

A. ALBANESE, A. SOLIDA

DISTURBI DEL MOVIMENTO

Estratto da
TRATTATO DI MEDICINA INTERNA

Fondato da
PAOLO LARIZZA

Volume X
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO
di **GIORGIO MACCHI**

II Edizione a cura di
DIEGO MINCIACCHI e GUIDO GAINOTTI

PICCIN NUOVA LIBRARIA
PADOVA © 2006

DISTURBI DEL MOVIMENTO

(A. ALBANESE, A. SOLIDA)

SINDROMI PARKINSONIANE

Si pone diagnosi di sindrome parkinsoniana in presenza dell'associazione di bradicinesia e di almeno uno dei seguenti segni clinici: rigidità, tremore a riposo (con frequenza di 4-6 Hz) e instabilità posturale (non correlata ad una disfunzione vestibolare, oculare, cerebellare o propriocettiva). Le sindromi parkinsoniane comprendono forme degenerative primarie, a ricorrenza sia sporadica che familiare, e forme secondarie o sintomatiche (Tab. I). L'identificazione semeiologica di una sindrome parkinsoniana non pone particolari difficoltà, ma la diagnosi delle forme specifiche è tutt'altro che agevole, poiché, fatta eccezione per le forme secondarie o sintomatiche, non esistono marcatori biologici da utilizzare per la diagnosi. Di norma, nella maggior parte dei casi si può porre la diagnosi di certezza soltanto su base anatomopatologica (Fig. I). Circa il 75% dei pazienti con sindromi parkinsoniane presenta il quadro clinico tipico della malattia di Parkinson. Di norma, tali pazienti rispondono positivamente alle terapie dopaminergiche e ricevono spesso una diagnosi di malattia di Parkinson. In una percentuale non superiore al 75% di tali pazienti la diagnosi clinica è confermata dal reperto autoptico. Nel restante 25% la diagnosi autoptica indica una diversa sindrome parkinsoniana; si tratta frequentemente di atrofia

multisistemica, di paralisi sopranucleare progressiva o di una malattia dei corpi di Lewy, più raramente di un'altra sindrome parkinsoniana.

Tab. I. Classificazione delle sindromi parkinsoniane

Forme degenerative (sporadiche e familiari) • Malattia di Parkinson "idiopatica" • Malattia di Parkinson monogeniche (Tabella VII) • Parkinsonismi plus – Degenerazione corticobasale – Emiatrofia/emiparkinsonismo – Malattia di Alzheimer – Malattia dei corpi di Lewy – Atrofia multisistemica – Parkinsonismo/demenza/SLA complesso di Guam – Paralisi sopranucleare progressiva	
Forme eredodegenerative – Atassie cerebellari a trasmissione AD – Malattia di Hallervorden-Spatz – Malattia di Huntington – Malattie mitocondriali – Neuroacantocitosi – Malattia di Wilson	
Forme sintomatiche • Farmaci (fenotiazine, butirrofenoni, metoclopramide, reserpina, α-metildopa) • Malattie infettive (postencefalitico, sifilide) • Malattie metaboliche (degenerazione epatocerebrale, ipossia, disfunzione paratiroidica) • Lesioni strutturali del SNC (tumori cerebrali, idrocefalo, trauma) • Tossine (monossido di carbonio, cianidi, manganese, MPTP) • Disturbi cerebrovascolari	

MALATTIA DI PARKINSON

L'età di esordio della malattia di Parkinson è più frequente nel corso del sesto decennio di vita,

ma può essere molto più precoce. Si ritiene che le forme tipiche compaiano comunque dopo i 21

ABBREVIAZIONI

AMS: atrofia multisistemica
 DCB: degenerazione corticobasale
 DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edizione
 EA: atassia episodica

NST: nucleo subtalamico
 DRPLA: degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana
 PSP: paralisi sopranucleare progressiva
 SCA: atassia spinocerebellare.

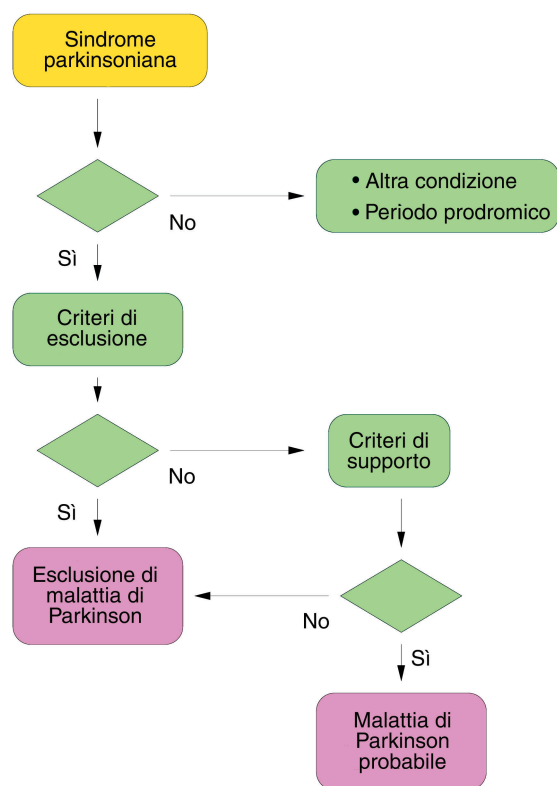


Fig. 1: Schema diagnostico. I criteri diagnostici per la malattia di Parkinson sono esclusivamente clinici e conducono ad una diagnosi di probabilità di malattia, poiché la certezza diagnostica può essere ottenuta soltanto mediante l'esame autoptico. L'approccio è graduale. In primo luogo si pone diagnosi di una sindrome parkinsoniana e si cercherà poi se tra i segni clinici ve ne siano d'incompatibili con la diagnosi di malattia di Parkinson. Nel caso in cui non si riscontrino atipie si cercano criteri di supporto per confermare la diagnosi di malattia di Parkinson tipica (cioè probabile). La diagnosi di certezza può essere fornita solo dall'esame autoptico.

anni. Il 5% dei casi esordisce prima dei 40 anni. A causa dell'invecchiamento della popolazione la prevalenza è destinata ad aumentare, così come in altre malattie neurologiche degenerative.

Quadro clinico

In vita la diagnosi di malattia di Parkinson può essere formulata solo su base clinica, poiché non esistono marcatori biologici o strumentali specifici. In assenza di una conferma autoptica, quindi, la diagnosi clinica è di probabilità. Per porre diagnosi clinica è comunque opportuno seguire un iter preciso. In primo luogo, occorre porre diagnosi di sindrome parkinsoniana (Tab. II); poi è necessario escludere la presenza di elementi clinici atipici, incompatibili con la diagnosi di malattia di Parkinson

Tab. II. Criteri diagnostici delle sindromi parkinsoniane

Presenza di bradicinesia associata a almeno uno dei seguenti segni:

- Rigidità
- Tremore a riposo (4-6 Hz)
- Instabilità posturale (in assenza di disturbi visivi, cerebellari o propriocettivi)

Tab. III. Criteri di esclusione delle malattie di Parkinson

- Assenza di risposta alla levodopa ad alte dosi
- Segni cerebellari
- Disfunzione precoce del sistema nervoso vegetativo
- Demenza con esordio precoce
- Segno di Babinski
- Paralisi sopranucleare dello sguardo
- Crisi oculogire (nel caso in cui siano presenti, bisogna considerare la possibilità di una somministrazione di neurolettici o una encefalite)
- Trattamento (pregresso o in corso) con neurolettici
- Antecedenti di trauma cerebrale contusivo
- Antecedenti di encefalite
- Neoplasia cerebrale o idrocefalo comunicante
- Antecedenti di esposizione a MPTP (o altri tossici parkinsonizzanti)
- Progressione della sintomatologia parkinsoniana a scalini, con antecedenti di ictus

(Tab. III) o indicativi di possibili alternative diagnostiche (Tab. IV). Infine, la presenza di segni clinici tipici suffraga la diagnosi di malattia di Parkinson (Tab. V).

Nonostante l'applicazione rigorosa di tali criteri, il grado di accuratezza diagnostica clinica non supera l'80%. L'atrofia multisistemica, la paralisi sopranucleare progressiva, la malattia da corpi di Lewy diffusi o, più raramente, altre sindromi parkinsoniane costituiscono cause importanti di errore diagnostico. È molto importante seguire nel tempo l'evoluzione clinica dei pazienti parkinsoniani per confermarne la diagnosi. Una lunga durata di malattia senza la comparsa di segni atipici rappresenta il migliore criterio di conferma della diagnosi, poiché i segni atipici possono divenire evidenti anche a distanza di anni dall'esordio della sindrome parkinsoniana. Il tasso di errore diagnostico si riduce considerevolmente nel corso di verifiche cliniche successive e, dopo cinque anni dall'esordio, un neurologo esperto generalmente formula una diagnosi clinica corretta.

Tab. IV. Indicatori clinici di atipia per una sindrome parkinsoniana

<i>Indicatori</i>	<i>Alternative diagnostiche</i>
Instabilità posturale precoce (durante il primo anno di malattia)	PSP, AMS
Progressione rapida dei segni clinici (stadio III di Hoehn-Yahr già nei primi 3 anni di malattia)	PSP, AMS, DCB
Assenza di discinesie indotte dalla levodopa o presenza di discinesie atipiche	
Estremità fredde e mazzette con compromissione del ritorno venoso	AMS
Fenomeno di Raynaud	AMS
Disartria o disfagia gravi	PSP, AMS
Stridor laringeo o altri disturbi dell'inspirazione	AMS
Riso o pianto pseudobulbare	AMS, PSP
Anterocollo sproporzionato, deviazioni del tronco o distonia	AMS

Tab. V. Aspetti semeiologici utili per confermare la diagnosi clinica di malattia di Parkinson

Per porre la diagnosi di malattia di Parkinson sono necessari almeno tre dei seguenti criteri:

- Esordio unilaterale
- Tremore a riposo con aspetto "a contar monete" agli arti superiori o tremore della mandibola senza tremore del capo
- Evoluzione progressiva
- Persistente asimmetria dei segni clinici
- Risposta eccellente alla levodopa (miglioramento sintomatico del 70-100%)
- Presenza di discinesie indotte da levodopa
- Durata adeguata (ad esempio, almeno 10 anni di malattia)

Le manifestazioni iniziali della malattia sono insidiose e raramente orientano verso la diagnosi corretta: si tratta di crampi, mialgie, astenia, affaticabilità, depressione, sensazione di tremore interno. La progressione del quadro clinico permette, poi, di individuare i segni cardinali della sindrome parkinsoniana. La presentazione asimmetrica dei segni clinici e una buona risposta alla levodopa sono segni tipici, ma non patognomonici, della malattia di Parkinson e possono essere presenti anche in altre sindromi parkinsoniane.

Il tremore a riposo è tra i segni cardinali della malattia, ma manca nel 25% dei casi. Come tutti i sintomi parkinsoniani, il tremore è nettamente influenzato dallo stato emotivo e dalla fatica. Interessa più spesso le mani e genera una oscillazione caratteristica (di 3-6 Hz) di adduzione-abduzione del pollice e di flessione-estensione delle altre dita,

descritto come "contar monete". Sono frequentemente interessati anche il polso, con movimenti di flessione-estensione o di pronosupinazione, ed il piede. Il tremore parkinsoniano può interessare anche il mento, la lingua e la muscolatura peribuccale; al contrario del tremore essenziale, di norma non interessa il capo. Nella malattia di Parkinson è generalmente presente anche un tremore posturale a carico degli arti superiori.

Il tremore si associa al segno della "ruota dentata", espressione dell'interruzione ritmica del tono muscolare di un arto durante una estensione o flessione passiva. La ruota dentata è presente anche nel tremore essenziale e non costituisce un segno clinico patognomonico della malattia di Parkinson.

Pressoché tutti i pazienti con malattia di Parkinson presentano una risposta clinica eccellente alla somministrazione di levodopa; pertanto, l'assenza di un miglioramento motorio adeguato è un criterio di esclusione diagnostica.

Gli altri segni clinici delle sindromi parkinsoniane (acinesia, bradicinesia, instabilità posturale, ecc.) non assumono aspetti semeiologici particolari nella malattia di Parkinson, per cui risultano di scarso aiuto nella diagnosi differenziale.

L'acinesia è il sintomo più invalidante delle sindromi parkinsoniane. È caratterizzata da un impoverimento generale della motricità, con riduzione della motilità automatica, semplificazione del movimento volontario e difficoltà ad iniziare ed eseguire i movimenti, soprattutto in assenza di precisi riferimenti di pianificazione visuospaziale. Anche la perdita dei movimenti automatici associati, quali il pendolamento delle braccia nel corso della deambulazione, la diminuzione dell'espressività facciale e l'impoverimento delle sequenze motorie più complesse fanno parte degli aspetti semeiologici. All'acinesia si associa la bradicinesia, un termine che indica il rallentamento motorio caratteristico delle sindromi parkinsoniane. È possibile talora osservare delle rapide risoluzioni dell'acinesia, quando, ad esempio, il paziente si muova rapidamente in occasione di un forte stress emotivo, e per un breve periodo di tempo possa camminare, correre, o eseguire movimenti con scioltezza (cinesia paradossale).

L'acinesia si manifesta anche con ipofonia, ridotta mimica facciale fino alla completa fissità (amimia), rallentamento delle saccadi, eccesso di

salivazione e disfagia (acinesia della deglutizione). Sono segni tipici della malattia anche la riduzione della frequenza di ammiccamento, e l'inesauribilità del riflesso glabellare (segno di Myerson).

Nella malattia di Parkinson l'alterazione dei riflessi posturali, con instabilità e tendenza alle cadute, è di norma osservata nelle fasi avanzate. Le forme con instabilità posturale precoce o predominante, sono da considerare atipiche e più spesso indicative di una paralisi sopranucleare progressiva.

La postura del paziente parkinsoniano è caratterizzata da una flessione del tronco (camptocormia), la presenza di un anterocollo sproporzionato (eccessivo, cioè, in rapporto al grado di flessione della restante parte della muscolatura assiale) o la presenza di un retrocollo (isolato o associato a flessione del tronco) sono due segni atipici, generalmente indicativi di atrofia multisistemica il primo, o di paralisi sopranucleare progressiva il secondo.

La deambulazione diviene lenta, con passi piccoli e striscianti, vi è una perdita dei movimenti automatici associati. Tali fenomeni risultano dalla combinazione variabile di rigidità, acinesia e instabilità posturale. La deambulazione è caratterizzata da un accorciamento dei passi e da festinazione. Questa consiste nell'accelerazione progressiva dei passi, come se il paziente inseguisse il proprio centro di gravità. Lo stesso fenomeno di accelerazione e accorciamento delle parole si manifesta nel parlare. Nella deambulazione è possibile osservare "freezing", cioè il blocco improvviso dei piedi che restano incollati sul terreno (per esempio quando si chiede al paziente di cambiare direzione improvvisamente). È possibile osservare anche "freezing" della parola, che suona come una specie di balbuzie. In alcune sindromi parkinsoniane atipiche è presente un "freezing" della marcia senza altri segni parkinsoniani, talora associato a deterioramento intellettivo o a segni pseudobulbari. Queste forme, denominate "parkinsonismi della metà inferiore del corpo", sono in genere secondarie a lesioni multi-infartuali corticali e sottocorticali.

Le alterazioni della motilità oculare consistono in un rallentamento delle saccadi, più accentuato nella direzione del lato più colpito, abbinato ad una utilizzazione compensativa dei movimenti di inseguimento lento. Nei soggetti anziani si osserva comunemente una limitazione della convergenza oculare e dello sguardo verso l'alto, che

non sono specifiche. L'osservazione di una oftalmoparesi sopranucleare, in particolare se la limitazione dello sguardo verso il basso è predominante, deve orientare verso una diagnosi di paralisi sopranucleare progressiva.

Alcuni pazienti con malattia di Parkinson presentano un certo grado di disautonomia; si tratta spesso di una ipotensione ortostatica, talora associata a disturbi gastroenterici. Questa disautonomia è meno grave di quella associata alla atrofia multisistemica. In questa ultima malattia, la disautonomia spesso precede la comparsa dei segni parkinsoniani. Nella malattia di Parkinson sono di norma presenti disturbi gastrointestinali, caratterizzati da stipsi. Questi derivano sia dalla degenerazione del plesso mioenterico, che dall'effetto dei farmaci. Può anche associarsi una sindrome del puborettale, una distonia focale che impedisce la normale defecazione. I sintomi urinari consistono in urgenza, spesso associata ad una lieve incontinenza e sono di norma aggravati dalla terapia dopaminergica. L'ipotensione ortostatica può essere causata o aggravata dalla terapia dopaminergica.

I fattori che influenzano la progressione della malattia di Parkinson sono sconosciuti. La velocità di progressione è molto variabile ed è impossibile da prevedere in anticipo. Di norma, le forme a prevalenza tremorigena o con esordio giovanile sono contraddistinte da un decorso più lento. Con la progressione della malattia tendono a manifestarsi o ad assumere maggior rilevanza l'instabilità posturale, la tendenza alle cadute, il "freezing" e la disfunzione autonoma, ma soprattutto fanno la loro comparsa le fluttuazioni motorie, che interessano la quasi totalità dei pazienti parkinsoniani entro 5 anni dall'inizio del trattamento.

Le fluttuazioni motorie consistono nella perdita di capacità di movimento regolari e prevedibili nell'arco della giornata, con l'alternanza di condizioni di buona motilità (stato *on*) e di blocchi (stato *off*). La prima fluttuazione è generalmente lo scadimento di fine dose. Questo è dovuto ad una durata ridotta dell'effetto di una singola dose di farmaco e si manifesta con la ricomparsa dei segni parkinsoniani tra una assunzione e l'altra. In questo stadio della malattia è frequente che le fasi *on* si associno a discinesie coreiche o distoniche (discinesie di picco dose). In seguito, posso-

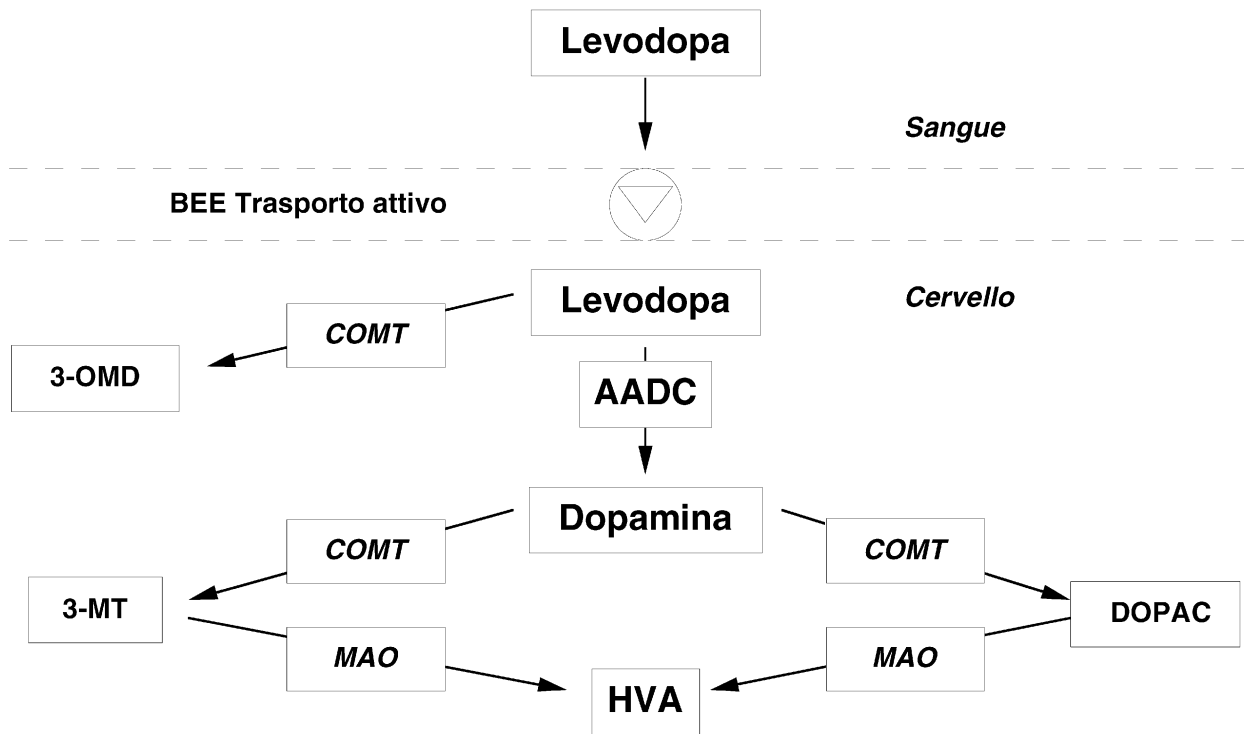


Fig. 2: Il metabolismo della levodopa porta alla sintesi di dopamina nel sistema nervoso. La levodopa attraversa la barriera emato-encefalica (BEE) ed è trasformata in dopamina. Questa, a sua volta, è poi degradata ad acido omovanillico (HVA) attraverso l'azione delle COMT e delle MAO.

no comparire discinesie di inizio e di fine dose (discinesie difasiche). In condizioni *off* è possibile osservare spasmi distonici (talora dolorosi) degli arti inferiori. In seguito, le fluttuazioni possono divenire imprevedibili e irregolari, indipendenti dalla assunzione dei farmaci. Le discinesie possono comparire sia in condizioni *on*, e si presentano allora come corea o distonia osservabili in condizioni di buona mobilità, che in condizioni *off*, quando si manifestano comunemente come una distonia associata ai periodi di blocco. Una tipica distonia *off* è il crampo mattutino del piede, che spesso è molto doloroso.

