristica chiave necessaria per la diagnosi di LBD è:

Presenza di un **decadimento cognitivo** di entità sufficiente per interferire con le normali occupazioni lavorative o sociali. Particolarmente spiccati sono di solito i disturbi di attenzione, delle abilità frontali-sottocorticali e visuospatiali.

Due delle seguenti caratteristiche centrali della malattia sono indispensabili per la formulazione della diagnosi di LBD **probabile** ed una sola per quella di LBD **possibile**:

- a. Fluttuazioni della cognitivtà con importanti variazioni di attenzione e stato di coscienza
- b. Allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente strutturate e dettagliate.
- c. Caratteristiche motorie di parkinsonismo.

Le caratteristiche di **supporto** sono:

1. Cadute ripetute
2. Sincopi
3. Episodi transitori di perdita di coscienza
4. Esagerata sensibilità ai neurolettici (sviluppo di parkinsonismo con minime dosi)
5. Deliri strutturati
6. Allucinazioni non visive

La diagnosi LBD è **meno probabile** se vi è evidenza di:

- a. Malattia cerebrovascolare, testimoniata da segni neurologici focali o dimostrata con neuroimaging.
- b. Qualunque altra malattia somatica o cerebrale sufficiente per spiegare il quadro clinico. Ad es. un'encefalopatia metabolica.

Alla RM, l'atrofia ippocampale, tipica della malattia di Alzheimer, è meno evidente nella LBD. Al Dat Scan i gangli della base (testa del caudato e putamen) appaiono alterati.

James Parkinson (1817), nella descrizione della patologia a cui ha dato il nome, menzionava non solo disordini del movimento ma anche della sfera cognitiva. Nella Malattia di Parkinson, il deterioramento cognitivo, quando presente, è sempre **tardivo**. Si tratta di una demenza di tipo **sottocorticale** a differenza di quella dell'Alzheimer che è corticale da degenerazione del grigio temporale. La demenza sottocorticale della PD è caratterizzata da:

- Severa sindrome disesecutiva
- *Cued recall* normale (sindrome "pseudo-amnesica"); I pz. sono in grado di ripetere quanto gli viene detto.
- *Instrumental activities* normali (linguaggio, prassie e gnosie).

Esistono diversi elementi che consentono di differenziare una Malattia di Parkinson con demenza da una Demenza con corpi di Lewy diffusi.

Le caratteristiche a favore di una **malattia di Parkinson con demenza** sono:

1. Storia tipica di malattia di Parkinson con buona risposta alla levodopa;
2. Demenza che si manifesta dopo anni di malattia;
3. Demenza di tipo “sottocorticale” caratterizzata da:
 - severa sindrome disesecutiva;
 - cue recall normale (sindrome “pseudo-amnesica”);
 - instrumental activities normali (linguaggio, prassie e gnosie).

Le caratteristiche a favore di una **demenza con corpi di Lewy diffusi** sono:

1. Parkinsonismo atipico e scarsa responsività alla L-Dopa con ipersensibilità verso neurolettici che, anche a minime dosi, determinano una sindrome parkinsoniana (I neurolettici aggravano il quadro clinico anche nel pz. con PD ma in maniera meno drammatica);
2. Precoce comparsa dei disturbi cognitivi;
3. Precoci e ricorrenti allucinazioni visive;
4. Fluttuazione dei deficit cognitivi (“stato confusionale cronico”).

Nella categoria dei Parkinson Plus la **Malattia di Shy-Drager (SDD)** rientra a pieno titolo. È infatti caratterizzata da:

- Sindrome parkinsoniana
- Disturbi di tipo autonomico:
 - Ipotensione ortostatica
 - Impotenza erigendi
 - Secchezza delle fauci
 - Ritenzione urinaria
 - Anidrosi

Nella SDD, i disturbi disautonomici, sono predominanti anche rispetto alla stessa sindrome parkinsoniana.

Della **Malattia di Parkinson (PD)** esiste una forma sporadica ed una forma geneticamente determinata. Quest'ultima è legata a mutazioni del gene codificante per l'alfa-sinucleina, scoperto, nel '97, in una numerosa famiglia di Contursi, la “Contursi Kindred”.