I blocchi (perdita dell'effetto terapeutico) e le discinesie possono combinarsi in modo variabile, ma hanno una diversa fisiopatologia. Le discinesie sono causate da variazioni di affinità dei ricettori glutamatergici presenti sui neuroni striatali spinosi di medie dimensioni, indotta dalla stimolazione intermittente dei recettori prodotta dalla terapia cronica con levodopa, un farmaco ad emivita breve. I blocchi invece sono causati dalla perdita progressiva delle terminazioni dopaminergiche striatali, che metabolizzano la levodopa

in dopamina. La produzione di dopamina a partire da levodopa esogena viene presa in carico dalla glia, che possiede le necessarie capacità metaboliche, ma non regola il metabolismo in rapporto alle esigenze di funzionamento del sistema nigrostriatale. La trasformazione di levodopa in dopamina dipende allora in modo passivo dai tassi plasmatici di levodopa, che sono molto variabili a causa della breve emivita del farmaco (Fig. 2).

Esami strumentali

Gli esami neuroradiologici (TC e RM dell'encefalo) servono ad escludere talune sindromi parkinsoniane secondarie. La RM permette in taluni casi di confermare la diagnosi di atrofia multisistemica. Le neuroimmagini funzionali (PET e SPECT) possono integrare i precedenti per una migliore definizione diagnostica della malattia, ma non sono utilizzati nella diagnostica comune (Fig. 3). Nella Tabella VI vengono riportati i principali risultati ottenuti con queste tecniche nelle differenti sindromi parkinsoniane.

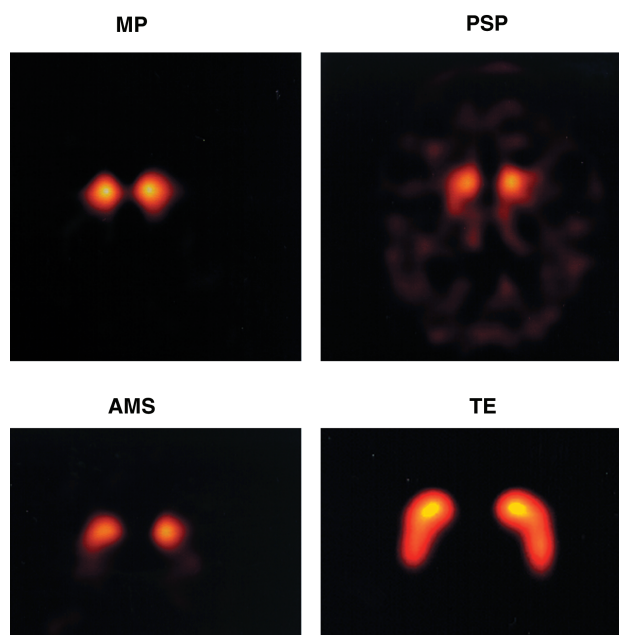


Fig. 3: Lo studio PET o SPECT con il trasportatore della dopamina permette di evidenziare i terminali nigrostriatali nel corpo striato. L'esame consente di distinguere la malattia di Parkinson (MP) dal tremore essenziale (TE, in cui non vi è danno dopaminergico), ma non da altre sindromi parkinsoniane, quali la malattia di Steele-Richardson-Olszewski (PSP) o l'atrofia multisistemica (AMS).

Anatomia patologica

La malattia di Parkinson è caratterizzata dalla degenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici della parte compatta della sostanza nera, a cui si associa la degenerazione di taluni nuclei aminergici del tronco encefalico (sia catecolaminergici che serotoninergici), del nucleo basale di Meynert (colinergico), dei neuroni ipotalamici e di taluni piccoli neuroni localizzati nella corteccia entorinale e nel giro cingolare. È stata inoltre osservata degenerazione neuronale nel bulbo olfattivo, nei gangli simpatici e nei neuroni parasimpatici.

La perdita dei neuroni dopaminergici della sostanza nera non è omogenea nella parte compatta. La perdita neuronale predomina a livello dello strato ventrolaterale, seguito dal terzo ventrale mediale e infine dal terzo dorsale. Questo schema di degenerazione nigrostriatale è specifico della malattia di Parkinson e differisce nettamente rispetto a quanto osservato nell'invecchiamento naturale e in altre sindromi parkinsoniane (ad esempio nell'atrofia multisistemica). L'entità della perdita neuronale nella parte compatta della sostanza nera è in correlazione diretta con la gravità dell'acinesia controlaterale.

La degenerazione nigrostriatale comporta una perdita di dopamina striatale, principalmente a carico delle porzioni dorsale e intermedia del putamen. La deplezione dopaminergica è direttamente o indirettamente responsabile della maggior parte dei sintomi tipici della malattia, dell'acinesia, della rigidità e del tremore. Il correlato clinico della degenerazione di altri sistemi neuronali è meno chiaro: la degenerazione dei neuroni dopaminergici incerto-ipotalamici produce alterazioni della termoregolazione, la degenerazione del bulbo olfattivo è verosimilmente il substrato anatomico dell'anosmia, frequentemente descritta in questi pazienti, la degenerazione dei neuroni dopaminergici diencefalo-spinali è probabilmente responsabile dei disturbi dell'andatura. È d'altra parte evidente che altri sintomi non sono correlati ad una disfunzione dopaminergica; ad esempio il "freezing" deriva forse da una disfunzione del nucleo peduncolopontino, che è colinergico. Una caratteristica neuropatologica della malattia è la presenza di inclusi ialini eosinofili, i corpi di Lewy, localizzati nei neuroni in via di degenerazione. I corpi di Lewy sono presenti sia a livello corticale che sottocorticale e rappresentano accumuli di neurofilamenti. L'origine ed il ruolo di questi inclusi nella patogenesi della malattia di Parkinson sono poco conosciuti. La loro presenza è caratteristica osservata nella tipica malattia di Parkinson idiopatica. La scoperta delle sindromi parkinsoniane monogeniche ha permesso di osservare che la alfa-sinucleina è un costituente dei corpi di Lewy. Questi inclusi non sono osservati in sindromi parkinsoniane monogeniche (Park-2 e Park-3). I corpi di Lewy sono presenti anche in altre malattie degenerative e nel 10% dei soggetti normali con età superiore a 60 anni. Quest'ultimo dato è considerato un possibile indice di condizione presintomatica di malattia di Parkinson.

Fisiopatologia

La maggior parte dei sintomi della malattia di Parkinson deriva dalla degenerazione dei neuroni nigrostriatali. Sulla base di evidenze sperimentali e cliniche è stato proposto un modello fisiopatologico dei gangli della base, che permette di spiegare gran parte della fenomenologia di questa malattia.

I gangli della base si interpongono tra la corteccia cerebrale e il talamo e costituiscono una serie

Tab. VI. Indicazioni delle neuroimmagini funzionali nelle sindromi parkinsoniane

<i>Area di studio</i>	<i>Tecnica</i>	<i>Malattia di Parkinson</i>	<i>Altre sindromi parkinsoniane</i>
Neuroni dopaminergici nigrostriatali	PET con fluoro-dopa; SPECT con ¹²³ Ib-CIT	La captazione del tracciante è marcatamente ridotta nello striato, più a livello del putamen che a livello del nucleo caudato	AMS: la captazione del tracciante a livello del putamen è ridotta rispetto alla captazione a livello del nucleo caudato PSP o DCB: la riduzione della captazione è equivalente nel nucleo caudato e nel putamen La captazione è normale nella distonia sensibile alla levodopa
Recettori dopaminergici (D2)	PET con ¹¹ C-raclopride, ¹¹ C-metilsiperone, SPECT con ¹²³ I iodo-benzamide	La captazione è aumentata a livello del putamen nei pazienti senza terapia; la terapia normalizza l'esame. La captazione può essere ridotta nelle fasi avanzate della malattia	La captazione è diminuita nelle malattie caratterizzate da perdita dei recettori dopaminergici localizzati sui neuroni striatali
Recettori oppiacei striatali	PET con ¹¹ C diprenorfina	La captazione è normale; è diminuita nei pazienti con discinesie	La captazione è diminuita nella PSP e nella AMS
Metabolismo cerebrale	PET con ¹¹ C fluoro-deossiglucosio	Metabolismo regionale normale	Metabolismo diminuito nelle aree di degenerazione

di circuiti paralleli, funzionalmente segregati, che integrano funzioni motorie e cognitivo-comportamentali. Le connessioni dei gangli della base sono caratterizzate da un ampio ventaglio di afferenze, che giunge da tutta la corteccia cerebrale e da un ristretto territorio di proiezione: la corteccia motoria supplementare e la corteccia premotoria. Tale enorme concentrazione di informazioni permette lo svolgimento delle funzioni proprie dei gangli della base, che consistono nel facilitare l'inizio delle sequenze motorie e la loro corretta attuazione, soprattutto per i movimenti ben appresi. Questo compito è probabilmente realizzato mediante la produzione di stimoli interni preparatori che vengono inviati all'area supplementare motoria. Questa, a sua volta, si occupa di articolare le subunità del programma motorio che è assemblato nell'area premotoria.

Le funzioni motorie dei gangli della base sono svolte dai circuiti che attraversano il putamen, mentre le funzioni cognitive attraversano il nucleo caudato. Le efferenze della corteccia somatosensoriale, motoria e oculomotoria che attraversano il putamen e giungono alla corteccia premotoria, sono necessarie alla programmazione dei movimenti. La regolazione degli aspetti comportamentali, cognitivi e affettivi proviene da altre regioni corticali: frontale, dorsolaterale, orbitofrontale e cingolare anteriore.

Il neostriato (nucleo caudato e putamen) rappresenta la struttura d'ingresso dei gangli della base e riceve afferenze eccitatorie, organizzate in modo topografico, dalla corteccia cerebrale (com-

presi l'amigdala e l'ippocampo), dal nucleo mediano e dai nuclei intralaminari del talamo, dal rafe e dai nuclei dopaminergici del mesencefalo. Le informazioni che raggiungono il neostriato vengono elaborate all'interno dei gangli della base nei circuiti paralleli che li costituiscono. Le efferenze dei gangli della base traggono origine dal globo pallido interno, che invia proiezioni GABAergiche inibenti al nucleo ventrale laterale del talamo. Il talamo proietta a sua volta efferenze eccitatorie alla corteccia cerebrale premotoria e all'area supplementare motoria (Fig. 4A). La sostanza nera reticolata (analoga al globo pallido interno) controlla la generazione delle saccadi poiché inibisce il collicolo superiore (analogo ai nuclei talamici) e la produzione di saccadi, quando non riceve una inibizione fisica dal nucleo caudato.

Le anse contenute all'interno dei gangli della base comprendono due connessioni principali che raccolgono le informazioni contenute nel neostriato e le indirizzano verso il globo pallido interno o la sostanza nera reticolata. La via diretta è costituita da neuroni striatali che contengono GABA, sostanza P e dinorfina; la via indiretta utilizza come stazioni intermedie il globo pallido esterno ed il nucleo subtalamico; i neuroni striatali che la compongono utilizzano GABA e encefaline. La proiezione dal nucleo subtalamico verso il globo pallido interno è l'unica via eccitatoria (glutamatergica) dei gangli della base.

La dopamina contenuta all'interno dei terminali dopaminergici produce effetti opposti sulle due proiezioni diretta e indiretta: eccita i recettori

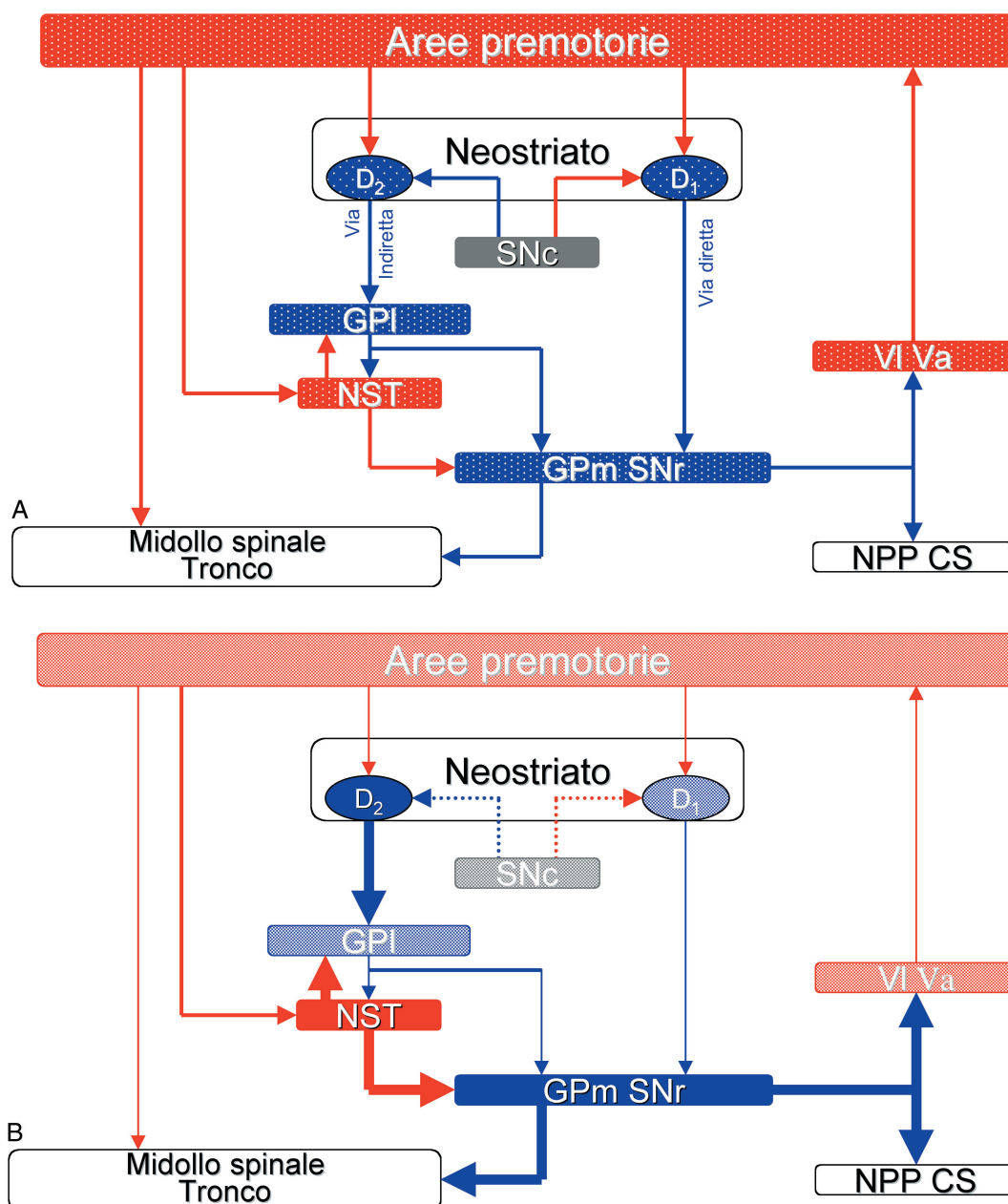
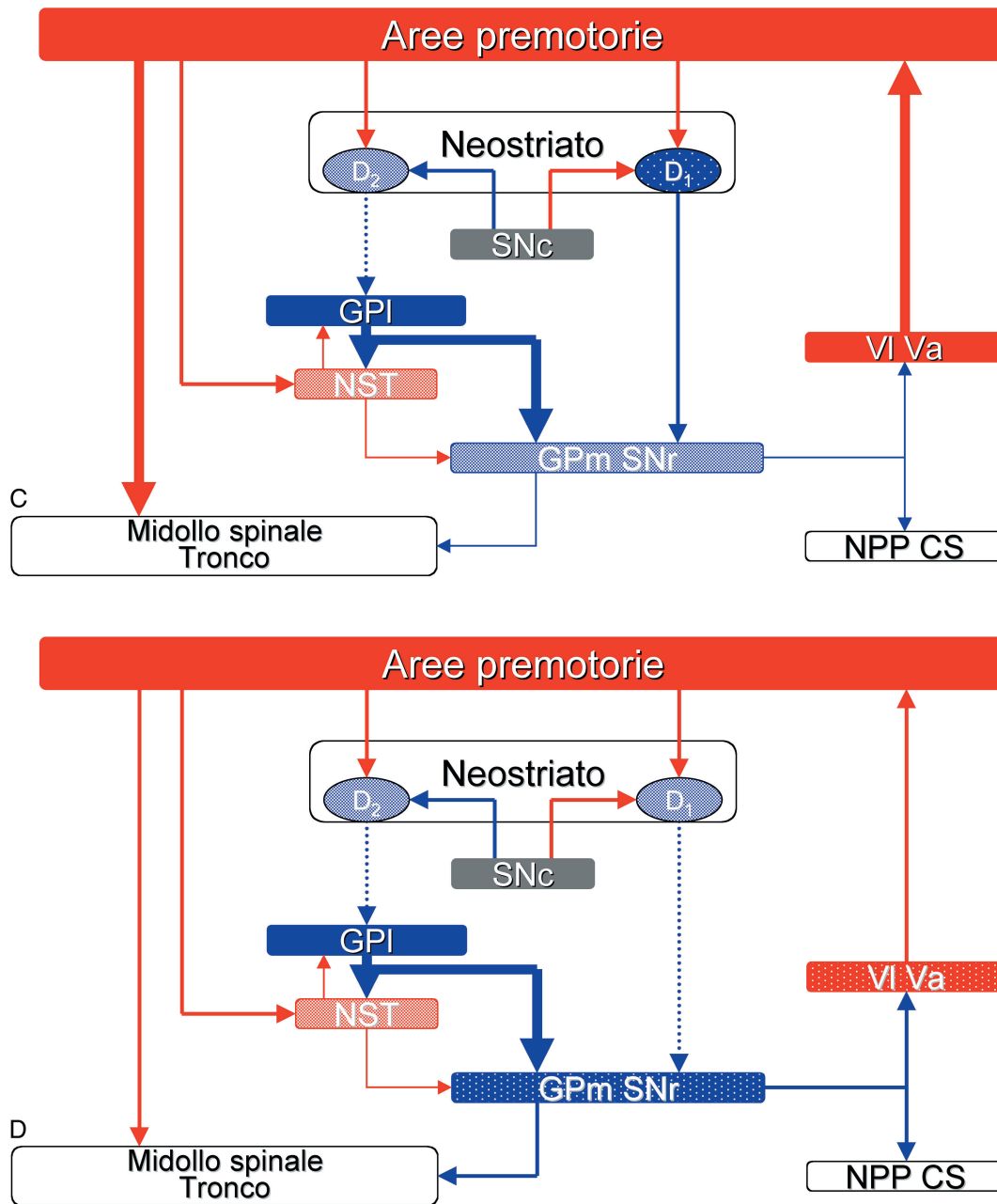


Fig. 4: Modello di funzionamento normale dei gangli della base. Le connessioni eccitatorie sono indicate in rosso, quelle inibitorie in blu. L'intensità di colorazione della struttura e lo spessore della proiezione sono accentuate in caso di iperattività metabolica oppure ridotte nel caso di ridotta attività metabolica. Il punteggiato indica proiezioni in via di degenerazione. Abbreviazioni: CS, collicolo superiore; D₁, recettori dopaminergici D₁; D₂, recettori dopaminergici D₂; GPI, globus pallidus laterale; GPm, globus pallidus mediale; NPP, nucleo peduncolopontino; NST, nucleo subtalamico; SNc, sostanza nera compatta; SNr, sostanza nera reticolata; Va, nucleo ventrale anteriore del talamo; VI, nucleo ventrolaterale del talamo.

A. In condizioni normali, i neuroni dopaminergici della sostanza nera compatta esercitano un'azione eccitante sui recettori D₁ localizzati sui neuroni striatali da cui origina la proiezione diretta e un'azione inibente sui recettori D₂ localizzati sui neuroni da cui origina la proiezione indiretta. L'unica struttura esclusivamente eccitatoria, all'interno dei gangli della base, è il nucleo subtalamico.

B. Nella malattia di Parkinson si verifica una degenerazione dei neuroni nigrostriatali, che produce variazioni di segno opposto sulla via diretta e su quella indiretta. I neuroni della via indiretta diventano iperattivi ed inibiscono il globus pallidus laterale, con la conseguente disinibizione del nucleo subtalamico. Il globus pallidus mediale risulta iperattivo a causa dell'accentuata eccitazione da parte del nucleo subtalamico e della ridotta inibizione da parte della via diretta. La iperattività del globus pallidus mediale riduce il flusso di informazioni dal talamo alla corteccia premotoria.

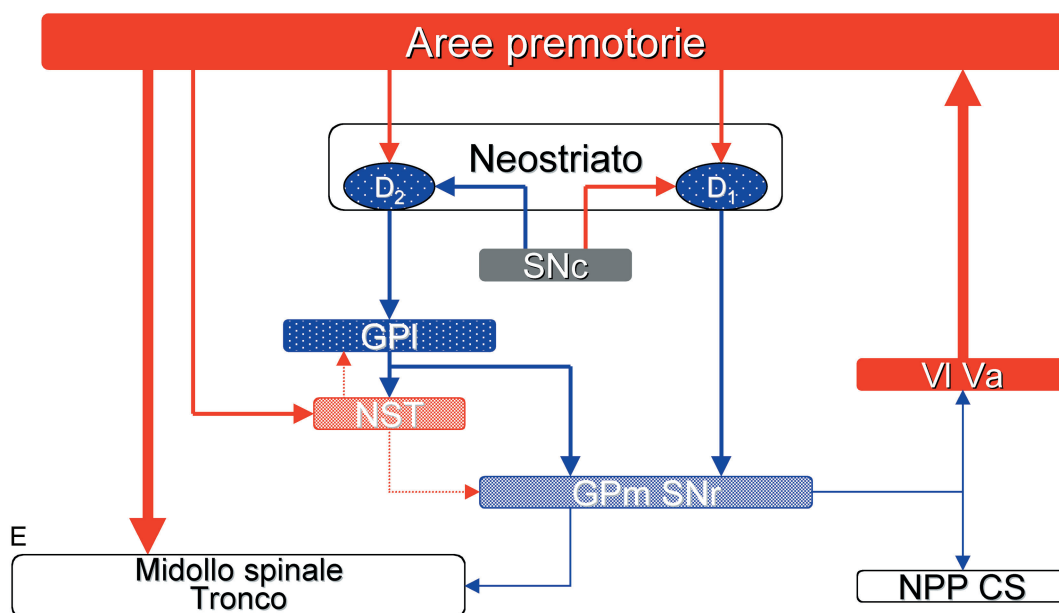
(segue)



C. Nelle fasi iniziali della malattia di Huntington si verifica una degenerazione selettiva dei neuroni striatali da cui origina la via indiretta. Ciò provoca una cascata di eventi di segno opposto a quelli osservati nella malattia di Parkinson, con una riduzione di attività del nucleo subtalamico e del globo pallido mediale e la conseguente ridotta selezione delle informazioni che il talamo trasmette alla corteccia premotoria. Da qui la comparsa di corea.

D. Nelle fasi avanzate della malattia di Huntington il processo degenerativo si estende anche alla via diretta; la iperattività del globo pallido mediale si riduce e la corea si attenua. Compaiono segni parkinsoniani perché la condizione di funzionamento dei gangli della base diviene simile a quella osservata nella malattia di Parkinson.

(segue)



E. L'emiballismo prodotto da lesioni (spesso di natura ischemica) del nucleo subtalamico è associato alla perdita dell'attività eccitatoria del nucleo subtalamico, che riduce l'attività del globo pallido mediale e rende possibile il passaggio di informazioni non volute verso la corteccia premotoria.

D₁ localizzati sulla via diretta e inibisce i recettori D₂ della via indiretta. La perdita del normale controllo dopaminergico nigrostriatale fa sì che nella malattia di Parkinson, la via diretta non sia eccitata e che la via indiretta non sia inibita. Il risultato complessivo è un aumento dell'inibizione tonica dei gangli della base sul talamo, a cui consegue una riduzione del flusso di informazioni che dal talamo giungono alla corteccia cerebrale. Nella malattia di Parkinson si verifica contestualmente una disinibizione del nucleo subtalamico, che risulta iperattivo (Fig. 4B).

Eziologia

L'eziologia della malattia di Parkinson è sconosciuta. La maggior parte dei casi ha incidenza sporadica, senza associazione con fattori di rischio specifici. È probabile che esista una predisposizione genetica individuale, che si combina con l'azione di fattori ambientali.

Fattori genetici

Il ruolo dei fattori genetici è stato molto studiato. Gli studi epidemiologici indicano che l'età e la

familiarità rappresentano i due principali fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Il rischio di malattia di Parkinson è incrementato da 2 a 3 volte nei consanguinei di primo grado dei pazienti. I primi studi sulla concordanza clinica nei gemelli avevano escluso la presenza di una determinante genetica nello sviluppo della malattia; gli studi più recenti, basati sull'uso della PET e sulla valutazione delle forme giovanili, hanno permesso di evidenziare che il livello di concordanza dei gemelli monozigoti è più elevato di quanto ritenuto in precedenza.

Il contributo più recente alla genetica della malattia di Parkinson proviene dallo studio delle famiglie, che ha finora permesso di identificare cinque geni di malattie di Parkinson a trasmissione autosomica (Tab. VII).

Il gene Park-1, localizzato in posizione 4q21-23, è stato identificato in una famiglia italoamericana originaria di Contursi (SA), contraddistinta da un parkinsonismo simile alla malattia di Parkinson, ma con esordio precoce (in media a 46 anni), decorso rapido ed elevata incidenza di demenza. Il gene codifica una proteina presinaptica denominata alfa-sinucleina, la cui distribuzione nel sistema nervoso centrale corrisponde a quella dei corpi di Lewy. Sono state identificate due mu-

Tab. VII. Malattie di Parkinson monogeniche

<i>Gene</i>	<i>Locus</i>	<i>Proteina</i>	<i>Corpi di Lewy</i>	<i>Tramissione</i>	<i>Esordio (decade)</i>	<i>Decorso</i>
Park-1	4q21-23	α -sinucleina	Si	AD	Quarta	Aggressivo
Park-2	6q25.2-27	Parkina	No	AR	Terza	Lento
Park-3	2q13		Si	AD	Quinta	Piuttosto tipico
Park-4	4p	UCH-L1	?	AD	Quinta	?
Park-5	4p		Si	AD	Terza	Aggressivo
Park-6	?		Si	AD		

tazioni a carico di questo gene e si ritiene che i casi finora riportati derivino tutti da una singola mutazione avvenuta nel mediterraneo. Un'altra mutazione, descritta in una famiglia di origine tedesca, colpisce lo stesso gene. Le mutazioni del gene Park-1 sono rare e non costituiscono la causa principale dei parkinsonismi osservati in clinica.

È stato anche identificato un secondo gene (Park-2) sul cromosoma 2p13, associato ad un parkinsonismo familiare autosomico dominante con penetranza incompleta (40%), il cui fenotipo è molto simile a quello della malattia di Parkinson sporadica. Un terzo gene è stato identificato in famiglie giapponesi affette da un parkinsonismo autosomico recessivo con esordio giovanile. Il gene è localizzato in posizione 6q25 e codifica una proteina denominata parkina. Altri due geni sono stati localizzati sul cromosoma 4p (Tab. VII).

Fattori ambientali

L'eterogeneità fenotipica della malattia di Parkinson implica che i fattori ambientali giocano un ruolo di rilievo. Finora nessuna sostanza è stata associata alla malattia idiopatica, mentre è ben noto che diverse sindromi parkinsoniane (ad esempio, il parkinsonismo post-encefalitico, il parkinsonismo da manganese, ecc.) sono di origine ambientale.

La scoperta, negli anni ottanta, di alcuni casi di parkinsonismo accidentale in soggetti farmacodipendenti, secondario all'assunzione di 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) ha permesso di disporre di un modello sperimentale. Se iniettato nei primati, lo MPTP produce un parkinsonismo tossico molto simile alla malattia dell'uomo. La patogenesi del parkinsonismo dal MPTP implica il ruolo di fattori ambientali e una disfunzione mitocondriale: due meccanismi che potrebbero essere importanti nella malattia di Parkinson. Lo MPTP è presente in taluni pesticidi e inibisce il complesso I mitocondriale attraverso

un suo metabolita attivo, lo MPP⁺. Si ritiene che la causa principale sia rappresentata dal deficit energetico che consegue a tale inibizione; non si esclude però, che alla degenerazione contribuiscano altri fattori, quali un aumento dello stress ossidativo e l'innescò dell'apoptosi.

Va anche considerato che la costituzione genetica possa dare luogo a una suscettibilità all'azione di taluni tossici ambientali e che l'interazione con l'ambiente possa influenzare la costituzione genetica. Queste evenienze sono difficili da verificare. Un esempio concreto è fornito dalla osservazione che nei pazienti parkinsoniani con antecedenti di esposizione a pesticidi esiste una distribuzione allelica del gene della glutathione transferasi differente rispetto a una popolazione di controllo.

Patogenesi

Le cause della degenerazione neuronale selettiva nella malattia di Parkinson non sono ancora conosciute, ma alcuni dati sperimentali suggeriscono che la morte neuronale della sostanza nera parte compatta sia di natura apoptotica. La degenerazione dei sistemi dopaminergici è associata a una disfunzione mitocondriale e all'incremento di radicali liberi a livello endocellulare. Lo stress ossidativo che ne consegue rappresenta il meccanismo che porta alla degenerazione.

La coesistenza di stress ossidativo e di disfunzione mitocondriale innesca un circolo vizioso: il deficit di glutathione e la produzione di radicali liberi compromettono la funzione respiratoria mitocondriale attraverso l'inattivazione enzimatica, la perossidazione dei lipidi di membrana e il danno a carico del DNA mitocondriale (particolarmente suscettibile in quanto povero di meccanismi riparativi). I mitocondri sono la sede elettiva di formazione di forme reattive dell'ossigeno,

che aumentano in tutte le situazioni in cui il funzionamento della catena di trasporto degli elettroni non sia adeguato. Il risultato di questi eventi causa un deficit energetico nelle cellule attraverso la diminuzione di ATP. In carenza di ATP, la ATPasi Na^+/K^+ , non è in grado di garantire il gradiente ionico di membrana mediante l'espulsione dello ione Na^+ nello spazio extracellulare. Il conseguente eccesso intracellulare di ioni Na^+ viene smaltito grazie ad un meccanismo di scambio con lo ione Ca^{2+} , e l'eccesso di Ca^{2+} intracellulare promuove una cascata di reazioni che possono culminare con la morte cellulare per apoptosi.

I neuroni dopaminergici sono particolarmente suscettibili allo stress ossidativo, poiché producono dopamina con meccanismo ossidativo e contengono neuromelanina. Quest'ultima è ricca di Fe^{3+} , che può reagire con sostanze ossidanti e generare radicali liberi. Su questa base è stato ipotizzato che l'assunzione cronica di levodopa possa contribuire al processo degenerativo, un'ipotesi che non ha però avuto conferme.

Terapia

Sia per la malattia di Parkinson che per i parkinsonismi sono disponibili soltanto terapie sintomatiche, che correggono la carenza dopaminergica nigrostriatale, incrementando la produzione di dopamina a partire dalla levodopa esogena, oppure stimolando direttamente i recettori dopaminergici striatali mediante farmaci dopaminoagonisti. In futuro saranno certamente disponibili terapie che agiscono su altri sistemi di trasmissione e saranno forse sviluppate terapie neuroprotettive, capaci di interferire con il processo degenerativo, e terapie restaurative, capaci di ricostituire i sistemi dopaminergici.

Levodopa

La levodopa è il farmaco sintomatico più efficace per la malattia di Parkinson. La risposta al trattamento è presente per tutta la durata della malattia; ma dopo alcuni anni compaiono fluttuazioni motorie e discinesie, che rappresentano un problema terapeutico in sé. Queste possono essere rivelate sia dall'assunzione di levodopa che di farmaci dopaminoagonisti nei pazienti in cui un trattamento precoce con levodopa abbia prodotto

una stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici striatali.

La levodopa è convertita in dopamina e, a differenza di quest'ultima, attraversa la barriera emato-encefalica (Fig. 2). Viene somministrata in associazione con un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, al fine di inibirne la conversione in periferia, di aumentarne la disponibilità a livello centrale. L'inibitore associato non attraversa la barriera ematoencefalica e protegge dagli effetti dopaminergici periferici, quali nausea, vomito e ipotensione. Vi sono due formulazioni commerciali a base di levodopa: Madopar®, contenente benserazide, e Sinemet®, contenente carbidopa. Entrambi sono disponibili in forme a rilascio immediato (anche dispersibili in acqua), normale e ritardato, con diversa durata d'azione. Indipendentemente dalla formulazione, la levodopa va somministrata lontano dai pasti, normalmente in quattro dosi giornaliere.

Le strategie farmacologiche utilizzate per contrastare le fluttuazioni comprendono: la somministrazione precoce di farmaci dopaminoagonisti, ben prima di iniziare il trattamento con levodopa, e l'utilizzo di formulazioni a rilascio controllato di levodopa in associazione con farmaci che ne prolungano la durata d'azione, quali gli inibitori COMT e MAO-B. Il frazionamento della dose giornaliera di levodopa rappresenta una strategia d'emergenza e di efficacia transitoria.

Inibitori del metabolismo della levodopa

La levodopa è decarbossilata in dopamina ed è soggetta all'azione di due enzimi: la monoamino-ossidasi (MAO) e la catecol-O-metiltransferasi (COMT). La COMT agisce sulla levodopa, trasformandola in 3-O-metildopa, e sulla dopamina trasformandola in 3-metossitiramina. La MAO agisce sulla dopamina, trasformandola in acido didrossifenilacetico. L'effetto combinato dei due enzimi porta alla trasformazione della dopamina in acido omovanillico. Gli inibitori di questi due enzimi possono essere somministrati allo scopo di incrementare la durata d'azione della levodopa (che in condizioni naturali è pari a circa 30 minuti) e di diminuirne gli effetti collaterali periferici. Inoltre, l'inibizione della decarbossilazione periferica della levodopa fa sì che questa venga meta-

Tabb. VIII. Profilo farmacologico e recettoriale degli agonisti dopaminergici

<i>Farmaco</i>	<i>Derivato ergolinico</i>	<i>Emivita</i>	<i>D1</i>	<i>D2</i>	<i>5-HT</i>	<i>α1</i>	<i>α2</i>	<i>β</i>
Apomorfina	No	30 min	+	++	+			
Bromocriptina	Si	3-8 ore	—	++	+	+	+	
Cabergolina	Si	63-105 ore	+	++	+	+	+	
Lisuride	Si	2 ore	—	++	+	±	±	
Pergolide	Si	27 ore	+	++	+	+	++	+
Pramipexolo	No	8-12 ore	0	++	0	0	+	0
Ropinirolo	No	6 ore	0	++	0	0	0	0

Abbreviazioni: +, ++, agonista con minore o maggiore affinità; —, antagonista; ±, agonista parziale; 0, inattivo.

bolizzata in grandi quantità dalla COMT a livello epatico ed intestinale, con la conseguente produzione di composti metilati, che competono con la stessa levodopa nel passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. I farmaci che inibiscono la COMT favoriscono la stabilizzazione dei tassi plasmatici di levodopa e ne facilitano il passaggio verso il sistema nervoso centrale. In commercio esistono due inibitori COMT, il tolcapone e l'entacapone. Questi non possiedono alcun effetto antiparkinsoniano, ma potenziano l'efficacia e la durata d'azione della levodopa esogena, e ne permettono la riduzione dei dosaggi. Il tolcapone è stato recentemente sospeso nell'Europa comunitaria a causa del verificarsi di alcune epatiti. Si tratta di eventi rari, ma potenzialmente molto gravi. L'uso di inibitori COMT nelle fasi precoci della malattia potrebbe prevenire o ritardare l'insorgenza delle fluttuazioni motorie.

In commercio esiste solamente un inibitore irreversibile della MAO-B, la selegilina. La somministrazione di questo farmaco potenzia l'efficacia della levodopa e la sua emivita. In passato è stato suggerito che la selegilina svolga un'azione neuroprotettiva, ritardando l'evoluzione della malattia di Parkinson, ma queste osservazioni non hanno ricevuto conferma. Inoltre, la selegilina è metabolizzata in amfetamina e metamfetamina, che sono probabilmente responsabili della sua azione antidepressiva.

Farmaci dopaminoagonisti

Gli agonisti dopaminergici stimolano direttamente i recettori dopaminergici pre- e postsinaptici. L'effetto terapeutico è dato dalla stimolazione dei recettori postsinaptici di tipo D₂. I primi farmaci della categoria sono stati composti ergo-

linici, i più recenti non sono ergolinici. Il profilo recettoriale dei composti in commercio è riassunto nella Tabella VIII.

I dopaminoagonisti possono essere utilizzati in associazione con la levodopa, che può essere conseguentemente ridotta, oppure in monoterapia, sia nelle fasi iniziali che nelle fasi avanzate della malattia. L'utilizzo nelle forme iniziali ha lo scopo di ritardare l'uso della levodopa e di attenuare e ritardare le fluttuazioni motorie. I farmaci dopaminoagonisti sono provvisti di una emivita più lunga rispetto a quella della levodopa, e producono una stimolazione recettoriale più prolungata. Fatta eccezione per l'apomorfina, i farmaci dopaminoagonisti hanno un indice terapeutico inferiore a quello della levodopa e un'incidenza più elevata di effetti secondari, che sono in parte dovuti alla stimolazione di recettori non dopaminergici (in particolare alfa-adrenergici e serotoninergici). Gli effetti collaterali più comuni sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica, allucinazioni, confusione, aritmie cardiache. I composti ergolinici espongono, inoltre, al rischio di effetti secondari rari, ma gravi, quali fibrosi polmonare e retroperitoneale, fenomeno di Raynaud, edemi degli arti inferiori, ecc.

Nella malattia di Parkinson si riconoscono quattro stadi clinici, a cui corrispondono strategie terapeutiche differenti: pazienti mai trattati, pazienti in trattamento e senza fluttuazioni, pazienti con fluttuazioni iniziali, pazienti con fluttuazioni gravi. Nelle fasi iniziali di malattia, i pazienti rispondono in maniera soddisfacente a una ampia gamma di trattamenti. Per questa ragione, talora viene prescritta levodopa, che è il farmaco meglio tollerato e più efficace. È invece preferibile l'uso precoce dei farmaci dopaminoagonisti, che consente di ritardare la comparsa delle fluttuazio-

ni negli stadi successivi di trattamento. Noi consigliamo di utilizzare i farmaci dopaminoagonisti come primo presidio terapeutico, a cui aggiungere levodopa quando necessario.

Trattamento chirurgico

Il modello di funzionamento dei gangli della base fornisce la base concettuale della chirurgia stereotassica nella malattia di Parkinson. La lesione del globo pallido interno o la stimolazione ad alta frequenza del globo pallido interno o del nucleo subtalamico ne riducono la iperattività funzionale, che si associa alla malattia di Parkinson, e correggono i sintomi. L'obiettivo principale della chirurgia stereotassica è il nucleo subtalamico, la cui inattivazione funzionale corregge la maggior parte dei segni della malattia di Parkinson. L'incidenza di complicanze della chirurgia stereotassica è naturalmente più elevata che nel caso della terapia farmacologica; pertanto gli interventi sono riservati alle fasi avanzate di malattia, in cui le fluttuazioni non sono controllate farmacologicamente. La chirurgia stereotassica è un trattamento per la malattia di Parkinson; è stato osservato che altre forme parkinsoniane non sono suscettibili di miglioramento. Oggi non vi è più ragione di utilizzare la talamotomia o la stimolazione talamica ad alta frequenza, interventi che mantengono un'indicazione nel tremore essenziale. Nella malattia di Parkinson il controllo del tremore si ottiene assieme al controllo degli altri sintomi sia dopo inattivazione del globo pallido interno che del nucleo subtalamico.

Le principali differenze tra l'inattivazione del globo pallido interno e quella del nucleo subtalamico possono essere riassunte come segue. Le lesioni del globo pallido (pallidotomia) sono di norma interventi unilaterali (nel lato più grave), a causa della elevata incidenza di gravi effetti collaterali (disartria, ipofonia, deterioramento cogni-

tivo, ecc.) in seguito ad interventi bilaterali. La stimolazione ad alta frequenza del globo pallido può essere effettuata unilateralmente o bilateralmente; la stimolazione subtalamica è di norma bilaterale. Nei pazienti che ricevono interventi sul nucleo mediale del globo pallido (lesione o stimolazione) la terapia farmacologica resta invariata o, più spesso, deve essere incrementata per compensare la riduzione di flusso delle informazioni dirette dal globo pallido mediale al talamo. Nei pazienti che ricevono un impianto di stimolazione subtalamica la terapia farmacologica è di norma ridotta di circa due terzi. Quest'ultimo aspetto indica la grande efficacia della neurostimolazione subtalamica, che permette di risparmiare sul carico della terapia farmacologica. Sia gli interventi sul globo pallido mediale che quelli sul nucleo subtalamico riducono le discinesie *on*, i primi mediante un'azione diretta, i secondi anche attraverso la riduzione del dosaggio dei farmaci. Entrambi i tipi di intervento migliorano lo stato *off*, ma solo gli impianti subtalamici migliorano i sintomi *off* in modo paragonabile a quanto fanno i farmaci antiparkinsoniani.

La pallidotomia bilaterale è generalmente associata a gravi effetti collaterali, prevalentemente a una sindrome corticobulbare e a deficit cognitivi di tipo esecutivo. La stimolazione ad alta frequenza del nucleo subatamico permette di regolare in modo flessibile l'equilibrio tra il regime farmacologico e la neurostimolazione; questo intervento consente talora di sospendere la terapia farmacologica e in media ne consente la riduzione ad un terzo dei dosaggi preoperatori; la neurostimolazione subtalamica fornisce un minimo garantito di condizioni motorie sia di giorno che di notte. Una stimolazione di ampiezza eccessiva può produrre corea o ballismo, che possono essere corretti mediante una riduzione dell'energia emessa dall'elettrodo.

ATROFIA MULTISISTEMICA

L'atrofia multisistemica è una malattia degenerativa a ricorrenza sporadica e carattere progressivo, caratterizzata dalla combinazione di una sindrome parkinsoniana, di segni cerebellari, di disautonomia e di segni piramidali. L'atrofia multisistemica comprende tre sindromi già de-

scritte in precedenza, la degenerazione strionigrica, l'atrofia olivopontocerebellare sporadica e la sindrome di Shy-Drager, e può esordire con qualunque delle tre diverse presentazioni cliniche per evolvere, in un lasso di tempo molto variabile, in una forma conclamata che comprende segni nelle

Tab. IX. Diagnosi di atrofia multisistemica: segni clinici e criteri diagnostici

	<i>Segni clinici</i>	<i>Criteri diagnostici</i>
Disautonomia e disfunzione urologica	• Ipotensione ortostatica (diminuzione uguale o maggiore di 20 mmHg della pressione arteriosa sistolica o 10 mmHg della pressione arteriosa diastolica) • Incontinenza urinaria o svuotamento vescicale incompleto	• Ipotensione ortostatica (diminuzione uguale o maggiore di 30 mmHg della pressione arteriosa sistolica o 15 mmHg della pressione arteriosa diastolica) • Incontinenza urinaria nella donna/disfunzione erettile nell'uomo
Parkinsonismo	• Bradicinesia • Rigidità • Instabilità posturale • Tremore (posturale o a riposo)	• Bradicinesia e uno degli altri segni
Sindrome cerebellare	• Atassia della marcia • Disartria • Atassia degli arti • Nistagmo	• Atassia della marcia e uno degli altri tre segni
Sindrome corticospinale	• Segno di Babinski ed iperefflessia osteotendinea	

tre sindromi. La presentazione parkinsoniana è molto tipica e l'atrofia multisistemica rappresenta la sindrome parkinsoniana più comune dopo la malattia di Parkinson; fino al 25% dei pazienti affetti da atrofia multisistemica riceve in vita una diagnosi clinica di malattia di Parkinson. Gli studi neuropatologici hanno permesso di identificare la presenza di specifiche inclusioni citoplasmatiche gliali. In assenza di un marcatore biologico, la diagnosi di certezza è possibile soltanto mediante la conferma autoptica. La diagnosi clinica è probabile o possibile, sulla base di criteri statistici (Tab. IX).