L'incidenza della Malattia di Parkinson aumenta con l'età. Interessa lo 0.5-1% della popolazione tra i 65-69 anni e l'1-3% della popolazione over 80 anni. In Italia sono colpite 200000 persone; 1-4% intorno a 55 anni, 3-4% oltre i 75 anni. E' più comune tra i maschi che tra le femmine. In termini di incidenza, nell'ambito delle patologie neurodegenerative, viene immediatamente dopo la Malattia di Alzheimer.

Sotto il profilo neuropatologico, nella PD, si verifica una perdita, uno spopolamento delle cellule pigmentate [dopaminergiche] della substantia nigra [pars compacta] o di altri nuclei pigmentati con gliosi sostitutiva. Nelle cellule superstiti sono presenti inclusioni citoplasmatiche eosinofile (corpi di Lewy).

Normalmente, la **Dopamina**, dalla pars compacta della substantia nigra, **disinibisce** il talamo attraverso 2 vie:

- Eccitazione di quei neuroni dello striato che esprimono **recettori D1** e che, mediante GABA e sostanza P, inibiscono il pallido interno. Viene così spenta l'inibizione che il pallido interno esercita sul talamo. (**Via Diretta**).
- Inibizione di quei neuroni dello striato che esprimono **recettori D2** e che, mediante GABA ed encefalica, agiscono inibendo il pallido esterno. Quest'ultimo diventa pertanto libero di inibire il nucleo subtalamico di Luys, impedendogli di esercitare la sua influenza attivatoria sul pallido interno (**Via Indiretta**).

Nella PD, per il deficit striatale di dopamina, secondario alla degenerazione dei neuroni dopaminergici localizzati nella pars compacta della substantia nigra, prevale la conduzione attraverso la via indiretta con **incremento dell'inibizione talamica** da parte del pallido interno non

più inibito ad opera dello striato. Essendo esaltata l'inibizione talamica, si riducono i segnali che dal talamo giungono alla corteccia [con conseguente bradicinesia].

Ulteriori siti lesionali possibili nella PD sono:

Area tegmentoventrale (regione dopaminergica mediale e medioventrale);

Locus coeruleus;

Nucleo peduncolopontino;

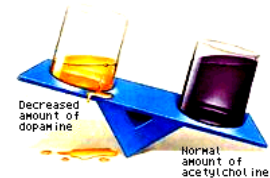
Rafe dorsale;

Nucleus basalis di Meynert;

L'interessamento di questi siti è responsabile della demenza sottocorticale ad insorgenza tardiva.

Nella PD, la riduzione della neurotrasmissione dopaminergica va a guadagno di altre vie, come quella colinergica e quella serotoninergica.

[L'innervazione colinergica eccitatoria prevale, così, su quella dopaminergica inibitoria, provocando progressivamente tremore a riposo, ipertonìa con rigidità, incapacità al movimento senza riduzione della forza muscolare (acinesia), instabilità posturale, disturbi della parola e della scrittura, turbe vegetative e spesso sintomi ansioso-depressivi].



Per la PD sono state proposte due *ipotesi etiologiche*:

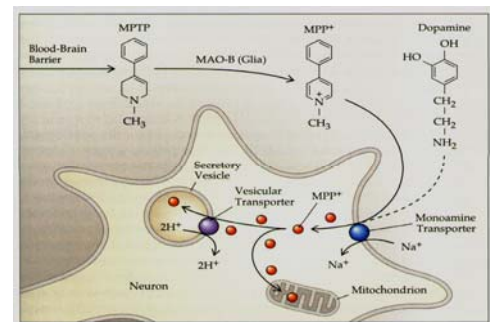
- **Tossico-metabolica**
- **Genetica**

Un modello sperimentale si fonda sulla **tossicità da MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina)**.

L'MPTP diventa tossico dopo ossidazione a **1-metil-4-fenilpiridina (MPP⁺)** da parte dell'enzima **monoamina ossidasi (MAO) B**. L'MPP⁺ compete con la dopamina per il **trasportatore delle monoamine** che ne consente l'ingresso all'interno dei neuroni. Nelle cellule neuronali, l'MPP⁺ segue due destini:

- Raggiunge i mitocondri, danneggiandoli.