Quadro clinico

L'età media di esordio della malattia è di 54 anni, con una sopravvivenza media di 6,1 anni dall'esordio. L'aspettativa media di vita è nettamente inferiore rispetto a quella della malattia di Parkinson; la durata della sopravvivenza è indipendente da variabili quali età, sesso o presentazione clinica (parkinsoniana o cerebellare) della malattia. Sono presenti segni disautonomici nel 74% dei casi, segni parkinsoniani nell'87%, segni cerebellari nel 54% e segni piramidali nel 49%, in varia combinazione.

Nei casi con conferma autoptica è stato osservato che, se la presentazione è parkinsoniana, i sintomi disautonomici precedono in media di 1,3 anni l'esordio dei segni parkinsoniani; al contrario, nei casi con presentazione cerebellare, i segni

di disautonomia si rendono evidenti 1,4 anni dopo l'esordio della sintomatologia cerebellare. Ciò indica che la ricerca di segni di disautonomia precoce nei pazienti parkinsoniani può correttamente orientare verso una diagnosi di atrofia multisistemica.

Il quadro parkinsoniano dell'atrofia multisistemica presenta due differenze principali rispetto alla malattia di Parkinson. (1) Il tremore a riposo è presente in un terzo dei pazienti, ma soltanto raramente ha il tipico aspetto di contar monete. L'osservazione di questa fenomenologia specifica orienta, quindi, verso una diagnosi di malattia di Parkinson. (2) La levodopa è raramente efficace nell'atrofia multisistemica, ma nel 30% dei casi si osserva una risposta clinica transitoria, che eccezionalmente può durare anni. La risposta alla terapia antiparkinsoniana generalmente dura meno di 5 anni ed è meno accentuata che nella malattia di Parkinson. Si ritiene che rispondano alla levodopa quei pazienti in cui si verifica una degenerazione nigrostriatale e che tale risposta cessi quando si instaura la degenerazione strionigrica.

La disautonomia è generalmente caratterizzata da ipotensione ortostatica o da sintomi urogenitali (incontinenza urinaria nel 55% dei casi, ritenzione nel 18%). Nel 47% degli uomini è presente impotenza erettile, un sintomo precoce, che può precedere di diversi anni l'insorgenza dei segni parkinsoniani; l'impotenza è un indicatore sensibile, ma poco specifico, di atrofia multisistemica. Nel 51% dei pazienti è presente ipotensione ortostatica sintomatica. Ai fini diagnostici è conside-

rata significativa una caduta della pressione arteriosa sistolica di almeno 30 mm Hg (o diastolica di almeno 15 mm Hg) durante i 3 minuti successivi al passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo. Una proporzione significativa di pazienti (il 35% di quelli con ipotensione ortostatica) presenta sincopi ortostatiche. Il riscontro di una disautonomia lieve non consente la diagnosi di atrofia multisistemica, poiché è necessario escludere la disautonomia comunemente associata alla malattia di Parkinson. Una disautonomia grave e precoce, che preceda la sindrome parkinsoniana, orienta la diagnosi verso l'atrofia multisistemica.

Il quadro cerebellare più frequentemente osservato è una atassia della marcia, presente nel 49% dei casi. L'atassia degli arti superiori e le alterazioni della motilità oculare, quando presenti, sono di minore rilevanza clinica. I segni piramidali sono spesso tardivi e consistono in: segno di Babinski (41% dei casi), iperreflessia osteotendinea (46%), più raramente spasticità (10%).

Non è infrequente (12% dei casi) osservare distonie non correlate alla terapia dopaminergica. Le localizzazioni più comuni sono: cervicale (anterocollo o torcicollo), negli arti e nel distretto cranico. L'atrofia multisistemica si associa nel 22% dei casi a depressione e inerzia psicomotoria, ma non a demenza o grave deterioramento cognitivo.

Esami strumentali

La diagnosi in vita di atrofia multisistemica può avvalersi di esami strumentali: di prove autonome e neuroendocrine, della RM cerebrale e dell'elettromiografia negli sfinteri striati. Tali accertamenti possono fornire un utile supporto alla diagnosi clinica, ma da soli non consentono di porre la diagnosi.

I test autonomici più comuni misurano la reattività cardiovascolare come indicatore di funzione del sistema nervoso autonomo. Anche lo studio della funzione vescicale può servire a differenziare l'atrofia multisistemica dalla malattia di Parkinson. Nei pazienti con atrofia multisistemica, i disturbi urinari sono precoci. Di norma si osservano una ridotta funzione del detrusore e una bassa pressione uretrale; nei pazienti con malattia di Parkinson i disturbi urinari (si tratta spesso di urgenza minzionale senza ritenzione cronica) sono associati ad una iperreflessia detrusoria-

le con una funzione sfinterica normale. L'esame elettromiografico dello sfintere anale esterno o dello sfintere uretrale è talora utile ai fini diagnostici. Le fibre striate di questi sfinteri sono innervate dal nucleo di Onuf, che degenera nell'atrofia multisistemica, ma non nella malattia di Parkinson. La limitazione di questo esame è che il riscontro elettromiografico di segni di denervazione cronica degli sfinteri può essere tardivo.

La RM può evidenziare la presenza di gliosi a carico dello striato o di atrofia del cervelletto e del tronco, ma anche queste alterazioni possono comparire tardivamente. L'alterazione più specifica è rappresentata dalla osservazione di una gliosi a lamina del putamen, che appare iperintenso nelle sequenze T2 pesate, generalmente localizzata nel margine posterolaterale (Fig. 5). Tale alterazione di segnale corrisponde ad aree di gliosi con accumulo di ferro.

La PET evidenzia una riduzione metabolica del putamen e del cervelletto, caratteristici dell'atrofia multisistemica rispetto alla malattia di Parkinson.

Anatomia patologica

L'atrofia multisistemica è caratterizzata dalla presenza di caratteristiche inclusioni citoplasmatiche gliali, da perdita neuronale e da gliosi osservate nelle seguenti strutture: putamen, nucleo caudato, globo pallido, sostanza nera, locus ceruleus, nuclei pontini, peduncoli cerebellari medi, cervelletto, olive inferiori, colonne intermedio-laterali del midollo spinale e nucleo sacrale di Onuf. La degenerazione combinata dello striato e della sostanza nera, la presenza degli inclusi gliali e l'assenza di corpi di Lewy permette di distinguere l'atrofia multisistemica dalla malattia di Parkinson. Le inclusioni oligodendrogliali sono eosinofile, hanno localizzazione perinucleare, e sono positive per l'ubiquitina, la proteina tau e l'alfa-sinucleina. La loro distribuzione è correlata alla degenerazione della sostanza grigia e della sostanza bianca, ma esse possono essere presenti anche in aree poco o per nulla coinvolte dalla degenerazione. Si ipotizza che gli inclusi rappresentino un'alterazione del citoscheletro gliale, che precede la degenerazione dei neuroni. Le inclusioni gliali descritte possono essere osservate anche in soggetti non affetti da atrofia multisistemica.

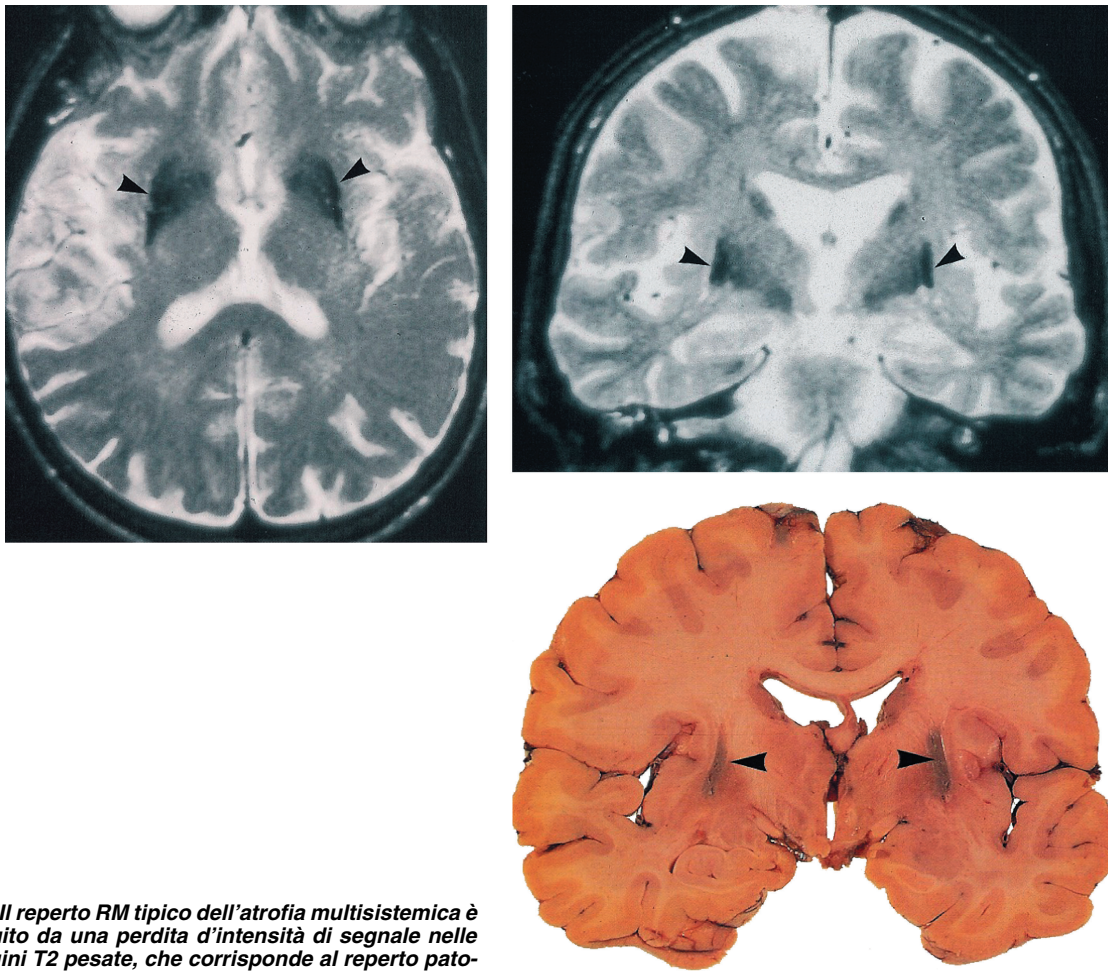


Fig. 5: Il reperto RM tipico dell'atrofia multisistemica è costituito da una perdita d'intensità di segnale nelle immagini T2 pesate, che corrisponde al reperto patologico di una gliosi focale del putamen.

PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA

La paralisi sopranucleare progressiva (malattia di Steele-Richardson-Olszewski) è un parkinsonismo degenerativo la cui incidenza è stimata intorno ai 5,3 nuovi casi su 100.000 per anno, con una prevalenza di 1,4 casi per 100.000 abitanti negli Stati Uniti. È possibile che queste stime non considerino la reale incidenza dei casi di paralisi sopranucleare progressiva che, come tutti i parkinsonismi atipici, è attualmente sottodiagnosticato. Alcune casistiche cliniche hanno mostrato che il 6% di pazienti con diagnosi clinica di malattia di Parkinson sono in realtà affetti da paralisi sopranucleare progressiva e che fino al 58% dei pazienti con paralisi sopranucleare progressiva hanno ricevuto in vita una diagnosi di malattia di Parkinson.

La maggior parte dei casi osservati è sporadica, ma sono state osservate famiglie con trasmissione autosomica recessiva.

Quadro clinico

La sindrome parkinsoniana esordisce tra i 55 e i 70 anni; la sopravvivenza dall'esordio è in media 5,6 anni, simile a quella dell'atrofia multisistemica. Una ridotta percentuale dei casi esordisce tra i 40 e i 50 anni; pertanto la diagnosi di paralisi sopranucleare progressiva è poco probabile nei pazienti in cui la sindrome parkinsoniana esordisce prima dei 40 anni o evolve in un arco di tempo superiore a 20 anni.

Generalmente, il quadro clinico presenta alcune particolarità che possono orientare la diagnosi: è tipico osservare una instabilità posturale precoce con frequenti cadute, una scarsa risposta alla levodopa, la presenza di oftalmoparesi sopranucleare, una sindrome pseudobulbare (con disfagia e disartria precoci) e disturbi cognitivi di tipo

frontale. Una sindrome parkinsoniana contraddistinta da un'instabilità posturale precoce, con tendenza alle cadute (in particolare all'indietro) deve orientare la diagnosi verso la paralisi sopranucleare progressiva. L'instabilità posturale è la presentazione clinica più frequente e caratteristica: più della metà dei pazienti va incontro a cadute ripetute già nel corso del primo anno di malattia. Il quadro parkinsoniano in sé è poco caratteristico. Si tratta generalmente di una forma rigido-acinetica assiale, associata ad una caratteristica postura in estensione del collo (retrocollo).

L'oftalmoparesi sopranucleare rappresenta un elemento clinico fondamentale per la diagnosi, ma può mancare in un certo numero di pazienti. È in genere preceduta dal rallentamento e dalla riduzione di ampiezza delle saccadi oculari. È opportuno ricordare che l'oftalmoparesi sopranucleare può essere osservata anche in altre malattie (quali la malattia dei corpi di Lewy, la degenerazione corticobasale, l'atrofia multisistemica, il parkinsonismo vascolare) e che nella paralisi sopranucleare progressiva essa interessa generalmente prima lo sguardo verticale e poi quello orizzontale.

Un altro segno precoce è la disartria, caratterizzata da una variabile combinazione di spasticità, ipofonia e atassia. Spesso compare anche disfagia, che può causare episodi di broncopolmonite da ingestione. I segni corticospinali sono presenti in circa un terzo dei pazienti, mentre i segni cerebellari, fatta eccezione per l'atassia della marcia, sono rari.

I pazienti presentano comunemente anche una sindrome frontale, associata a disturbi del tono affettivo e dell'umore (ad esempio, apatia, disinibizione e disforia). Questo quadro clinico è causato da una disfunzione frontale sottocorticale, la cui evoluzione è in genere indipendente dagli altri segni clinici. È raro osservare un deterioramento cognitivo corticale, paragonabile alla demenza di Alzheimer o di Pick.

Il decorso progressivo della malattia è aggravato, in una proporzione non trascurabile dei pazienti, da cadute causate dall'instabilità posturale.

La diagnosi clinica di paralisi sopranucleare progressiva è probabile o possibile; la diagnosi certa è confermata autpticamente (Tab. X). Per la paralisi sopranucleare progressiva, come per altre sindromi parkinsoniane, la diagnosi è primariamente clinica; gli esami strumentali possono in

Tab. X. Criteri diagnostici per la paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Per la diagnosi sono necessari tutti i seguenti criteri:
• Decorso progressivo
• Esordio dopo i 40 anni
• Instabilità posturale con cadute nel corso del primo anno di malattia
In associazione a:
• Rallentamento delle saccadi verticali (PSP possibile)
Oppure a:
• Paralisi sopranucleare verticale di sguardo (verso l'alto o verso il basso): saccadi verso il basso di ampiezza < 25% oppure saccadi verso l'alto di ampiezza < 25% + saccadi ipometriche verso il basso (PSP probabile)

parte confermare l'orientamento clinico e sono utilizzati soprattutto per escludere altre forme morbose. Gli esami di neuroimmagini sono poco utili: sono spesso normali nelle fasi precoci; nelle fasi avanzate evidenziano una riduzione del diametro anteroposteriore del mesencefalo dovuta ad atrofia ed una dilatazione della porzione posteriore del terzo ventricolo.

Anatomia patologica

I criteri istopatologici per la diagnosi comprendono l'osservazione di placche neurofibrillari e di degenerazione in almeno tre regioni principali (globo pallido, nucleo subtalamico, sostanza nera e ponte) e di alterazioni in almeno altre tre aree secondarie (neostriato, nuclei oculomotori, midollo allungato e nucleo dentato).

La paralisi sopranucleare progressiva fa parte di un gruppo di forme morbose caratterizzate dalla presenza di degenerazione neurofibrillare, quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Pick, la degenerazione corticobasale, la sindrome di Down e la demenza pugilistica. La distinzione istologica tra queste forme avviene sulla base della topografia della degenerazione cellulare, della distribuzione e della morfologia delle placche neurofibrillari. Nella paralisi sopranucleare progressiva, queste hanno generalmente forma circolare (placche globose) e solo raramente allungata (a fiamma). Anche l'analisi ultrastrutturale delle placche permette di differenziare la paralisi sopranucleare progressiva dalla malattia di Alzheimer, mentre entrambi i tipi di placche contengono proteina tau con fosforilazione anomala.

Al contrario di quanto si verifica nella malattia

di Alzheimer, nella paralisi sopranucleare progressiva le placche tendono a localizzarsi a livello degli strati corticali più profondi e principalmente a livello delle aree corticali 4 e 39. Nella paralisi sopranucleare progressiva si osserva una degenerazione dei neuroni pigmentati della sostanza nera parte compatta, con una topografia

diversa da quella osservata nella malattia di Parkinson. Nella paralisi sopranucleare progressiva il danno a carico della parte compatta è uniforme, con risparmio della porzione laterale estrema della sostanza nera, laddove, nella malattia di Parkinson il processo degenerativo inizia nella porzione ventrale.

DEGENERAZIONE CORTICOBASALE

La degenerazione corticobasale è una malattia degenerativa sporadica che esordisce dopo il sesto decennio di vita, caratterizzata dalla associazione di una sindrome parkinsoniana asimmetrica con segni corticali prevalenti nello stesso lato.

Quadro clinico

L'esordio è generalmente caratterizzato da un parkinsonismo rigido-acinetico e asimmetrico, non responsivo alla levodopa, a cui si associano, entro 3 anni dall'esordio, aprassia (soprattutto ideomotoria) e una sindrome sensitiva corticale (Tab. XI). Molti pazienti sviluppano una sensazione di estraneità e di non appartenenza di un arto, che può essere interessato da fenomeni di levitazione o da movimenti più complessi di cui lo stesso paziente è inconsapevole. Questo segno dell'arto fantasma è molto tipico della malattia. Gli altri possibili segni clinici comprendono: tremore posturale irregolare, mioclono riflesso, segni corticospinali (iperreflessia osteotendinea e segno di Babinski), oftalmoparesi sopranucleare, discinesie (coreoatetosi e blefarospasmo). Con il progredire della malattia i segni corticali e parkinsoniani si aggravano e si estendono; nelle fasi avanzate, l'arto superiore assume una caratteristica postura distonica con mano e avambraccio flessi e braccio addotto. Il decorso della malattia dura in media 5-7 anni.

Tab. XI. Diagnosi clinica di degenerazione corticobasale

Per la diagnosi è necessario osservare:

- Rigidità in associazione ad uno dei seguenti segni:
 - Aprassia,
 - Arto "fantasma",
 - Sindrome sensitiva parietale

oppure:

- Coinvolgimento di un arto o di due arti in maniera fortemente asimmetrica, con rigidità, posture distoniche e mioclonie

Esami strumentali

Gli esami neuroradiologici (TC o RM) evidenziano un'atrofia corticale fronto-parietale asimmetrica, che tende a progredire. L'EEG può evidenziare una bradidisritmia asimmetrica, che generalmente caratterizza la fase intermedia della malattia. La PET mostra un'asimmetria di metabolismo cerebrale, con riduzione nelle regioni fronto-parietali dell'emisfero opposto all'arto maggiormente affetto, nonché una riduzione della ricapatazione della fluorodopa nel neostriato (Tab. VI).

Anatomia patologica

Il segno distintivo è costituito da una degenerazione asimmetrica della corteccia fronto-parietale. Nei due terzi dei casi, la degenerazione interessa la corteccia rolandica ed è correlata con il lato clinico colpito. Sono sempre interessati anche la sostanza nera parte compatta e, in misura variabile, anche altri nuclei (talamo, grigio periacqueduttale, nucleo rosso, nucleo dentato, nuclei olivari inferiori). A livello delle regioni colpite è possibile evidenziare le cellule di Pick (neuroni acromatici e rigonfi), che rappresentano prevalentemente cellule piramidali grandi e medie, in via di degenerazione, e costituiscono un reperto tipico, ma non specifico. Le cellule di Pick sono presenti anche nella malattia di Pick, nella malattia di Creutzfeldt-Jakob, nella paralisi sopranucleare progressiva, nella sclerosi laterale amiotrofica e nella malattia di Alzheimer.

Sono presenti anche placche neurofibrillari e numerose placche argirofile tau positive. La presenza di queste ultime accomuna la degenerazione corticobasale a numerose altre malattie, tra cui la malattia di Pick e la paralisi sopranucleare pro-

gressiva. In tutte queste tre forme, le placche sono costituite da proteina tau fosforilata, ma la composizione del polipeptide è differente. La presenza di placche tau positive non è la sola analogia esistente tra le tre forme. Anche la malattia di Pick è caratterizzata da una degenerazione lobare asimmetrica e dalla presenza dei corpi di Pick (costituiti da inclusioni neuronali argirofile). Questi ultimi sono di norma assenti nella degenerazione corticobasale. La malattia di Pick è ulteriormente

contraddistinta dal coinvolgimento della corteccia temporale e dell'ippocampo, che sono di norma risparmiati nella degenerazione corticobasale. La paralisi sopranucleare progressiva, può anche presentare una importante sovrapposizione con la degenerazione corticobasale, poiché la morfologia e la distribuzione della degenerazione neurofibrillare sono simili e la paralisi sopranucleare progressiva, in alcuni casi, può presentare un coinvolgimento corticale asimmetrico.