- Viene trasportato all'interno di vescicole secretorie in scambio con protoni che, nel citoplasma, favoriscono la formazione di radicali liberi dell'ossigeno.



Il danno mitocondriale e lo stress ossidativo si amplificano a vicenda determinando morte cellulare. Questa è l'ipotesi etiopatogenetica più accreditata per le forme sporadiche. La **tossicità da MPTP** può esser legata non solo all'assunzione di un oppioide analgesico l'MPPP (1-metil 4-fenil 4-propionossipiperidina) contaminato con l'MPTP ma anche di sostanze apparentemente innocue che, per interazione con particolari genotipi, portano alla formazione dell'MPTP.

Elementi che supportano l'ipotesi del "**danno mitocondriale**" sono, a livello della Substantia Nigra, la ridotta attività del **Complesso I mitocondriale** e, a livello del muscolo, la ridotta attività dei **Complessi I, II e IV**.

Perché alcuni soggetti si ammalano di PD ed altri no? Perché esistono una **vulnerabilità individuale** ed una **suscettibilità genetica**.

Per quanto riguarda la **genetica** del Parkinson sono stati identificati **11 loci** per la **Parkina** da 1 a 10 e **5 geni**: il gene dell'alfa-sinucleina, il primo per cronologia ed importanza, l'UCH-L1, il gene PARKIN, il DJ-1, l'NR4A2.

Considerando l'età di esordio, la PD geneticamente determinata, viene distinta in una **forma ad esordio giovanile (YoungOnset PD)**, prima dei 40 anni, per la quale le evidenze genetiche sono oggi inoppugnabili ed in una **forma ad esordio tardivo (LateOnset PD)**, dopo i 50 anni, per la quale il legame genetico è ancora in questione.

Nella YO PD sono state riscontrate mutazioni su più cromosomi ed in un caso anche a carico del DNA mitocondriale.

- Circa la LO PD sono stati effettuati due studi maggiori:
 - Uno studio su gemelli completato nel 1999 non mostrava evidenze di un'influenza genetica.

– Uno studio più recente (2001) ha trovato 2 possibili geni responsabili per LO PD.

Nel 2003 è stato pubblicato uno studio che rivela non solo i geni implicati nelle due forme, ma anche la modalità di trasmissione:

- **Autosomica recessiva** per la YO PD (con l'allele mutato che si esprime fenotipicamente nella progenie solo in condizioni di omozigosi e quindi solo se ereditato da entrambi i genitori).

- **Autosomica dominante** per la LO PD (con l'allele mutato che si esprime fenotipicamente nella progenie anche condizioni di eterozigosi. Basta quindi, che venga ereditato da uno solo dei due genitori).

Il gene dell'alfa-sinucleina (PARK1) è localizzato nel braccio lungo del cromosoma 4 (4q21). Nella PD una mutazione puntiforme colpisce il codone 209 del gene e fa sì che esso non codifichi più, in posizione 53, per l'alanina bensì per la treonina con formazione di una proteina patologica. Ciò fu scoperto nel 1997 mediante studi condotti su di una famiglia di Contursi "Contursi Kindred" in cui erano presenti diverse patologie: PD, disturbi psichici, PD + disturbi psichici. Tali studi rivelarono che il gene mutato dell'alfa-sinucleina si trasmette secondo una modalità **autosomica dominante ad alta penetranza** producendo una PD con:

- Età media d'esordio dopo i 40 anni
- Decorso rapidamente progressivo
- Exitus in media dopo 9.2 anni
- Quadro clinico di tipo misto
- Buona responsività alla L-Dopa terapia
- Presenza di corpi di Lewy, contenenti l'alfa-sinucleina, in 2 casi sottoposti a riscontro autoptico.

Quali sono le funzioni fisiologiche dell'alfa-sinucleina? L'alfa-sinucleina è coinvolta nel deposito intracellulare di dopamina e sembra che interagisca specificamente con le membrane acide.