MALATTIA DEI CORPI DI LEWY

Si tratta di una sindrome parkinsoniana associata a deterioramento intellettuale, caratterizzata dalla presenza di corpi di Lewy nella corteccia cerebrale. I corpi di Lewy sono inclusi neuronali eosinofili, composti in prevalenza da neurofilamenti a basso peso molecolare. Nella malattia di Parkinson sono localizzati prevalentemente nei nuclei del tronco cerebrale e in particolare nei neuroni residui della sostanza nera; nella malattia dei corpi di Lewy hanno una topografia più diffusa sia a livello corticale che sottocorticale. I classici corpi di Lewy, caratterizzati da un nucleo centrale ialino, sono osservati soprattutto nel tronco cerebrale; i corpi di Lewy corticali costituiscono invece inclusi neuronali meno definiti, e si osservano soprattutto a livello della corteccia cerebrale. Nella malattia dei corpi di Lewy sono presenti entrambi i tipi di inclusi in associazione a reperti diversi, quali placche senili o, più raramente, degenerazione neurofibrillare.

La malattia è caratterizzata dalla presenza di demenza e di un parkinsonismo rigido-acinetico, in genere non grave e non responsivo alla levodopa, con un'importante compromissione posturale.

Il deterioramento cognitivo tipico è caratterizzato da una compromissione selettiva delle funzioni attentive, visuospatiali e in generale delle funzioni sottocorticali. Soprattutto al suo esordio, il deterioramento si distingue da quello della malattia di Alzheimer, in cui prevalgono i deficit mnesici.

Il sospetto clinico di malattia dei corpi di Lewy deve essere posto in particolare quando si osservino fluttuazioni rilevanti delle funzioni attentive e cognitive. La comparsa di allucinazioni visive e di episodi di breve sospensione dello stato di coscienza è molto caratteristica. Con la progressione della malattia, il deterioramento cognitivo diviene poi qualitativamente indistinguibile dalle altre forme di demenza.

DISCINESIE E MOVIMENTI STEREOTIPATI (Tabb. XII e XIII)

COREE

MALATTIA DI HUNTINGTON

La malattia di Huntington è una malattia degenerativa ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla comparsa di corea, da deterioramento intellettuale e da disturbi del comportamento. L'alterazione genetica consiste in una espansione della ripetizione trinucleotidica CAG all'interno del gene IT-15, che codifica una proteina denominata *huntingtina*. La malattia è il prototipo delle forme ereditarie autosomiche do-

minanti e si trasmette con una penetranza pressoché completa. La fitness genetica è molto elevata, poiché vi è una elevata probabilità di riproduzione dei portatori, i quali trasmettono efficacemente la mutazione alle generazioni successive. Si ritiene che i pazienti con malattia di Huntington derivino da un numero molto limitato di mutazioni avvenute nel corso dei secoli.

La malattia è ubiquitaria, con una prevalenza

Tab. XII. Classificazione delle discinesie

<i>Denominazione</i>	<i>Descrizione</i>
Tremore	Oscillazioni ritmiche involontarie del corpo o di alcune sue parti
Distonia	Sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari prolungate, che producono frequentemente dei movimenti ripetitivi di torsione o posture anomale
Corea, atetosi, ballismo	Movimenti brevi e rapidi, fluenti in direzione prossimo-distale, non finalizzati, associati ad ipotonia e ad imperistenza motoria
Tic	Movimenti rapidi e bruschi (tic motori) o suoni (tic sonori). Questi ultimi sono provocati dalla respirazione nasale, mediante il passaggio dell'aria in bocca o nella gola
Mioclono	Scosse improvvise, brevi e involontarie generate dal sistema nervoso centrale (interessano le estremità, il viso o il tronco)
Sindrome da soprassalto	Reazione di soprassalto particolarmente accentuata, seguita da un altro movimento involontario (per esempio, una rigidità generalizzata)

di 5-10 casi su 100.000. In alcune aree geografiche (ad esempio il Giappone e la Finlandia) vi è una prevalenza inferiore (di 0,1-0,5 su 100.000), probabilmente perché la malattia vi è stata importata senza che si siano verificate mutazioni spontanee locali.

Genetica

La malattia di Huntington è causata da una mutazione a carico del gene IT15, localizzato sul cromosoma 4. Il gene codifica una proteina di 348 KD denominata "huntingtina", la cui funzione è ancora sconosciuta. Si tratta di una proteina citoplasmatica ubiquitaria, espressa preferenzialmente a livello delle terminazioni nervose. La sua localizzazione elettiva nelle strutture di membrana fa ipotizzare che essa intervenga nelle funzioni di trasporto delle vescicole sinaptiche. I dati sperimentali indicano che la huntingtina gioca un ruolo importante nelle fasi precoci dello sviluppo embrionale: gli embrioni murini portatori della delezione omozigote del gene IT15 non completano la fase di gastrulazione, ed i topi con diminuita espressione del gene IT15 presentano uno sviluppo anormale del sistema nervoso centrale.

L'anomalia genetica alla base della malattia di Huntington è rappresentata dall'espansione di una tripletta CAG all'interno del primo esone del gene. In condizioni normali la ripetizione di triplette è compresa tra 6 e 35; nella malattia di Huntington sono stati rilevati valori compresi tra

Tab. XIII. Classificazione movimenti stereotipati

Acatisia	Impossibilità di rimanere immobile, associata ad una necessità interna di muoversi
Compulsioni	Comportamenti ripetitivi coscienti, stereotipati (per esempio, contare, verificare o evitare)
Gesticolazioni	Posture o gesti semplici (generalmente delle mani) propri di un individuo e determinati dalla tradizione culturale
Gambe senza riposo	Necessità impellente di muovere le gambe per alleviare una sensazione disagiata
Manierismi	Movimenti comuni eseguiti in modo bizzarro (per esempio, afferrare una penna con due mani per scrivere, tenere una tazza in un modo particolare)

Le discinesie sono definite tardive, se conseguenti all'uso di farmaci neurolettici, o psicogene, se dovute a un disturbo somatoforme o di simulazione.

35 e 120 ripetizioni. Tra 36 e 39 ripetizioni, il rischio di sviluppare la malattia rimane indeterminato, sia a causa di una penetranza incompleta, che per la possibilità di una insorgenza tardiva del quadro clinico. Una anamnesi familiare negativa non esclude la diagnosi, poiché (1) non esiste un limite superiore dell'età di esordio e (2) è stata accertata la possibilità di retromutazioni. Esiste una correlazione inversa tra il grado di espansione genica e l'età di esordio della malattia, che è ben documentabile retrospettivamente; tuttavia, il valore prospettico di questa osservazione è ben più limitato, poiché l'espansione genica non consente di prevedere esattamente l'età di esordio.

L'espansione genica è instabile: il numero di ripetizioni è più elevato nelle cellule germinali maschili rispetto alle cellule somatiche; nel corso della meiosi la mutazione può espandersi ulteriormente, determinando un incremento del numero di triplette trasmesse. Questo fenomeno è osservato in prevalenza nella linea di trasmissione paterna, che è caratterizzata da un incremento medio dell'espansione pari o superiore a 10 ripetizioni ed è associato ad una anticipazione clinica dell'età di esordio. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, non si verificano variazioni significative del fenotipo. Nella trasmissione materna, invece, la mutazione è più stabile e comporta un'espansione media di 0,6 triplette. In taluni casi è possibile che l'espansione si riduca piuttosto che aumentare (retromutazione); ciò determina la trasmissione di un allele non patologico, ma ancora instabile, che potrà quindi riespandersi nelle generazioni successive. È attualmente accertato che esistono nuove mutazioni della malattia; queste sono molto rare e generalmente legate all'incre-

mento di una sequenza già al limite del valore di instabilità (30-35 ripetizioni).

Un'espansione eccessiva di sequenze contenenti la tripletta CAG è responsabile di altre malattie neurologiche degenerative tra cui le atassie spinocerebellari autosomiche dominanti ed altri disturbi del movimento (Tab. XIV).

Tutte queste malattie sono caratterizzate dalla produzione di proteine contenenti sequenze poliglutamminiche (malattie da poliglutammine), che si prolungano in seguito alla espansione delle triplette CAG che le codificano. Le malattie da espansione di sequenze poliglutamminiche presentano una serie di caratteristiche comuni: (1) si tratta di malattie autosomiche dominanti, ad eccezione della sola atrofia spino-bulbare eterosomica; (2) il coinvolgimento clinico del sistema nervoso centrale è caratterizzato da degenerazione neuronale selettiva, mentre l'espressione della mutazione genetica è ubiquitaria; (3) vi è una relazione diretta tra esordio delle manifestazioni cliniche e la dimensione dell'espansione poliglutamminica; (4) è presente una anticipazione dell'età di esordio nelle generazioni successive, a causa della instabilità meiotica dell'espansione.

Si ritiene che la patogenesi della degenerazione osservata nella malattia di Huntington e nelle malattie da poliglutammine sia dovuta alla acquisizione di una funzione neurotossica in seguito all'espansione genica. Infatti, è stato osservato che l'espansione non riduce l'espressione della proteina e che la degenerazione neuronale non compare nel caso in cui si verifichi una delezione dei geni contenenti l'espansione. La sola eccezione è rappresentata dal gene SCA6, le cui mutazio-

ni inattivanti comportano lo sviluppo di un fenotipo simile a quello prodotto dalla espansione.

I meccanismi che promuovono la degenerazione neuronale selettiva non sono ancora conosciuti. L'espansione poliglutamminica agisce probabilmente come centro di aggregazione, che interagisce con altre proteine, dando origine a dei frammenti che contengono la porzione poliglutamminica. Questi migrano nel nucleo e possono formare aggregati. Nei modelli sperimentali della malattia di Huntington e delle atassie cerebellari è possibile osservare inclusioni nucleari nel sistema nervoso, così come nelle malattie naturali. In effetti, per quanto riguarda in particolare la malattia di Huntington, è stato dimostrato che frammenti di huntingtina contenenti 51 residui glutamminici possono formare *in vitro* aggregati simil-amiloidei, con morfologia fibrillare simile a quella riscontrata nella malattia di Alzheimer e nelle malattie da prioni. Esiste una dimensione soglia della espansione poliglutamminica, perché si innesci la formazione di aggregati; è possibile che esista una relazione lineare tra la dimensione dell'espansione e la tendenza alla polimerizzazione, oppure che si verifichi un cambiamento conformazionale critico solo quando l'espansione raggiunge la dimensione di 35-40 residui.

È stato recentemente dimostrato che la huntingtina è un substrato della caspasi 3, una caspasi proapoptotica, e di altri enzimi con funzioni di regolazione dell'apoptosi. La digestione della huntingtina espansa porta probabilmente alla formazione di aggregati responsabili dell'effetto tossico. La possibilità di utilizzare sostanze in grado di inibire tali interazioni e di interferire con

Tab. XIV. Malattie da espansione della tripletta CAG

Malattia	Neuropatologia	Ambito normale	Ambito patologico	Proteina
Malattia di Huntington	Corpo striato e corteccia cerebrale (nelle fasi tardive)	6-35	36-121	Huntingtina
SCA1	Cellule di Purkinje, nucleo dentato e tronco dell'encefalo	6-39	40-81	Ataxina 1
SCA2	Cervelletto, nuclei pontini, sostanza nera	15-29	35-64	Ataxina 2
SCA3 (malattia di Machado-Joseph)	Sostanza nera, globo pallido, nuclei pontini, corteccia cerebellare	13-42	61-84	Ataxina 3
SCA6	Atrofia cerebellare e del tronco encefalico	4-18	20-30	Subunità $\alpha 1A$ del canale del calcio
SCA7	Cellule retiniche (fotocettori e cellule bipolari), corteccia cerebellare e tronco encefalico	7-17	37-130	Ataxina 7
Atrofia muscolare spinobulbare	Motoneuroni dei corni anteriori del midollo spinale, del bulbo e gangli delle radici dorsali	11-34	40-62	Recettore per gli androgeni
Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA)	Globo pallido, nucleo subtalamico, nucleo dentato e nucleo rosso	7-35	49-88	Atrofina

i meccanismi della degenerazione neuronale rappresenta una promettente linea di ricerca.

Quadro clinico

La malattia di Huntington può esordire ad ogni età, ma di norma compare tra i 35 e i 42 anni. La sintomatologia e l'età d'esordio variano in rapporto alla dimensione dell'espansione genica. Quanto minore è il numero di triplette, tanto più elevata è l'età di esordio; in tali casi la malattia si presenta comunemente con corea. È questo, ad esempio, il caso della corea senile (definita comunemente "corea benigna"). Quanto più elevata è l'espansione genica tanto più precoce è l'età di insorgenza. Quando il numero di triplette è superiore a 55 vi è una elevata probabilità che la malattia si presenti fin dall'inizio con un quadro parkinsoniano rigido-acinetico. È questo il caso della cosiddetta forma di Westphal o variante rigida della malattia di Huntington. La forma tipica della malattia è comunemente associata ad una espansione genica di 40-55 ripetizioni, si presenta nell'età adulta (40-50 anni) con corea e disturbi comportamentali ed evolve verso una forma parkinsoniana rigido-acinetica nel corso di 10 anni circa.

Sin dalle fasi più precoci della malattia è possibile evidenziare alterazioni della motilità oculare, quali un rallentamento delle saccadi, difficoltà nell'inibire l'ammiccamento o i movimenti del capo durante i movimenti alternati dello sguardo, un incremento della latenza delle saccadi di fissazione su comando. I movimenti oculari di inseguimento sono spesso interrotti da intrusioni saccadiche opposte alla direzione dello sguardo.

L'aspetto clinico più caratteristico della malattia è la corea (Fig. 4C). Questa è una discinesia irregolare e stereotipata, che può interessare qualsiasi distretto corporeo e si estende di norma alla muscolatura buccofaringea e respiratoria: la corea è un movimento involontario, che fluisce rapidamente da un distretto corporeo ad altri contigui in direzione da o verso la faccia. I pazienti tendono spesso a "camuffare" la discinesia con un gesto volontario non necessario (per esempio la corea di un braccio può essere inserita nel gesto di riavviarsi i capelli).

La corea si associa a *impersistenza motoria*, cioè alla incapacità di sostenere una contrazione muscolare volontaria prolungata. In clinica, l'im-

persistenza è rivelata da continue variazioni della stretta di mano (la "mano del mungitore"), dalla incapacità a tenere la lingua sporta per almeno 20 secondi o dalla interruzione della fissazione di una mira posta nello sguardo di lateralità. La corea si associa a ipotonia.

La gravità della corea è molto variabile. In fase iniziale, la discinesia è percettibile a livello delle mani e della faccia, nelle fasi intermedie della malattia la corea raggiunge la massima espressione e interferisce con i movimenti volontari, con la stabilità posturale e con la deambulazione. Nelle prime fasi di malattia, prima che la corea compaia, è spesso possibile osservare tic, motori e sonori, che poi scompaiono e non sono presenti nella fase florida. Nelle fasi avanzate, il quadro clinico evolve in una sindrome parkinsoniana rigido-acinetica associata a distonia e segni corticospinali (Fig. 4D).

Sono abitualmente presenti disturbi psicologici: affettivi, della personalità e del tono dell'umore. Nelle fasi iniziali si osserva spesso una sindrome depressiva, che è responsabile dell'elevato rischio di suicidio nei primi anni di malattia. Tentano il suicidio i pazienti ancora integri sul piano cognitivo e consapevoli della gravità della malattia, che hanno potuto osservare nei loro familiari. Si osserva frequentemente la presenza di un disturbo ossessivo-compulsivo, la cui associazione con le malattie dei gangli della base è comune; più raramente si osservano disturbi ipomaniacali o bipolari, psicosi o comportamenti antisociali.

Quando si osserva la corea, è di norma già presente un deterioramento intellettuale: il paziente ha difficoltà a far fronte agli impegni professionali, manifesta un cambiamento di carattere e riduce progressivamente gli interessi sociali. In fase conclamata, il deterioramento intellettuale è caratterizzato da bradifrenia, da deficit attentivi e da compromissione delle capacità di pianificazione e sviluppo di compiti complessi; non si osserva in genere la compromissione di facoltà specifiche, quali il linguaggio, la memoria o il calcolo.

Nel 5-10% dei casi la malattia di Huntington compare prima dei 20 anni. Questi pazienti ricevono solitamente la mutazione dal padre (anticipazione genetica della trasmissione paterna), hanno un'elevata espansione genetica e presentano già i segni parkinsoniani con rigidità, acinesia, e distonia, un grave deterioramento intellettuale, segni piramidali, epilessia (nel 40% dei casi) e

mioclonie. Le forme giovanili rappresentano forme gravi della malattia di Huntington, che fin dall'inizio acquisiscono i caratteri clinici osservati nelle fasi tardive delle forme con presentazione coreica. Tali forme precoci (giovanili o infantili) sono talora difficili da diagnosticare, a causa del grave interessamento del sistema nervoso centrale e dell'assenza di corea.

Nel 28% dei casi la malattia si presenta dopo i 50 anni: le forme tardive presentano un'evoluzio-

ne clinica meno grave e alterazioni neuropatologiche minori. È ormai dimostrato che le forme di corea senile rappresentano comunemente varianti tardive della malattia di Huntington. È possibile, ma non dimostrato, che esistano coree benigne ereditarie sostenute da geni diversi. La possibilità che la malattia di Huntington si presenti in età senile con un fenotipo incompleto rende necessaria la ricerca della espansione genica in tutte le forme di corea ad evoluzione benigna.

ALTRE COREE

Esistono diverse forme di corea, sia familiari che sporadiche. Le forme genetiche comprendono la malattia di Huntington, prototipo della corea ereditaria, e malattie più rare, quali la neuroacantocitosi e la degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA). Le cause più frequenti di corea sporadica comprendono: la corea di Sydenham, la gravidanza o l'uso di contraccettivi orali, taluni farmaci (soprattutto gli anticolinergici, la levodopa, i neurolettici e gli antiepilettici), il lupus eritematoso sistemico, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la tireotossicosi, la policitemia vera e i disturbi cerebrovascolari.

La diagnosi differenziale della corea deve comprendere taluni esami di laboratorio, quali la ricerca di acantociti, il dosaggio della creatinfosfochinasi, la velocità di eritrosedimentazione, il dosaggio degli ormoni tiroidei, degli anticorpi antinucleo e antifosfolipidi, il titolo antistreptolisinico, il titolo anti-DNAse B e la RM cerebrale. Anche nelle forme sporadiche è opportuno eseguire il test genetico per escludere la malattia di Huntington. In assenza di una eziologia chiara, è utile escludere anche la mutazione per la DRPLA.

COREA DI SYDENHAM E SINDROMI CORRELATE

La corea di Sydenham è denominata anche corea minore o reumatica; è caratterizzata dall'associazione di corea e di disturbi del comportamento, che compaiono in occasione di una febbre reumatica o in seguito ad un'infezione da streptococco beta emolitico gruppo A.

La sindrome si presenta comunemente tra i 3 ed i 17 anni di età, a sei mesi o più di distanza dall'infezione streptococcica, con corea generalizzata, tic, disturbi di tipo ossessivo-compulsivo, distraibilità ed irrequietezza. Le manifestazioni cliniche regrediscono spontaneamente nel 75% dei casi nell'arco di 1-6 mesi, recidivano nel 20-60% dei casi, generalmente nel corso dei primi 2 anni; più raramente persistono.

Questa malattia è dovuta ad una disfunzione dei neuroni striatali, sostenuta da un meccanismo autoimmune. È stato dimostrato che gli anticorpi diretti contro la proteina M dello streptococco interagiscono con epitopi citoplasmatici neuronali.

In individui predisposti, ciò è sufficiente ad innescare un'aggressione autoimmune dei gangli della base.

La corea gravidica è una condizione rara, in genere benigna, che colpisce prevalentemente le donne con antecedenti di corea di Sydenham o di forme correlate (ad esempio la corea da estrogeni). La corea gravidica e quella da estrogeni sono probabilmente causate dall'azione degli ormoni sui gangli della base, dato che gli estrogeni inducono una iposensibilità dei recettori dopaminergici. La comparsa di corea nel periodo gestazionale può essere comunque dovuta ad altre forme cliniche, quali la malattia di Huntington, il lupus eritematoso sistemico o una sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Nel 4% dei pazienti con lupus eritematoso sistemico può comparire una sindrome coreica, che si manifesta solitamente durante le fasi attive della malattia. La corea può essere generalizzata o

unilaterale ed è di norma transitoria. Le recidive avvengono in un quarto dei pazienti, ma è raro che la corea persista.

Nella sindrome primitiva da anticorpi anti-fosfolipidi è frequente osservare la comparsa acuta di corea generalizzata o di ballismo, soprattutto durante una gravidanza o un trattamento con contraccettivi orali. In queste pazienti, così come nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico, le immagini del sistema nervoso sono spesso normali o con alterazioni transitorie.

È frequente l'osservazione di anticorpi anticardiolipina nel lupus eritematoso sistemico e nella corea di Sydenham. La reattività crociata esistente tra antigeni streptococcici, neuronali e la cardiolipina costituisce il possibile legame patogenetico tra queste malattie. Raramente sono state descritte manifestazioni coreiche in associazione a collagenopatie, quali la poliarterite nodosa, la malattia di Behcet e le vasculiti primitive del sistema nervoso centrale.

Neuroacantocitosi

La neuroacantocitosi è una rara malattia ereditaria caratterizzata da discinesie (in prevalenza corea) e dalla presenza di acantociti nel sangue periferico.

L'età di esordio è variabile; nella maggior parte dei casi la malattia compare tra i 30 ed i 50 anni con una sindrome coreica, talora associata a distonia e tic. Con la progressione della malattia, compare un parkinsonismo rigido-acinetico, a cui possono associarsi una polineuropatia assonale, deterioramento intellettivo, disturbi psichiatrici e epilessia. La malattia è spesso caratterizzata da gravi discinesie oro-mandibolari, che comportano frequenti automutilazioni a carico delle labbra e della lingua.

La trasmissione ereditaria è variabile: la maggior parte dei casi sono trasmessi in forma autosomica recessiva. La malattia è stata recentemente associata a un sito in posizione 9q21. In qualche caso sono state osservate una trasmissione autosomica dominante o eterosomica.

La neuroacantocitosi è caratterizzata da atrofia del nucleo caudato e dello striato. A differenza della malattia di Huntington, la corteccia cerebrale, il nucleo subtalamico, il tronco cerebrale ed il

cervelletto sono risparmiati dal processo degenerativo. La malattia deve il suo nome alla caratteristica morfologia spiculata dei globuli rossi (acantociti), una anomalia non specifica della malattia, osservata anche in altre malattie neurologiche (quali ad esempio, l'abetalipoproteinemia e la sindrome di McLeod). La diagnosi differenziale con la prima può essere posta mediante il dosaggio delle lipoproteine, il cui profilo nella neuroacantocitosi è normale. La sindrome di McLeod è caratterizzata da trasmissione eterosomica, da disturbi neurologici e da una diminuita espressione del sistema antigenico *Kell*.

La diagnosi di neuroacantocitosi è posta se si osserva almeno il 3% di acantociti in uno striscio a fresco di sangue periferico. In alcuni pazienti è talora difficile rilevare gli acantociti, soprattutto se si effettuano meno di tre strisci di sangue periferico.

Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana

L'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana è una malattia degenerativa a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un'espansione della tripletta CAG in un gene situato in posizione 12p.

La maggior parte dei casi sono stati descritti in Giappone, dove questa forma morbosa è più frequente della malattia di Huntington: l'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana ha presentazioni diverse, il che rende spesso difficile la sua distinzione dalla malattia di Huntington o dalle atassie spinocerebellari.

È possibile distinguere tre fenotipi fondamentali caratterizzati dall'associazione di corea, distonia, demenza, atassia cerebellare, mioclono ed epilessia. Esiste una notevole eterogeneità clinica, che rende il fenotipo molto variabile anche all'interno di una stessa famiglia.

Le forme coreiche ed atassiche della malattia esordiscono di norma dopo 20 anni d'età; le forme ad esordio più precoce sono caratterizzate da un più elevato numero di triplette e da epilessia mioclonica progressiva.

Le alterazioni neuropatologiche comprendono degenerazione del nucleo dentato, del nucleo rosso, del globo pallido esterno e del nucleo subtalamico.

Coree secondarie

Una corea unilaterale è spesso sintomatica di lesioni focali a carico dei gangli della base o del talamo. Le più comuni lesioni di questo tipo sono di origine ischemica o emorragica. La loro evoluzione è in genere benigna: i sintomi si presentano bruscamente e nella maggior parte dei casi vanno gradualmente incontro a remissione spontanea nel corso di qualche giorno o di qualche settimana. Frequentemente il quadro clinico esordisce con ballismo, spesso unilaterale (emiballismo, Fig. 4E), a cui segue una corea prima della remissione. Il ballismo è una discinesia più brusca e violenta della corea, con una distribuzione prossimale (ricorda il gesto di scagliare un oggetto), e consegue in genere ad una lesione del nucleo sub-talamico.

I gangli della base sono particolarmente suscettibili al danno ipossico a causa del loro elevato metabolismo ossidativo; ciò spiega lo sviluppo di sindromi infantili secondarie a sofferenza perinatale e di sindromi discinetiche (coreiche, ma più spesso distoniche) dell'età adulta, secondarie ad arresto cardiaco o ad altre cause di ipossia cerebrale. La policitemia vera è talora associata a corea: la causa è forse da ricondurre all'aumento della viscosità ematica e ad una conseguente sofferenza ipossica dei gangli della base. La corea

policitemica interessa preferenzialmente le donne dopo i 50 anni, può comparire insidiosamente o bruscamente, tende a generalizzarsi e coinvolge preferenzialmente il viso, la lingua e gli arti superiori. Spesso la corea presenta remissioni e ricorrenze spontanee per settimane o anni. La correzione della policitemia è di norma associata ad un miglioramento delle discinesie, ma non c'è una relazione stretta tra il valore ematocrito e l'intensità della corea.

L'ipertiroidismo può associarsi a corea, soprattutto nelle donne giovani. La corea ha spesso un carattere continuo e solo raramente parossistico, con coinvolgimento della porzione distale degli arti, della testa e della lingua. La correzione dell'alterazione endocrina comporta di norma la risoluzione della corea.

Una sindrome coreica può essere raramente causata da alterazioni elettrolitiche e metaboliche, quali l'ipocalcemia e variazioni estreme della glicemia. Altre forme rare comprendono le meningiti e le encefaliti.

Le discinesie indotte dalla levodopa, che spesso hanno una fenomenologia coreica, sono state discusse nel capitolo relativo alla malattia di Parkinson. Anche altri farmaci possono provocare corea; tra questi, i più importanti sono i neurolettici.

DISTONIE

La distonia è caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie e prolungate, tali da produrre movimenti ripetitivi di torsione (movimenti distonici) o posture anomale (posture distoniche). I movimenti distonici possono essere sia lenti che rapidi, ma interessano generalmente in maniera ripetitiva un preciso territorio somatico. Il rapporto con il movimento volontario e la mancanza di fluenza permettono di differenziare la distonia dalla corea. La distonia è di norma attivata dai movimenti volontari, mentre la corea si sovrappone ad essi in modo casuale. Vi sono tre gradi di attivazione possibili. La *distonia compito-specifica* è attivata dalla esecuzione volontaria di taluni compiti motori che coinvolgono generalmente i movimenti fini (ad esempio lo scrivere), ma non

da altri compiti effettuati dalla stessa parte del corpo (ad esempio mangiare o suonare il piano). La *distonia movimento-specifica* è attivata dalla maggior parte dei compiti motori che interessano una determinata regione corporea. La *distonia a riposo* è naturalmente osservata anche in assenza di movimento della parte del corpo interessata.

In ogni caso, la distonia si aggrava con il prolungarsi dell'attività motoria volontaria. La *distonia da iperafflusso* consiste nella diffusione di una distonia movimento-specifica (durante taluni movimenti volontari) alle regioni limitrofe a quelle interessate dal movimento, (ad esempio, dalla mano verso il braccio, la spalla e il distretto cranio-cervicale). La *distonia speculare* compare in un territorio affetto, quando si eseguono movimenti volon-

tari (e ripetitivi, di norma) dell'arto controlaterale. Un elemento semeiologico importante per la diagnosi di distonia è la rilevazione dei "gesti antagonisti" (o "trucchi sensoriali"). Questi danno l'impressione di correggere il movimento discinetico, ma in realtà rappresentano movimenti volontari, che sono automaticamente selezionati nel corso del tempo, poiché la loro esecuzione permette di inibire la distonia per qualche secondo. La particolarità semeiologica della distonia spiega la difficoltà del suo inquadramento clinico da parte dei non specialisti e rende ragione del fatto che essa sia stata considerata a lungo un disturbo del movimento psicogeno.

La distonia può interessare qualsiasi segmento corporeo e, come anticipato, può manifestarsi sia a riposo che durante il movimento volontario (distonia d'azione). La distonia compito-specifica può rappresentare la fase iniziale di una forma clinica in cui, con l'aggravamento, la distonia comparirà anche a riposo.

La distonia si associa frequentemente a tremore, che può avere un aspetto clinico del tutto indistinguibile dal tremore essenziale oppure può essere irregolare, "clonico". Un tremore posturale, semeiologicamente indistinguibile dal tremore essenziale è presente in circa un quarto dei pazienti con distonia; in altri pazienti si manifesta un tremore meno rapido e a più bassa frequenza (2-5 Hz) che può anche precedere la comparsa di movimenti e posture distoniche (tremore distonico).

Dal punto di vista eziologico, le distonie vengono distinte in forme *primarie* (a ricorrenza familiare o sporadica) e *sintomatiche* (secondarie), in cui è possibile individuare una lesione specifica del sistema nervoso centrale, di tipo degenerativo, metabolico, tumorale, infiammatorio, traumatico, ipossico o tossico (Tab. XV). Le forme primarie sono genetiche; possono essere distinte in distonie semplici, caratterizzate dalla sola presenza di distonia e di tremore e in distonie plus, caratterizzate dall'associazione di distonia con un altro disturbo del movimento (distonia mioclonica, distonia-parkinsonismo, ecc).

Le distonie possono essere ulteriormente classificate sulla base dell'età di esordio e della distribuzione topografica. La distonia è focale, se interessa una sola parte del corpo, segmentale se interessa distretti contigui (per esempio un braccio e la muscolatura cervicale), multifocale se sono colpite due o più parti non contigue, e gene-

ralizzata quando è colpito un arto inferiore in associazione con un altro segmento corporeo. Le distonie ad esordio infantile evolvono tipicamente in forme generalizzate, quelle ad esordio in età adulta sono generalmente forme focali con scarsa progressione clinica.

I dati raccolti da uno studio epidemiologico europeo su 1134 casi di distonia, hanno mostrato che l'84% dei pazienti presenta una forma primaria, nel 76% dei casi focale e nel 21% segmentale. La distonia cervicale è la forma più frequente di distonia. Vi è una familiarità positiva nel 27% dei casi di distonia generalizzata primaria e nel 6% dei casi di distonia focale.

Tab. XV. Classificazione delle distonie

Distonie primarie

- Distonia di Oppenheim: esordio infantile o adolescenziale, autosomica dominante, locus DYT1 (delezione GAG)
- Fenotipo misto: esordio infantile o adulto, autosomica dominante, frequente coinvolgimento del distretto craniocervicale; locus DYT6; frequente nelle famiglie Mennonite e Amish
- Esordio adulto, autosomica dominante con penetranza molto ridotta; coinvolgimento non progressivo del distretto cranio-cervicale o brachiale; in alcune famiglie: locus DYT7

Distonie secondarie a malattie ereditarie

- Distonia sensibile alla levodopa (DYT5)
- Distonia mioclonica
- Malattia Luga (parkinsonismo-distonia, eterosomica recessiva: locus DYT3)
- Malattia di Wilson
- Gangliosidosi
- Leucodistrofia metacromatica
- Sindrome di Nyhan
- Omocistinuria
- Malattia di Hartnup
- Acidemia glutarica
- Malattia di Leigh
- Malattia di Hallevorden-Spatz
- Neuroacantocitosi
- Atassia-teleangectasia
- Malattia di Huntington
- Malattia di Machado-Joseph (SCA3)
- Encefalomiopatie mitocondriali

Di origine ambientale

- Danno perinatale
- Encefalite
- Trauma cranico
- Mielinolisi pontina
- Lesioni focali (malattie cerebrovascolari, neoplasie, sclerosi multipla, ecc.)
- Mielopatia cervicale
- Traumatismo dei nervi periferici
- Farmaci
- Tossine

Distonia associata a parkinsonismo

Distonia psicogena

FORME PRIMARIE GENERALIZZATE

I due terzi delle distonie generalizzate ad esordio infantile sono sostenute da una mutazione a livello del gene DYT1, localizzato in posizione 9q34. Tale gene codifica una proteina legante l'ATP, denominata torsina A (13). La torsina A è espressa in tutto il sistema nervoso centrale, soprattutto a livello dell'ippocampo, della parte compatta della sostanza nera e del cervelletto. Il ruolo patogenetico di questa proteina è ancora sconosciuto.

Il fenotipo più caratteristico associato alla mutazione del gene DYT1 è rappresentato dalla distonia primaria di torsione, già descritta da Oppenheim nel 1911, che ha utilizzato per primo il termine distonia. La malattia è autosomica domi-

nante a penetranza incompleta, colpisce tutti i gruppi etnici, ma è particolarmente frequente tra gli ebrei Aschenaziti. Esordisce nella prima o nella seconda decade di vita con una distonia d'azione a carico degli arti inferiori, che successivamente si estende per contiguità ad altri distretti. Più raramente la distonia primaria di torsione esordisce a carico degli arti superiori, della muscolatura assiale (soprattutto cervicale) o a carico della muscolatura laringea.

L'analisi genetica permette di individuare i portatori della delezione, ma, a causa della penetranza incompleta, non consente di individuare in anticipo chi svilupperà la malattia, dato che la probabilità che un portatore sviluppi il fenotipo è del 30%.

FORME PRIMARIE FOCALI

La distonia primaria (Tab. XVI) con esordio nell'età adulta è comunemente una forma sporadica focale non progressiva. Recentemente sono stati individuati due geni in famiglie affette da distonia primaria ad esordio tardivo: il gene DYT6, localizzato sul cromosoma 8, associato a una distonia familiare cranio-cervicale; il locus DYT7, localizzato in posizione 18p, associato a una forma familiare di distonia cranio-cervicale focale ad esordio nell'età adulta. Un altro gene legato alla distonia cranio-cervicale è stato localizzato recentemente. La distonia cervicale è la forma più frequente di distonia focale; il torcicollo è associato a dolore locale in circa i due terzi dei pazienti e a tremore del capo (fino al 60% dei casi).

Il blefarospasmo è una distonia del muscolo orbitale degli occhi. È caratterizzato dalla chiusura bilaterale involontaria delle palpebre. Interessa più frequentemente le donne e si presenta inizialmente con un aumento della frequenza di

ammiccamento palpebrale, associato a una sensazione di fastidio e di irritazione oculare, fino alla comparsa di spasmi di chiusura delle palpebre. È aggravato dall'esposizione alla luce diretta, talora dai movimenti oculari, dalla lettura o dal guardare la televisione; causa spesso una invalidità rilevante e conduce ad una cecità funzionale nel 15% dei casi. Il blefarospasmo può essere primario o secondario all'uso di neurolettici; altre forme secondarie sono più rare. Nella maggior parte dei pazienti il blefarospasmo si estende, per iperafflusso, alla porzione facciale inferiore. Quando invece il blefarospasmo è associato a una distonia facciale inferiore si usa la denominazione di sindrome di Meige.

La distonia laringea, o disfonia spasmodica, può presentarsi in due forme: la disfonia adduttoria, caratterizzata da spasmi in adduzione delle corde vocali, e la disfonia abduttoria, meno frequente, caratterizzata da spasmi del muscolo cricoaritenoidico posteriore, che abduce le corde vocali. La disfonia adduttoria produce una voce strozzata, irregolare e frammentata, la disfonia abduttoria produce una voce fiavole, sussurrata, con frequenti pause afone.

La forma più comune di distonia dell'arto superiore è il crampo dello scrivano; sono state anche descritte forme associate ad altre attività professionali o sportive, ad esempio i crampi dei mu-

Tab. XVI. Nomi comuni delle forme focali di distonia

<i>Topografia</i>	<i>Nome comune</i>
Cranica	Blefarospasmo, sindrome di Meige
Cervicale	Torcicollo
Laringea	Disfonia spasmodica, disfonia distonica
Dell'arto superiore	Crampi professionali (dello scrivano, del musicista, del golfista, ecc.)
Del tronco	Scoliosi, lordosi, cifosi, tortipelvi

sicisti, dei giocatori di golf, ecc. Il crampo dello scrivano esordisce come una distonia specifica per la scrittura (forma semplice) e può evolvere,

in circa un terzo dei casi, in una forma, caratterizzata dalla presenza di distonia anche durante gli altri compiti motori dell'arto superiore.

DISTONIE PLUS E DISTONIE SECONDARIE

Le distonie plus sono caratterizzate dall'associazione di distonia e di altri segni neurologici, quali parkinsonismo, segni corticospinali o demenza. Comprendono forme sporadiche e familiari; tra queste ultime vanno ricordate in particolare la distonia sensibile alla levodopa, la distonia mioclonica e la distonia-parkinsonismo delle Filippine.

La distonia sensibile alla levodopa è una malattia autosomica dominante a penetranza incompleta (30%), caratterizzata dall'associazione di distonia generalizzata e di parkinsonismo e sostenuta da un deficit di biosintesi della dopamina. È stata descritta inizialmente in Giappone, ma è presente con analoga prevalenza (0,5 casi per milione) in tutto il mondo e costituisce il 5-10% dei casi di distonia primaria ad esordio infantile. La malattia esordisce in età infantile con una distonia d'azione degli arti inferiori, che diviene successivamente generalizzata. Sono presenti marcate fluttuazioni diurne della sintomatologia, che si aggrava nel corso della giornata e migliora nettamente dopo il riposo notturno, e una risposta clinica alla somministrazione di basse dosi di levodopa (50-200 mg al giorno). In taluni casi la malattia esordisce in età adulta con una sindrome parkinsoniana.

Sono state già descritte 20 differenti mutazioni del gene responsabile, denominato DYT5 e localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14. Il gene codifica l'enzima GTP-ciclodrossilasi I, che catalizza la reazione iniziale del ciclo di biosintesi della tetraidrobiopterina, un cofattore essenziale dell'enzima tirosina-idrossilasi. Nei portatori di mutazioni, i livelli di GTP-cicloidrossilasi sono comunemente inferiori al 20% del normale. Si ipotizza che alla base delle manifestazioni cliniche vi sia una diminuita biosintesi di dopamina, determinata dalla ridotta attività della tirosina idrossilasi, che ne controlla la tappa limitante della biosintesi. La distonia sensibile alla levodopa deve essere distinta clinicamente dalla distonia primaria di torsione ad esordio infantile, dalla malattia di Parkinson giovanile e, talora, dalla paralisi cerebrale infantile. L'analisi del DNA non è

sempre indicativa, poiché diverse mutazioni possono causare la malattia. La PET con fluorodopa o raclopride ne permette la distinzione dalla malattia di Parkinson, poiché la captazione dei traccianti è normale.

La malattia Lubag (distonia-parkinsonismo delle Filippine) è una forma degenerativa a trasmissione eterosomica recessiva, descritta in individui originari della isola Panai nelle Filippine. La malattia può presentare una distonia focale progressiva e una sindrome parkinsoniana poco responsiva alla levodopa, associate alla degenerazione del nucleo caudato e del putamen. Il gene della malattia è stato individuato nella regione centromerica del cromosoma X (Xq12-13.1).

La distonia mioclonica è caratterizzata dall'associazione di distonia e di mioclonie (solitamente d'azione) a carico degli arti superiori e del tronco. Sia la distonia che il mioclono rispondono all'assunzione di alcol. La malattia esordisce nel corso delle prime due decadi di vita e presenta una progressione lenta. È una forma su base genetica (autosomica dominante con penetranza variabile), il cui gene responsabile non è stato ancora identificato.

Talune lesioni metaboliche o strutturali, a carico del putamen e degli altri gangli della base, del mesencefalo o del midollo cervicale possono causare distonia. Le distonie secondarie più comuni comprendono le forme da farmaci ad azione antidopaminergica e le forme post-traumatiche. La distonia può conseguire sia a traumi cranici, soprattutto se associati a lesioni del putamen (nel 88% dei casi) e del caudato (nel 50% dei casi) che a lesioni dei nervi periferici.

Le forme post-traumatiche centrali possono esordire a distanza di mesi o anni dall'episodio acuto; le forme periferiche sono spesso associate a causalgie (sindrome distonia-causalgia) e possono conseguire anche a traumi minori. La sede, e non il tipo di trauma, determina le caratteristiche cliniche della distonia: per esempio un blefarospasmo può insorgere in seguito ad un traumatismo oculare o palpebrale, un torcicollo spasmo-

dico in seguito ad un colpo di frusta, una distonia oromandibolare in seguito a traumi dentali. Il

meccanismo patogenetico è sconosciuto e si ipotizza che vi sia una predisposizione genetica.

TERAPIA DELLE DISTONIE

Il trattamento della distonia è sintomatico e si avvale di differenti classi di farmaci, la cui utilizzazione è basata su criteri empirici.

I farmaci per via sistemica sono indicati principalmente nelle forme segmentali e generalizzate. Gli anticolinergici costituiscono il presidio terapeutico più efficace (40% dei casi), soprattutto nelle forme primarie. La loro utilizzazione è tuttavia limitata dagli effetti collaterali e da una perdita di efficacia con la progressione della malattia. Le benzodiazepine (in particolare il clonazepam) possono migliorare i sintomi nel 15% dei pazienti e risultano utili soprattutto in associazione con gli anticolinergici. Nelle forme generalizzate può essere somministrato baclofene, un agonista GABAergico, sia per via sistemica che per via intratecale. L'uso della levodopa è limitato alla distonia sensibile alla levodopa e alle forme associate a parkinsonismo. Nella distonia di torsione, al contrario, i farmaci neurolettici possono avere un effetto sintomatico, in particolare in associazione agli altri farmaci citati.

Trattamento con tossina botulinica

Questa neurotossina inibisce il rilascio di acetilcolina dal terminale presinaptico e produce una denervazione chimica della placca neuromuscolare e un'atrofia neurogena reversibile. L'effetto dura circa 8-12 settimane e svanisce quando la reinnervazione produce la rigenerazione collaterale delle terminazioni nervose. L'uso della tossina botulinica tipo A rappresenta attualmente il trattamento di prima scelta nelle distonie focali.

L'iniezione di tossina nella parte orbitale o pretarsale del muscolo orbicolare dell'occhio è efficace nel 90% dei casi di blefarospasmo. Gli

effetti collaterali possono derivare dalla diffusione della tossina (ad esempio ptosi o diplopia), oppure da un eccesso di dose, come quando si verificano laoftalmo o entropion.

Nel torcicollo spasmodico la tossina è efficace nel 50-90% dei casi, ma non è raro che taluni pazienti siano resistenti al trattamento sin dall'inizio o lo diventino nel corso della terapia. La resistenza è determinata dalla comparsa di anticorpi diretti contro la tossina o da una errata scelta dei muscoli da iniettare e si manifesta più frequentemente in coloro che hanno ricevuto dosi più elevate.

La tossina botulinica è utile anche nelle distonie oromandibolari, soprattutto nelle forme caratterizzate da trisma, e nelle disfonie spasmodiche in adduzione. Il suo uso nel crampo dello scrivano o in altri crampi professionali è invece di efficacia limitata.