Ulteriori caratteristiche dell'alfa-sinucleina:

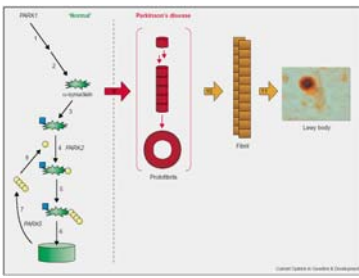
- ❖ Componente significativa dei corpi di Lewy trovati anche nei neuroni degeneranti di pazienti con MP sporadica
- ❖ Presente nei terminali pre-sinaptici cerebrali dove sembra coinvolta nella plasticità sinaptica e/o nella regolazione dell'interazione proteina-proteina
- ❖ Tende ad auto-aggregarsi e a formare filamenti simil-amiloide (le forme mutate più della normale); Pertanto è anch'essa responsabile di una proteinosi
- ❖ Induce apoptosi in cellule di neuroblastoma umano
- ❖ Interagisce con la sinfilina che ne modula l'aggregazione

Sebbene la PD e la Demenza con corpi di Lewy (LBD) condividano lo stesso aspetto anatomo-patologico rappresentato dall'aggregazione di neurofilamenti e di alfa-sinucleina con formazione di corpi di Lewy, sul piano clinico le due patologie si manifestano in maniera differente. Inoltre, mentre la PD può complicarsi con demenza, non vi è una LBD che si complica con una PD. La LBD può piuttosto complicarsi con un'altra demenza, ad es. la malattia di Alzheimer.

Intervengono, presumibilmente, oltre a fattori genetici, anche fattori epigenetici che condizionano lo sviluppo neuropatologico.

Un altro gene coinvolto è quello della Parkina, localizzato nel cromosoma 6q25.2-27, dotato di 12 esoni e codificante per una proteina di 465 aa. La sua mutazione è responsabile di una PD a trasmissione autosomica recessiva e, quindi, ad esordio giovanile. Mancano i corpi di Lewy. La mutazione genica determina alterazione della proteina legante l'ubiquitina E3. La SPECT mostra un'alterazione a livello dei gangli della base.

Un ulteriore gene implicato è il Park5 anche noto come UCH-L1, localizzato nel braccio corto del cromosoma 4 in posizione 14-15.1 e dotato di 9 esoni. Il gene UCH-L1 codifica per un'idrolasi che agisce a livello della porzione C-terminale dell'ubiquitina e che risulta abbondante nel cervello. La sua mutazione si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta, producendo un quadro clinico caratterizzato da una PD tipica con tremore a riposo all'età di 51 a., progressione fino a rigidità, bradicinesia, instabilità posturale, buona risposta alla L-DOPA.



Secondo questo modello l'alfa-sinucleina (o Parkina 1) si legherebbe alla Parkina 2 ed alla Parkina 5, portando alla formazione di **Protofibrille** che, dopo trasformazione in **Fibrille**, tenderebbero ad accumularsi nei Corpi di Lewy.

Possiamo concludere affermando che più geni sono probabilmente imputati nella malattia del Parkinson. Tuttavia, molte mutazioni coinvolte nell'esordio della PD sono probabilmente il risultato della combinazione di uno o più fattori ambientali. Di conseguenza, i fattori

ambientali sono ancora probabilmente estremamente importanti visto che ci troviamo di fronte ad una patologia soprattutto sporadica. Quindi, l'identificazione delle mutazioni e dei geni implicati ci hanno consentito di fare maggior luce sui meccanismi di malattia.

La **malattia di Parkinson sporadica** potrebbe essere il risultato di una mutazione a carico di un gene (identico o simile a quello responsabile delle forme familiari) che agirebbe con una più bassa penetranza per l'azione di un altro gene modulatore o di un agente protettivo ambientale e che codificherebbe per un peptide tossico, simil-MPTP, in grado di competere con la dopamina per il trasportatore delle monoamine, perché si trova in forma ossidata.

Terapia

Benché non sia nota alcuna terapia in grado di arrestare o far regredire la degenerazione neuronale che sta alla base della PD, esistono metodi che garantiscono un considerevole sollievo **sintomatico**.

Il trattamento può essere **medico** o **chirurgico** anche se ci si affida principalmente ai farmaci ed in particolare alla L-Dopa (L-diidrossifenilalanina), precursore della dopamina.