Trattamento chirurgico

La chirurgia è riservata alle forme invalidanti di distonia, che non rispondono alle terapie farmacologiche. È possibile ridurre la motilità muscolare mediante miotomia, sezione dei nervi periferici, rizotomie o denervazioni selettive. Il ricorso a tali tecniche è meno frequente che in passato, perché la tossina botulinica permette oggi di ottenere risultati apprezzabili. La chirurgia periferica può risultare utile in pazienti selezionati. Le tecniche chirurgiche centrali comprendono principalmente la talamotomia, la pallidotomia e la neurostimolazione. Le prime due metodiche sono oggi desuete, mentre la neurostimolazione è in fase di sperimentazione avanzata. Sono indicate nelle forme generalizzate.

TREMORE

Il tremore è un movimento involontario, ritmico ed oscillante. In condizioni fisiologiche, sia durante il mantenimento di posture che durante i movimenti volontari, è sempre presente un tre-

more fisiologico, caratterizzato da una frequenza di 6-12 Hertz e da una ampiezza estremamente ridotta, che non ne consente la rilevazione ad occhio nudo. Il tremore viene ritenuto di rilevanza

medica se è facilmente osservabile a occhio nudo e se produce invalidità funzionale.

La classificazione clinica dei tremori è basata sulle sue caratteristiche fisiche e sulle condizioni in cui esso si manifesta.

Il tremore a riposo interessa un segmento corporeo in stato di rilassamento muscolare, ha una frequenza di 1-5 Hz, e tende a diminuire di ampiezza o a scomparire con i movimenti volontari. Il *tremore a riposo* compare nelle sindromi parkinsoniane, può rispondere al trattamento dopaminergico ed è caratterizzato da un'attivazione alternata dei muscoli antagonisti, al contrario dei tremori posturale e cinetico, che sono caratterizzati da una attivazione sincrona.

Il termine *tremore d'azione* indica qualsiasi tipo di tremore associato alla contrazione muscolare volontaria ed include il *tremore posturale* ed il *tremore cinetico*. Quest'ultimo, compare durante l'esecuzione del movimento volontario, viene ulteriormente distinto in *tremore semplice*, quando appare durante movimenti volontari non diretti verso una mira ed in *tremore intenzionale*, quando si manifesta nel corso di movimenti mirati. Il tremore intenzionale indica una disfunzione cerebellare ed aumenta in ampiezza in prossimità del bersaglio. Nonostante l'ampia variabilità dell'espressione clinica, è verosimile che la fisiopatologia del tremore sia riconducibile ad un numero ristretto di meccanismi.

Il *tremore essenziale* è una malattia caratterizzata prevalentemente da tremore posturale. È il più frequente disturbo del movimento con una prevalenza circa 20 volte superiore a quella della malattia di Parkinson. Può essere sporadico o familiare; ha una evoluzione lentamente progressiva, caratterizzata da tremore posturale o cinetico (le due forme possono coesistere), che in alcuni pazienti risponde all'alcol. La diagnosi di tremore essenziale è clinica o genetica, ma esiste ancora oggi una certa discordanza sui criteri diagnostici.

Nel 60% dei casi il tremore essenziale è a tra-

missione autosomica dominante. I dati più recenti evidenziano una eterogeneità genetica e clinica, poiché sono stati identificati tre geni. Il trattamento del tremore essenziale comprende, come prima scelta, i farmaci beta-bloccanti ed il primidone. In alternativa, la neurostimolazione talamica permette di controllare efficacemente i pazienti con forme gravi o con scarsa risposta alla terapia farmacologica.

Il *tremore cerebellare* è un tremore intenzionale di bassa frequenza (1-4 Hz), di solito associato ad altri segni cerebellari.

Il *tremore mesencefalico* (tremore rubrale) è caratterizzato dalla combinazione di un tremore a riposo con un tremore intenzionale. È spesso irregolare ed è caratterizzato da una frequenza inferiore a 4,5 Hz. Questo tremore deriva dalla lesione combinata delle vie cerebellotalamiche e nigrostriatali.

Il *tremore primitivo della scrittura* è una condizione rara, caratterizzata dalla comparsa di tremore durante la scrittura, ma non, ad esempio, durante la postura antigravitaria o in rapporto ad altri compiti motori. La specificità per un solo compito motorio, indica lo stretto rapporto tra questa forma e la distonia.

Talune discinesie possono generare confusione sul piano semeiologico con il tremore. Il *mioclono ritmico*, difficilmente distinguibile sul piano clinico da un tremore, è caratterizzato da contrazioni muscolari intermittenti, di breve durata, di aspetto ritmico o irregolare e a bassa frequenza (di norma inferiore ai 5 Hz), di origine analoga al mioclono corticale. La distinzione può essere fatta grazie agli esami elettrofisiologici (EEG, EMG e potenziali evocati) che documentano i reperti tipici della mioclonia, quali le punte corticali che precedono l'attività EMG e i potenziali evocati giganti.

Anche l'*asterixis*, se molto rapido e ripetitivo, può simulare un tremore e così una *epilessia parziale continua*, che si presenta con movimenti irregolari e pseudoritmici di un arto.

TIC

I tic sono movimenti bruschi o vocalizzazioni ricorrenti, aritmici e stereotipati, preceduti da una sensazione di tensione interiore e di urgenza, che si risolve con il movimento involontario. Queste

discinesie possono essere sopresse volontariamente per brevi periodi, per ricomparire in una fase successiva con frequenza ed intensità aumentata. Il carattere intermittente ed irregolare

dei tic permette comunemente di distinguerli da altri movimenti involontari quali la corea, il tremore o le discinesie tardive. La fenomenologia dei tic è molto ricca: oltre a movimenti rapidi, semplici o complessi, possono comparire suoni, semplici o complessi. Si è pensato a lungo che l'origine dei tic fosse psicogena, ma oggi è appurato che si tratta di movimenti involontari su base genetica.

I tic possono essere motori o vocali, semplici o complessi. I tic motori semplici sono caratterizzati da movimenti bruschi ed irregolari, quali smorfie del viso, ammiccamenti, sollevamenti della spalla; i tic motori complessi producono movimenti ben coordinati e più elaborati, come scalciare, saltare, ecc. I tic vocali comprendono un'ampia varietà di suoni inarticolati quali sibili, fischi, grugniti, schiarite di gola (tic vocali semplici), oppure suoni articolati o frasi (tic vocali complessi).

I tic possono associarsi a ecolalia (ripetizione di parole o di intere frasi pronunziate da un interlocutore), palilalia (ripetizione di parole o sillabe appena pronunciate), ecoprassia (imitazione di gesti altrui), coprolalia e coproprassia (produzio-

ne verbale o gestuale oscena). La Tabella XVII riassume i criteri diagnostici del DSM, che forniscono una semplice guida clinica alla diagnosi. Va segnalato che questi criteri sono alquanto artificiali e che sono stati già rimaneggiati più volte. È tuttavia evidente che la sindrome di Gilles de la Tourette, i tic cronici e i tic transitori rappresentano gradi diversi di un unico fenomeno clinico. Nel 25-35% dei bambini affetti sono presenti disturbi attentivi e tratti ossessivo-compulsivi (disturbo da iperattività con deficit attentivo), che possono essere associati a disturbi dell'apprendimento e sono spesso più invalidanti dei tic. La relazione tra questi disturbi psicologici e i tic è sconosciuta.

Il trattamento sintomatico dei tic comprende l'uso dei neurolettici (dai più lievi, flunarizina e cinnarizina, ai più potenti, aloperidolo, pimozide, tetrabenazina o clonidina). La scelta del farmaco si basa sull'età del paziente e sulla gravità della sintomatologia. I neurolettici espongono al rischio di discinesie tardive. La clonidina è meno efficace, ma può permettere nei pazienti più giovani, di ritardare l'introduzione dei neurolettici attivi sui recettori dopaminergici.

Tab. XVII. Criteri diagnostici DSM IV delle sindromi ticchose

<i>Sindrome di Gilles de la Tourette</i>	<i>Tic cronici</i>	<i>Tic transitori</i>
• Presenza di tic motori multipli e tic vocali, anche in periodi differenti • Ricorrenza dei tic più volte nella giornata, tutti i giorni oppure saltuariamente, per un periodo non inferiore ad un anno, con intervalli liberi non superiori a tre mesi. Distribuzione, numero, frequenza, complessità e gravità dei tic variabili nel tempo • Esordio prima dei 18 anni • Esclusione dell'assunzione di sostanze psicoattive o di malattie del sistema nervoso centrale (quali la malattia di Huntington o una encefalite post-virale) • Impatto significativo sugli aspetti sociali o professionali della vita del paziente	• Presenza di tic motori o vocali (ma non di entrambi) • Ricorrenza dei tic più volte nella giornata, tutti i giorni oppure saltuariamente, per un periodo non inferiore ad un anno, con intervalli liberi non superiori a tre mesi • Esordio prima dei 18 anni; assenza dei criteri per la sindrome di Gilles de la Tourette • Esclusione dell'assunzione di sostanze psicoattive o di malattie del sistema nervoso centrale (quali la malattia di Huntington o una encefalite post-virale) • Impatto significativo sugli aspetti sociali o professionali della vita del paziente	• Presenza di tic motori o vocali • I tic sono presenti per un periodo non inferiore a 4 settimane e non superiore a 12 mesi • Anamnesi negativa per sindrome di Gilles de la Tourette e per tic cronici • Esclusione dell'assunzione di sostanze psicoattive o di malattie del sistema nervoso centrale (quali la malattia di Huntington o una encefalite post-virale) • Impatto significativo sugli aspetti sociali o professionali della vita del paziente nell'arco dell'episodio

MIOCLONIA

Le mioclonie sono contrazioni muscolari brusche, generalmente aritmiche ed intermittenti, espressione di un fenomeno riflesso centrale. Le mioclonie possono essere scatenate da stimoli, ma possono anche presentarsi spontaneamente, quando le normali afferenze somatosensoriali agiscono da stimolo.

Le mioclonie positive producono contrazioni muscolari associate ad attività elettromiografica sincrona, della durata di 50-300 msec; le mioclonie negative (ad esempio l'asterixis) producono un movimento mediante una decontrazione muscolare improvvisa, che è rivelata dalla registrazione di un silenzio elettromiografico. In base alla topografia, le mioclonie sono distinte in focali, segmentali, generalizzate o multifocali, dal punto di vista fisiopatologico le mioclonie possono essere corticali, sottocorticali o spinali (Tab. XVIII).

Il mioclono corticale è la forma più comune di mioclonia; è caratterizzato da una ipereccitabilità della corteccia sensitiva o motoria. La fenomenologia delle mioclonie corticali è variabile ed è spesso caratterizzata dalla associazione con epilessia. Le mioclonie corticali comprendono le epilessie miocloniche progressive (cosiddetta malattia di Hurt) che sono spesso su base ereditaria, le forme post-anossiche o metaboliche e la malattia di Creutzfeldt-Jakob.

Le mioclonie sottocorticali, meno frequenti, sono comunemente forme generalizzate; si manifestano in seguito ad anossia cerebrale, encefaliti virali acute o encefalopatie metaboliche (uremia, insufficienza epatica).

Le mioclonie spinali sono comunemente forme focali a carattere ritmico.

Tab. XVIII. Classificazione eziologica delle mioclonie

Mioclonie fisiologiche	Encefalopatie virali
• Notturme	– Panencefalite sclerosante subacuta
• Da ansietà	– Encefalite letargica
• Da esercizio fisico	– Encefalite erpetica
• Singhiozzo	Encefalopatie metaboliche
• Mioclonie infantili alimentari benigne	– Insufficienza epatica
	– Insufficienza renale
Mioclono essenziale	– Sindrome dialitica
• Ereditario o sporadico	– Iponatriemia
	– Iperglicemia non chetogena
Epilessie miocloniche	Encefalopatie tossiche
• Epilessia parziale continua	– Encefalopatie da bismuto
• Epilessia mioclonica infantili	– Avvelenamento da metalli pesanti, da metilbromuro, da DDT
• Epilessia mioclonica progressiva	– Intossicazione da farmaci
Mioclonie sintomatiche	Encefalopatie da agenti fisici
Malattie da accumulo	– Encefalopatia post-ipossica
– Lipidosi, ceroidolipofuxinosi, sialidosi, malattia con corpi di Lafora	– Encefalopatia post-traumatica
Degenerazioni spinocerebellari	Danno cerebrale focale
– Sindrome di Hunt	– Esiti di infarto cerebrale
– Atassia-teleangiectasia	– Esiti di talamotomia
Demenza	– Tumori
– Malattia di Creutzfeldt-Jacob	– Traumi
– Malattia di Alzheimer	– Lesioni olivodentate (mioclonie palatali)

EMISPASMO FACCIALE

L'emispasmo facciale colpisce la muscolatura innervata dal VII nervo cranico ed è di norma unilaterale.

Dal punto di vista fisiopatologico si tratta di una mioclonia segmentale secondaria all'irrita-

zione del VII nervo cranico. L'emispasmo idiopatico è causato da un contatto tra il nervo facciale ed un'altra struttura della fossa cranica posteriore. Spesso si tratta di un contatto con l'arteria basilare o un suo ramo (conflitto neurovascolare).

Il trattamento eziologico consiste nella decompressione microchirurgica del tronco del nervo facciale, una procedura che porta alla guarigione nell'85% dei casi, con un tasso di complicanze pari a circa il 15% (paralisi facciale, sordità o disturbo cerebrovascolare). Sono state osservate re-

cidive nel 3-7% dei casi. L'infiltrazione di tossina botulinica fornisce un trattamento sintomatico dell'emispasmo. Generalmente è sufficiente infiltrare il muscolo orbicolare per ottenere un beneficio anche a carico della porzione facciale inferiore.

IPERECPLESSIA

Questo termine indica una accentuazione patologica della normale reazione di soprassalto (un riflesso polisinnaptico di allertamento associato a stimoli inattesi).

L'iperecplessia ha trasmissione autosomica dominante e patogenesi sconosciuta. È caratteriz-

zata dalla presenza di rigidità muscolare nel periodo neonatale e dall'aumento della reazione di soprassalto in risposta a stimoli acustici o tattili. In alcune famiglie il disturbo è stato associato ad una mutazione puntiforme del gene che codifica la subunità alfa 1 del recettore della glicina.

DISTURBI A SEMEIOLOGIA MISTA

MALATTIA DI WILSON

La malattia di Wilson è una malattia sistemica autosomica recessiva sostenuta da un difetto del metabolismo del rame e della sua escrezione biliare. Il rame si accumula in diversi organi e ne provoca la disfunzione. Il gene associato alla malattia è localizzato in posizione 13q14.3. La malattia di Wilson presenta un'ampia varietà di manifestazioni cliniche, che interessano più organi e sistemi (Tab. XIX). Il 50% dei pazienti presenta manifestazioni neurologiche che di norma compaiono nell'arco della seconda e terza decade. La

presentazione epatica è tipica dei casi ad esordio infantile, quella neurologica dei soggetti adulti. Non esiste, però, una correlazione precisa tra la comparsa delle manifestazioni neurologiche e la quantità totale di accumulo del rame nell'organismo.

L'interessamento del sistema nervoso centrale si manifesta prevalentemente con disturbi del movimento, deterioramento cognitivo e disturbi del comportamento. Il tremore (a riposo, posturale o intenzionale) è la discinesia di più frequente osservazione, seguita da segni parkinsoniani e distonia. Anche l'atassia è di frequente osservazione, mentre solo raramente è possibile osservare i segni piramidali, una sindrome pseudobulbare o epilessia. L'accumulo di rame nella membrana di Descemet, a livello della cornea, dà origine ad un contorno grigio-verdastro, visibile generalmente con una lampada a fessura, denominato anello di Kayser-Fleischer. La sua presenza si associa di norma a segni clinici di coinvolgimento del sistema nervoso centrale nel corso della malattia. La malattia di Wilson deve essere considerata nella diagnosi differenziale della maggior parte dei disturbi del movimento, a causa della variabilità di presentazione della forma neurologica.

Tab. XIX. Manifestazioni sistemiche della malattia di Wilson

<i>Sistema</i>	<i>Alterazioni</i>
Sistema nervoso centrale	Atrofia cerebrale, mielinolisi pontina centrale, degenerazione del midollo spinale
Fegato	Epatite fulminante (acuta, cronica attiva, cirrosi)
Occhi	Anello di Kayser-Fleischer, cataratta
Cuore	Cardiomiopatia
Reni	Litiasi renale, ematuria, ipercalcemia, nefrocalcinosi
Sistema emopoietico	Anemia emolitica
Sistema osteoarticolare	Rachitismo, osteoartrite, condrocalcinosi, osteoporosi, fratture spontanee
Paratiroidi	Ipoparatiroidismo
Pancreas	Pancreatite, diabete

MALATTIA DI HALLERVORDEN-SPATZ

Questa rara forma ereditaria a trasmissione autosomica recessiva è caratterizzata dalla associazione di corea e distonia nelle forme, più comuni, ad esordio infantile e di demenza e parkinsonismo nelle forme ad esordio adulto. La distonia si manifesta comunemente con contratture facciali e riso spasmodico.

È una forma rara; è caratteristico osservare segni piramidali, aprassia delle palpebre e retinopatia pigmentosa. L'esame neuropatologico eviden-

zia una degenerazione dei gangli della base, con accumulo di ferro nel globo pallido, nel nucleo caudato e nella sostanza nera.

Nei casi conclamati la risonanza magnetica mostra una tipica immagine nelle sequenze T2 pesate, che ricorda gli occhi di una tigre. Si tratta di un segnale ipointenso a livello del globo pallido, bilateralmente, che produce tale immagine caratteristica.

DISTURBI DEL MOVIMENTO INDOTTI DA FARMACI

Distonie acute

I farmaci neurolettici, gli antiepilettici e, più raramente, altri farmaci (ad esempio, gli antidepressivi triciclici, i calcio-antagonisti, la cimetidina) possono provocare la comparsa di distonie acute, generalmente reversibili. La distonia può comparire in occasione della prima assunzione, oppure dopo un periodo di terapia, di norma alcune ore dopo l'assunzione di una dose di farmaco; ha distribuzione cervicale e assiale, talora con crisi oculogire.

La distonia acuta da farmaci può essere trattata con farmaci anticolinergici e con la sospensione del farmaco scatenante.

Parkinsonismo da farmaci

L'uso di farmaci neurolettici (antagonisti dei recettori dopaminergici) può determinare la comparsa di una sindrome parkinsoniana, talora indistinguibile dalla malattia di Parkinson. Tutti i neurolettici, anche i cosiddetti neurolettici atipici (ad esclusione della clozapina), possono provocare sindromi parkinsoniane. Vanno anche tenuti in considerazione l'uso di neurolettici con indicazioni gastro-enteriche (ad esempio la metoclopramide) e l'uso di neurolettici per il trattamento dell'emicrania, di sindromi vertiginose e di vasculopatie (ad esempio la flunarizina e la cinnarizina).

Il parkinsonismo iatrogeno è più frequente negli anziani; ha un esordio subacuto, sintomi bilaterali e spesso simmetrici; presenta una buona ri-

sposta ai farmaci anticolinergici e alla levodopa. I sintomi regrediscono lentamente dopo la sospensione del farmaco responsabile. Il trattamento richiede la sospensione del farmaco neurolettico o la sua sostituzione con clozapina.

Discinesie tardive

Le discinesie tardive possono conseguire all'uso prolungato (non inferiore a 3 mesi) di farmaci neurolettici, gli stessi che possano provocare parkinsonismi. La combinazione di segni parkinsoniani e di discinesie tardive (si tratta molto spesso di corea o di distonia) è tipica dei trattamenti cronici con farmaci neurolettici.

Nel 78% dei casi le discinesie tardive consistono in movimenti facciali ed orolinguali continui di tipo coreico; nel 75% dei casi hanno l'aspetto di una distonia, con movimenti ripetitivi della testa, del tronco o degli arti. Nel 31% dei casi è presente acatisia. I diversi tipi di discinesia possono combinarsi.

La semeiologia delle discinesie non è correlata con il tipo di farmaco, né con la durata del trattamento. L'esordio delle manifestazioni cliniche è insidioso e si verifica spesso dopo diversi anni (in media sei) di trattamento cronico.

Le distonie tardive sono più frequenti nei pazienti più giovani, la corea tardiva nei pazienti più anziani. La distonia è di norma focale e interessa comunemente il distretto craniocervicale, le forme generalizzate sono più rare e colpiscono i pazienti più giovani.

È possibile, ma non comune, che la sintomato-

logia regredisca con la sospensione del trattamento, soprattutto nei più giovani. Nella maggior parte dei casi, la riduzione del farmaco causa una riesacerbazione delle discinesie o la loro comparsa nei soggetti fino ad allora esenti. L'incremento della terapia neurolettica può ridurre le discinesie, ma innesca un circolo vizioso difficile da controllare.

La fisiopatologia delle discinesie tardive è misteriosa: l'ipotesi classica, che esista una ipersensibilità recettoriale secondaria al blocco dopaminergico cronico, non ha trovato sinora conferma a livello sperimentale.

Data la mancanza di una terapia efficace, è importante scegliere fin dall'inizio del trattamento farmaci caratterizzati da un ridotto rischio di induzione di discinesie tardive, quali ad esempio i

neurolettici atipici (olanzapina, clozapina). Il trattamento consiste nel tentare di ridurre o, all'opposto, di incrementare il dosaggio dei farmaci neurolettici. La clozapina rappresenta un trattamento specifico per la distonia tardiva.

Acatisia

Si tratta dell'impossibilità a restare fermi associata a disagio, ansia e necessità impellente di muoversi. Il disturbo non possiede caratteristiche cliniche specifiche: l'attività motoria è afinalistica, non organizzata, spesso peculiare in ciascun individuo.

L'acatisia è dovuta all'uso cronico di neurolettici, ma può essere osservata anche nella malattia di Parkinson, quale sintomo *off*.

LE ATASSIE EREDITARIE

Le atassie ereditarie comprendono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate dalla combinazione di una sindrome cerebellare progressiva, su base degenerativa, e di altri segni clinici. Esistono forme a trasmissione autosomica dominante e forme recessive (Tabb. XX e XXI). In passato sono state proposte diverse classificazioni cliniche delle atassie, prima che la genetica molecolare fornisse la base per la classificazione

attuale. Sono stati identificati più di 10 geni associati alle atassie ereditarie.

La malattia di Friedreich è la principale forma recessiva, caratterizzata dalla disfunzione di una proteina denominata frataxina.

Le forme dominanti sono eterogenee sia dal punto di vista clinico che genetico. Finora sono stati identificati sette geni, denominati da SCA1 a SCA7. Cinque di queste forme (SCA1, 2, 3, 6 e 7)

Tab. XX. Atassie ereditarie autosomiche dominanti

<i>Fenotipo secondo Harding</i>	<i>Gene</i>	<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>Locus</i>
ADCA I	SCA1	Oftalmologia, segni piramidali, demenza, sindrome parkinsoniana	6p22-p23
	SCA2	Come SCA1, con maggior prevalenza di iporeflessia e oftalmoplegia sopranucleare	12q23-24
	SCA3	Come SCA1, ma con maggior prevalenza di segni parkinsoniani	14q32
	SCA4	Come SCA1, ma con neuropatia assonale sensitiva predominante	16q24
ADCA II	SCA 7	Associata a distrofia maculare pigmentosa	3p
ADCA III	SCA6	Atassia cerebellare "pura"	19p12-21
	SCA5	Atassia cerebellare "pura"	11cen
Atassie periodiche	EA1	Attacchi di breve durata, scatenati dal soprassalto e dall'esercizio fisico, miocimia interictale	12p
	EA2	Attacchi scatenati dall'esercizio fisico e dagli stress emotivi, ma non dal soprassalto	19p
ADCA IV		Sindrome MERFF	

Abbreviazioni: ADCA, atassia cerebellare autosomica dominante; EA, atassia episodica.

Tab. XXI. Atassie ereditarie autosomiche recessive

<i>Malattia</i>	<i>Locus</i>	<i>Prodotto genico</i>
Atassia di Friedrich	9q	Frataxina
Deficit isolato di vitamina E	8q	Proteina di trasporto dello α -tocoferolo
Atassia telangiectasia	11q	Fosfatidil-inositol-chinasi
Abetalipoproteinemia	4q	Proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi
Xantomatosi cerebrotendinea	2q	Sterolo idrossilasi

sono causate dalla ripetizione abnorme di una tripletta nucleotidica CAG. Vi sono, poi, due forme

di atassia episodica, denominate EA1 ed EA2, sostenute da mutazioni a carico di proteine con funzione di canale ionico. Anche il gene SCA6 codifica una proteina di canale. I geni SCA4 e SCA5 non sono stati ancora identificati.

L'incidenza delle diverse forme genetiche di atassia è variabile. La SCA1 comprende circa il 9% dei casi di atassia spinocerebellare a trasmissione autosomica dominante, la SCA2 il 10%, la SCA3 il 42% e la SCA6 il 22%. Circa il 20% resta non caratterizzato sul piano genetico.

L'ATASSIA DI FRIEDREICH

Questa malattia rappresenta la forma più comune di atassia ereditaria, con una prevalenza di circa 1:50.000 nella popolazione europea. È trasmessa secondo un modello autosomico recessivo ed è pressoché ubiquitaria, con una prevalenza di portatori eterozigoti intorno allo 1%.

Genetica

Il gene della malattia è localizzato sul cromosoma 9. Nel 94% dei casi, i pazienti sono omozigoti per l'espansione instabile di una tripletta GAA contenuta nel primo introne, una porzione non codificante del gene; solo una minoranza dei casi è omozigote per mutazioni puntiformi. Gli alleli normali comprendono 6-29 ripetizioni, gli alleli dei pazienti comprendono da 120 a 1700 ripetizioni. Circa il 6% dei pazienti è eterozigote per una espansione della tripletta e una mutazione puntiforme.

L'espansione di triplette è un fenomeno ben noto in diverse malattie neurologiche a trasmissione autosomica dominante, ma più raro nelle malattie a trasmissione recessiva (Tab. XIV). La mutazione causa una riduzione della produzione di frataxina, una proteina di 210 aminoacidi, che è espressa in gran quantità in tutto l'organismo, ma solo in scarsa misura nel sistema nervoso centrale. Si ritiene che la carenza di frataxina nel cuore, nel midollo spinale e nel pancreas determini lo sviluppo della cardiomiopatia, della degenerazione neuronale e del diabete dei pazienti con malattia di Friedreich. La frataxina è espressa anche in altri organi che sembra non siano coinvolti

dalla malattia. Recenti ricerche su colture cellulari hanno mostrato che la frataxina svolge un ruolo nella respirazione mitocondriale. La carenza di frataxina provoca un aumento della suscettibilità cellulare allo stress ossidativo e un incremento di 10-15 volte del ferro contenuto nei mitocondri. Nei malati è stata osservata una riduzione di attività dei complessi I, II e III della catena respiratoria mitocondriale.

La malattia di Friedreich presenta forti analogie con la sindrome da carenza di vitamina E, la cui funzione antiossidante è nota. La forma da carenza congenita di vitamina E è causata dalla mutazione di un gene localizzato sul cromosoma 8, che codifica una proteina legante l'alfa-tocoferolo. A causa della forte analogia fenotipica con la malattia di Friedreich è necessario considerare la carenza congenita e quella acquisita di vitamina E nella diagnosi differenziale della malattia di Friedreich.

Anatomia patologica

È possibile osservare una degenerazione dei cordoni posteriori, con atrofia delle radici dorsali, la degenerazione dei tratti spinocerebellari e del nucleo di Clarke ed una parziale degenerazione del fascio cortico-spinale, soprattutto a livello lombare. Sono presenti anche altre alterazioni, quali perdita dei motoneuroni midollari, ipotrofia del tronco cerebrale, atrofia cerebellare a predominanza vermiana, atrofia della sostanza nera, del globo pallido e del nucleo subtalamico.

Le manifestazioni degenerative consistono in

rarefazione dei corpi neuronali con gliosi sostitutiva, atrofia e demielinizzazione.

Quadro clinico

La malattia è caratterizzata clinicamente dall'associazione di segni cerebellari, cordonali posteriori e corticospinali. È stato recentemente dimostrato che il fenotipo è più variabile di quanto ritenuto in passato; pertanto, è necessario considerare la malattia di Friedreich nel bilancio diagnostico di tutte le atassie cerebellari ad esordio precoce e delle atassie cerebellari sporadiche primarie.

Il solo sintomo obbligatorio della malattia consiste nell'atassia della marcia e degli arti inferiori. Di norma si associano disartria, una neuropatia assonale (prevalentemente sensitiva) e un incremento della latenza centrale dei potenziali evocati motori. La disartria può comparire anche a 15 anni di distanza dall'esordio dei primi sintomi.

A differenza di quanto ritenuto in passato, un esordio prima dei 25 anni, la presenza del segno di Babinski, una areflessia osteotendinea e la compromissione della sensibilità vibratoria e posturale negli arti inferiori sono segni frequenti, ma non obbligatori, della malattia. La compromissione del sistema corticospinale è spesso tardiva e clinicamente poco rilevante; la presenza di spasticità non esclude la diagnosi.

La malattia di Friedreich si associa in genere a caratteristici segni dismorfici; il più frequente di essi (dal 55% all'80% dei casi) è il piede cavo, la cui patogenesi è incerta poiché il disturbo non è secondario alla amiotrofia distale degli arti inferiori ed è spesso presente precocemente. Nella maggior parte dei pazienti (60-80% dei casi) è presente anche una cifoscoliosi, che contribuisce in maniera significativa alla morbilità e alla mortalità, poiché causa disturbi della meccanica respiratoria.

È possibile evidenziare una cardiopatia iper-

trofica, documentabile ecocardiograficamente, nello 80% dei pazienti. Si tratta di un segno clinico specifico, ma non obbligatorio. Le anomalie elettrocardiografiche (disturbi aspecifici della ripolarizzazione o più raramente segni di ipertrofia ventricolare) sono molto frequenti (80-90% dei casi) e possono precedere i disturbi neurologici. Circa un terzo dei pazienti presenta una cardiopatia sintomatica, con crisi anginose, dispnea da sforzo o tachiaritmie; tale evento ha un significato prognostico negativo, poiché la cardiopatia è la causa di decesso in molti pazienti.

Il diabete mellito e l'atrofia ottica sono segni clinici rari.

Il fenotipo della malattia è determinato in parte dalle dimensioni della espansione genica. Al di sotto delle 500 ripetizioni, le caratteristiche cliniche sono maggiormente influenzate dalla taglia dell'allele; al di sopra di tale soglia non esiste una variazione fenotipica apprezzabile. È possibile che nei pazienti con espansioni geniche modeste vi sia una quantità residua di frataxina funzionante.

La dimensione dell'espansione genica non consente di predire la gravità e l'evoluzione della malattia in modo individuale, dato che vi è un'ampia variabilità clinica tra i pazienti con alleli di taglia uguale.

La risonanza magnetica permette di evidenziare un'atrofia del midollo cervicale e, più raramente, una lieve atrofia cerebellare. L'elettromiografia documenta una neuropatia assonale sensitiva con riduzione di ampiezza dei potenziali sensitivi e moderata riduzione della velocità di conduzione. È possibile dimostrare un incremento della latenza centrale dei potenziali evocati motori; sono state descritte anomalie dei potenziali evocati visivi e somestetici.

La malattia di Friedreich presenta un andamento progressivo nel corso degli anni, con un tasso di sopravvivenza dell'80% dopo 20 anni dall'esordio e del 61% dopo 30 anni.

LE ATASSIE CEREBELLARI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

La nosografia di questo gruppo di malattie ha recentemente subito una profonda revisione, grazie all'individuazione delle alterazioni genetiche ad esse associate. La genetica molecolare ha permesso di superare i limiti delle classificazioni cli-

niche poco adatte a distinguere forme con una elevata sovrapposizione fenotipica.

Come già accennato, le SCA1, 2, 3, 6 e 7 sono caratterizzate da una espansione della sequenza CAG all'interno dei geni responsabili. Le ripeti-

zioni più numerose causano un esordio più precoce e un fenotipo più grave. L'espansione genica è instabile e varia nei diversi tessuti e nel corso dei processi di gametogenesi. Tale instabilità può causare un incremento dell'espansione nel corso della meiosi, che è alla base del fenomeno dell'anticipazione (per cui la malattia tende a manifestarsi più precocemente e con un quadro clinico più grave in generazioni successive). Solo per la SCA6 è stata finora individuata la funzione della proteina alterata.

Correlazione tra classificazioni cliniche e genetiche

La classificazione clinica delle atassie cerebellari a trasmissione autosomica dominante (Tab. XX) ha ormai un valore puramente storico, poiché è stata modificata dalla genetica molecolare. Vi è un'ampia variabilità tra fenotipo e genotipo. L'atassia cerebellare di tipo I secondo la classificazione di Harding (descritta come una sindrome cerebellare progressiva associata a oftalmoplegia sopranucleare, rallentamento delle saccadi, atrofia ottica, segni parkinsoniani, lieve deterioramento intellettuale, fascicolazioni diffuse, ipo- o iperreflessia osteotendinea e deficit sensitivi) è in realtà associata a quattro diversi geni (SCA1-4); l'atassia cerebellare di tipo III corrisponde alla SCA6 (soprattutto nell'ambito intermedio di espansione della tripletta), alla SCA5, alla SCA10 e alla SCA11; l'atassia cerebellare di tipo IV è una malattia mitocondriale (MERFF). L'atassia cerebellare di tipo II corrisponde alla SCA7 e resta finora una forma omogenea dal punto di vista clinico-genetico.

Il gene **SCA1** è localizzato sul braccio corto del cromosoma 6. L'espansione trinucleotidica normale è di 6-39 triplette, contro un ambito di 40-83 ripetizioni osservate nei malati. La trasmissione materna comporta una riduzione media di 0,4 ripetizioni, mentre la trasmissione paterna ne determina un incremento medio di 3,3. Nella SCA1 la ripetizione trinucleotidica è priva di interruzioni, mentre negli alleli normali la ripetizione CAG è interrotta da una sequenza CAT. Questa caratteristica permette di individuare gli alleli patologici anche nel caso in cui l'ambito di ripetizione sia ai limiti. È verosimile che il gene SCA1 svolga un ruolo nello sviluppo del cervelletto e

del midollo spinale. Nel topo, l'espressione del gene è massima nelle fasi precoci dello sviluppo. La SCA1 corrisponde generalmente alla atassia cerebellare dell'adulto di tipo I e si associa, frequentemente, ad un marcato incremento della latenza periferica e centrale dei potenziali evocati motori. Vi è inoltre un fenotipo neuropatologico specifico, con degenerazione dei tratti olivocerebellare e dentatorubrale, perdita delle cellule di Purkinje e risparmio relativo del flocculo e del nodulo, una grave atrofia del terzo e del dodicesimo nervo cranico e la perdita dei motoneuroni nelle colonne anteriori e nelle colonne di Clarke. La parte compatta della sostanza nera ed il locus coeruleus sono relativamente risparmiati dal processo degenerativo e non contengono inclusioni citoplasmatiche oligodendrogliali o neuronali.

Il gene **SCA2**, localizzato sul cromosoma 12q, presenta di norma 22 ripetizioni; nell'allele patologico è presente invece un'espansione da 35 a 59 ripetizioni, inferiore a quella osservata nelle altre SCA. Nella SCA2 il fenomeno dell'anticipazione non dipende specificamente dalla trasmissione paterna. Il fenotipo clinico più frequente è simile a quello della SCA1, con una maggior incidenza di iporeflessia osteotendinea. L'esame neuropatologico non permette una distinzione netta dalla SCA1.

La **SCA3** malattia di Machado-Joseph è stata originariamente descritta in alcune famiglie portoghesi originarie delle Azzorre. Il gene è localizzato in sede 14q. Al contrario di quanto osservato nella SCA1, vi è una significativa differenza (circa 21 coppie di basi) nel numero di triplette tra l'allele normale e quello patologico. Anche nella SCA3 si osserva il fenomeno dell'anticipazione, con una chiara influenza della trasmissione paterna (espansione di circa tre ripetizioni, mentre la trasmissione materna aggiunge in media una ripetizione). Dal punto di vista neuropatologico si osserva la degenerazione dei tratti di Clarke, dei nuclei vestibolari e dei nuclei pontini della base; a differenza che nella SCA1 si verificano lesioni nel globo pallido interno, nelle colonne intermediolaterali e vi è un risparmio delle olive inferiori e delle cellule di Purkinje. Clinicamente, la malattia è comunemente caratterizzata dalla presenza di fascicolazioni linguofacciali e da distonia, con un tipico sguardo attonito conferito dalla contrazione distonica del muscolo frontale e del muscolo elevatore palpebrale. È stata inoltre de-

scritta la presenza di diplopia, di spasticità e di una neuropatia periferica. In alcuni casi è stata osservata una sindrome parkinsoniana.

La mutazione **SCA4** è localizzata sul cromosoma 16q. Questa forma di atassia è frequentemente associata ad una neuropatia sensitiva di tipo assonale.

Il gene **SCA6** è situato sul cromosoma 19q e codifica la subunità alfa1A di un canale per il calcio voltaggio-dipendente che è espresso soprattutto a livello delle cellule di Purkinje. Questo gene contiene una sequenza CAG con 4-16 ripetizioni nell'allele normale e 21-27 nell'allele patologico. La SCA6 si manifesta come un'atassia cerebellare relativamente isolata e ad esordio tardivo (oltre i 55 anni di età) soprattutto nei pazienti con un grado intermedio di espansione (21-23 ripetizioni). Sono state anche descritte mutazioni puntiformi del gene SCA6 con espressione fenotipica

tipica differente: l'emicrania emiplegica familiare e l'atassia episodica EA2.

Il gene della **SCA7** è stato localizzato sul cromosoma 3p. L'espansione della tripletta CAG è estremamente variabile (da 38 a 138 ripetizioni). L'allele normale comprende 7-17 ripetizioni. L'instabilità meiotica della espansione SCA7 è maggiore rispetto a tutte le altre malattie da triplette finora descritte ed è fortemente associata alla trasmissione paterna. Il fenotipo della SCA7 è alquanto omogeneo e corrisponde al fenotipo II della classificazione di Harding. La caratteristica distintiva della malattia risiede nell'associazione tra atassia e distrofia maculare progressiva.

L'atassia episodica **EA1** è sostenuta da una mutazione a carico del gene codificante un canale del potassio. La malattia esordisce nell'infanzia ed è caratterizzata da brevi attacchi di atassia e di disartria, spesso scatenati dai movimenti volontari e dal so-

Tab. XXII. Atassie cerebellari secondarie

<i>Forma nosografica</i>	<i>Trasmissione</i>	<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Terapia</i>
<i>Difetti del metabolismo lipidico</i>			
Abetalipoproteinemia	AR	Acantocitosi, atassia, neuropatia, retinite pigmentosa, malassorbimento dei lipidi	Dieta, vitamine liposolubili
Malattia di Refsum	AR	Retinite pigmentosa, polineuropatia, atassia, sordità neurosensoriale, iperproteinorachia	Dieta
Xantomatosi cerebrotendinea	AR	Demenza, paresi, atassia, xantomi tendinei, aterosclerosi, cataratta	Acido chenodesossicolico
<i>Difetti del metabolismo aminoacidico, del ciclo dell'urea, degli acidi organici</i>			
Malattia di Hartnup	AR	Fotosensibilità, ritardo mentale in alcuni casi	Nicotinamide
Malattie dalle urine a sciroppo di acero	AR	Atassia persistente o episodica; con o senza acidosi	Dieta, tiamina, dialisi peritoneale
Malattie da deficit enzimatici del ciclo dell'urea	AR	Vomito, alterazione dello stato di coscienza, atassia	Dieta, benzoato di sodio, feniclato di sodio
Deficit di biotinidasi	AR	Atrofia ottica, ipoacusia, crisi epilettiche, atassia, ipotonia, alopecia, eritemi cutanei	Biotina
Acidemia idrossiglutarica	AR	Atassia, ritardo mentale, distonia, crisi epilettiche	Nessuna
Malattia di Wilson	AR	Epatopatia, sindrome parkinsoniana e cerebellare	Penicillamina
<i>Cause tossiche (farmaci antiepilettici, litio, anticolinergici, metalli pesanti: piombo, tallio)</i>		Atassia, nistagmo, visione offuscata, encefalopatia, atassia, neuropatia, atrofia ottica, crisi epilettiche, disturbi gastrointestinali, anemia	Correzione della posologia, agenti chelanti
<i>Cause strutturali (malformazioni congenite, malformazioni vascolari, lesioni occupanti spazio: neoplasie, ascessi)</i>		Atassia e altri segni di danno focale	Chirurgia, chemioterapia, radioterapia
<i>Deficit vitaminici</i>			
Alfa tocoferolo		Atassia, abetalipoproteinemia	Somministrazione di vitamina E
Biotina		Atassia, deficit di biotinidasi	Somministrazione di biotina
Tiamina (B ₁)		Atassia, demenza	Somministrazione di tiamina
Cianocobalamina (B ₁₂)		Mielopatia, neuropatia, atassia	Somministrazione di vitamina B ₁₂
Acido folico		Atassia, crisi epilettiche, demenza	Somministrazione di acido folico

prassalto. A differenza che nella EA2, i soggetti affetti non sviluppano una sindrome atassica persistente e non presentano atrofia cerebellare.

L'atassia episodica **EA2** è in genere sostenuta da delezioni a carico del gene SCA6. Questa forma di atassia esordisce più tardivamente rispetto alla EA1 e determina la comparsa di crisi di atassia scatenate dall'esercizio, dalle emozioni, ma

non dal soprassalto. In alcuni degli individui affetti si sviluppano una lieve atassia a carattere progressivo ed un'atrofia cerebellare. È stato dimostrato che la subunità alfa del canale per il calcio codificata dal gene SCA6 è una proteina contenuta in entrambi i tipi di canale del calcio voltaggio-dipendenti (P e Q) presenti a livello delle cellule del Purkinje e dei granuli cerebellari.

ATASSIE SPINOCEREBELLARI SECONDARIE

Nella diagnosi differenziale delle atassie spinocerebellari è necessario escludere le forme secondarie, sia ereditarie che acquisite (di origine metabolica, strutturale, infettiva, ecc.) Il loro riconoscimento è necessario ai fini di un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico (Tab. XXII). Le forme secondarie comprendono il 10% circa dei casi di atassia spinocerebellare.

Le anomalie metaboliche comprendono i difetti del metabolismo degli aminoacidi, dei lipidi, dei metalli e i deficit vitaminici. Anche le anomalie strutturali del sistema nervoso cen-

trale consistono in tumori, disturbi cerebrovascolari, infezioni, ecc. Le atassie cerebellari paraneoplastiche sono osservate soprattutto in associazione a carcinomi ovarici o mammari, a microcitomi polmonari o linfomi. I disturbi neurologici possono precedere l'espressione clinica del tumore. Nel siero dei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin e da degenerazione cerebellare è possibile identificare anticorpi diretti contro le cellule di Purkinje (anticorpi anti-Yo), a conferma di un meccanismo patogenetico immunitario.

Dal momento della prima stesura di questo capitolo si sono verificati numerosi progressi scientifici, in particolare in campo genetico. Il numero dei loci genetici per forme parkinsoniane è finora salito ad otto, il locus Park-6 è stato identificato sul cromosoma 1 in una serie di famiglie italiane ed europee. È stato inoltre identificato il Park-7, anch'esso sul cromosoma 1, in prossimità del locus Park-6. Le interazioni tra i diversi geni non sono ancora ben conosciute, ma è chiaro che la scoperta di tre forme parkinsoniane autosomiche recessive (Park-2, Park-6 e Park-7) avvalorava l'idea che molti casi apparentemente sporadici siano, in realtà, di origine genetica. La genetica ha anche modificato le conoscenze sulla malattia di Hallervorden-Spatz, che è causata da un deficit di pantotenato chinasi (PANK-2). Infine, il numero delle SCA è cresciuto oltre 20.