La base teorica per l'impiego della L-dopa, si fonda su di una serie di osservazioni fatte nei pz. con PD:

- A livello striatale vi è un deficit di dopamina.
- Le cellule nigrali rimanenti sono in grado di produrre dopamina captando il suo precursore, l'L-dopa.
- I neuroni dello striato, bersaglio delle proiezioni nigrali, non sono depleti e rimangono recettivi a qualunque quantità di dopamina rilasciata dalle cellule nigrali.

Con il tempo, tuttavia, il rimanente numero di neuroni nigrali che convertono l'L-dopa in dopamina, diventa inadeguato e la sensibilità alla dopamina dei neuroni bersaglio striatali si fa eccessiva, probabilmente per un fenomeno di ipersensibilità da denervazione. Ciò determina:

- Riduzione della risposta all'L-dopa.
- Comparsa di movimenti paradossali ed esagerati (discinesia) dopo ogni somministrazione.

L'L-dopa viene associata ad un **inibitore della decarbossilasi** (carbidopa o benserazide) che riduce la decarbossilazione dell'L-dopa a dopamina nei tessuti periferici, ma non nel SNC in cui è incapace di penetrare. Ciò permette ad una quantità maggiore di L-dopa di raggiungere i neuroni nigrali e, allo stesso tempo, diminuisce gli effetti collaterali periferici di L-dopa e dopamina (nausea, ipotensione, ecc...).

Una nuova categoria di **inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT)**, tra cui il tolcapone, estende l'emivita plasmatica e la durata d'azione della L-dopa evitandone la degradazione (al contrario della carbidopa che ne aumenta la biodisponibilità).

Gli **agonisti dopaminergici** [bromocriptina, pergolide, lisuride (derivati sintetici dell'ergot) pramipexolo, ropinirolo (non sono derivati dell'ergot)] agiscono stimolando i recettori D2 della dopamina localizzati sui neuroni striatali **bypassando**, in questo modo, i neuroni nigrali. Sono utili come supplemento alla L-dopa e necessari quando lo spopolamento della pars compacta della substantia nigra è tale da comportare l'assenza dei neuroni presinaptici deputati alla conversione dell'L-dopa in dopamina. In questa fase, pertanto, l'uso dell'L-dopa è praticamente inutile.

Ulteriori farmaci sono:

Anticolinergici, utili per ridurre l'incremento relativo dell'attività colinergica, principale responsabile del tremore a riposo.

Inibitori delle MAO, che agiscono ostacolando la conversione dell'MPTP in MPP+ capace di competere con la dopamina per il trasportatore delle monoamine penetrando nelle cellule nervose di cui induce morte.

La **Terapia medica** della PD si basa, quindi, su:

- **L-DOPA +inibitori decarbossilasi** (carbidopa/ benserazide)
- **Inibitori COMT**
 - Entacapone
 - Tolcapone
- **Agonisti dopaminergici**
 - Bromocriptina
 - Pergolide
 - Cabergolina
 - Pramipexolo
 - Ropinirolo
- **Anticolinergici:**
 - Biperidene
 - Prociclidina
 - Metixene
- **Amantadina**
- **Inibitori delle MAO**
 - Selegilina

Corea di Huntington

È una malattia caratterizzata dalla presenza di una peculiare alterazione genetica che consiste nella **ripetizione di trinucleotidi** in maniera anomala. Questa ripetizione, riscontrabile in tutti i geni dei soggetti sani è assolutamente fisiologica fino a quando non supera una certa **soglia** numerica. Nel momento in cui viene superata questa soglia, compare la malattia. La Corea di Huntington è il capostipite delle nove patologie legate alla ripetizione della **tripletta CAG** [che codifica per la glutamina]. Si tratta di malattie a trasmissione **autosomica dominante** che comprendono, oltre alla Corea di Huntington, la **Degenerazione dentato-rubro-pallido-luisiana**, un gruppo di **Atassie spinocerebellari**, l'**Atrofia muscolare bulbo-spinale** o **sindrome di Kennedy** (l'unica del gruppo ad essere, nella maggior parte dei casi, **X-linked**). La soglia oltre la quale la ripetizione della tripletta diventa patologica varia da gene a gene. Ulteriori patologie da triplette sono la **Distrofia miotonica**, dovuta alla ripetizione della **tripletta CTG** e l'**Atassia di Friedreich**, dovuta all'espansione della **tripletta GAA**.

Se l'espansione della tripletta si verifica in una regione **codificante** del gene, come nella Corea di Huntington, la proteina tradotta **guadagnerà**, per l'acquisizione di sequenze poliaminoacidiche (nel caso specifico poliglutaminiche), di cui è priva in condizioni fisiologiche, **una funzione tossica** che consiste nella formazione di aggregati intracellulari. Si è pertanto nell'ambito delle **proteinosi**. L'espansione di triplette nucleotidiche conduce anche ad una **perdita di funzione** della proteina codificata dal gene interessato. Quindi, **guadagno e perdita della funzione proteica** sono i due meccanismi chiave che, nelle malattie da triplette, determinano patologia.

La ripetizione della tripletta può avvenire nella porzione **esonica**, tradotta o in quella **intronica**, non tradotta del gene. Le malattie da tripletta CAG sono tutte caratterizzate dall'espansione del trinucleotide nella porzione **esonica** del gene, tanto che esse prendono anche il nome di **malattie da poliglutamine** per le sequenze poliaminoacidiche legate all'espressione delle triplette ripetute. In tutte le altre malattie da ripetizione di triplette non CAG, l'espansione interessa la porzione **intronica** del gene.

Nella Corea di Huntington si ha malattia quando il numero delle ripetizioni è **superiore a 36**. In tale circostanza la proteina assume una la conformazione spaziale anomala che la rende da parte della cellula. La proteina quindi precipita causando morte cellulare.

Maggiore è il numero di ripetizioni, più precoce è l'età d'esordio, a testimonianza della correlazione genotipo-fenotipo.

La **degenerazione dei neuroni GABAergici dello striato** (nucleo caudato e putamen) è la stigmata neuropatologica della malattia di Huntington.

Della Corea di Huntington esistono una **forma classica** ed una **forma giovanile (variante di Westphal)**. La prevalenza della forma classica è di 4-10/100000, quella della forma giovanile è di 0,5-1/100000. La trasmissione è autosomica dominante per entrambe. L'esordio della forma classica è tra 35 e 40 anni, quello della forma giovanile inferiore a 15 anni. Il quadro clinico di entrambe comprende segni iniziali e segni tardivi. I segni iniziali, nella forma classica, sono rappresentati da disturbi della personalità e corea, nella forma giovanile, invece, anche se tra i segni iniziali rientrano i disturbi della personalità, lo stesso non vale per la corea che è assente. Questo è un aspetto peculiare perché ci troviamo in presenza della stessa mutazione. Al posto della corea vi sono rigidità e distonia. I segni tardivi della forma classica comprendono: demenza progressiva, disartria, anomalie dei movimenti oculari, coreoatetosi, distonia, rigidità. Quindi nei pz. con la forma classica rigidità e distonia sono segni che compaiono tardivamente. I segni tardivi della forma giovanile includono: demenza progressiva, disartria, anomalie dei movimenti oculari, tremore, atassia, epilessia, corea (è molto rara), rigidità. Nell'80% dei casi la variante di Westphal è trasmessa dal padre probabilmente per variazione dei livelli di metilazione del DNA o per altre modificazioni epigenetiche. La forma giovanile si caratterizza per il fatto che ha un quadro clinico completamente differente. Ciò può esser dovuto ad una perdita di funzione dell'huntingtina che, in condizioni fisiologiche, interagisce con una quantità enorme di proteine, a livello del nucleo, del citoplasma e della membrana, assumendo una rilevanza straordinaria. Le molteplici funzioni dell'huntingtina sono ubiquitarie anche se la malattia di Huntington coinvolge inizialmente in maniera selettiva i neuroni gabaergici dello striato .

La malattia di Huntington costituisce l'antifaccia della malattia di Parkinson tanto è vero che si usano dei dopamino-antagonisti per ridurre i movimenti involontari di questi pazienti.

Luigi Aronne



