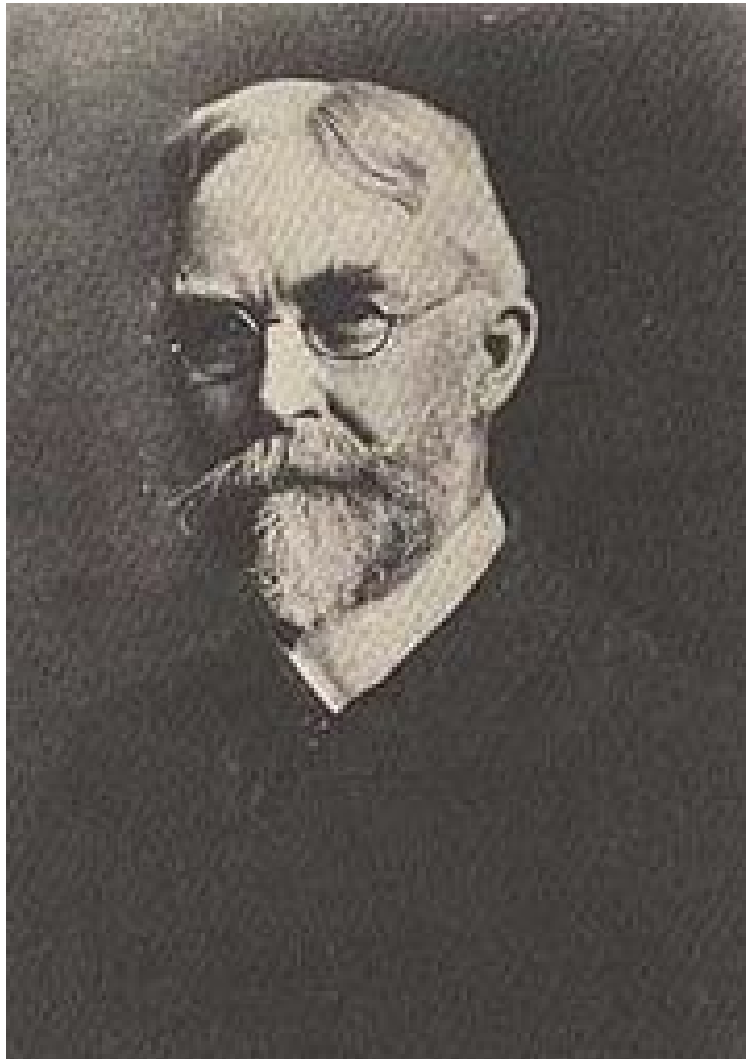


COREA DI HUNTINGTON

Dott.ssa Silvia Battista
Scuola di Specializzazione in Psichiatria



George Huntington (1850-1916)

MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.

No. 782.]

PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872.

[Vol. XXVI.—No. 15.]

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications.

ON CHOREA.

By GEORGE HUNTINGTON, M. D.,
OF Painesville, Ohio.

Essay read before the Medical and Surgical Academy of Medicine at Middletown, Ohio, February 23, 1872.

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the dancing propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and characteristic feature is a clonic spasm affecting the voluntary muscles. There is no loss of

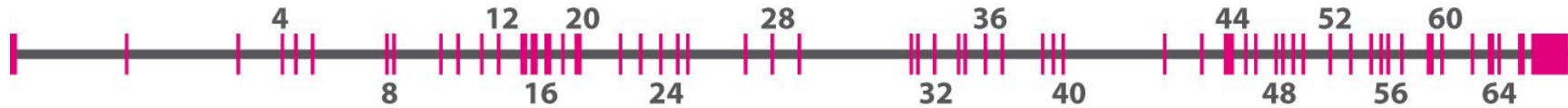
The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept writhing—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of them would be impossible. Sometimes the muscles of the lower extremities are not af-

DESCRIZIONE

- Disordine genetico neurodegenerativo progressivo
- A trasmissione autosomica dominante
- Clinicamente caratterizzato da: corea, distonia, incoordinazione, declino cognitivo, alterazioni comportamentali

EZIOLOGIA



Si tratta di una malattia da *espansione di triplette*, causata, cioè, da un numero eccessivo di sequenze CAG - codice genetico per la codifica dell'aminoacido glutammina - a livello del gene per la proteina huntingtina o gene HTT (braccio corto del cromosoma 4, locus 4p16.3).

```

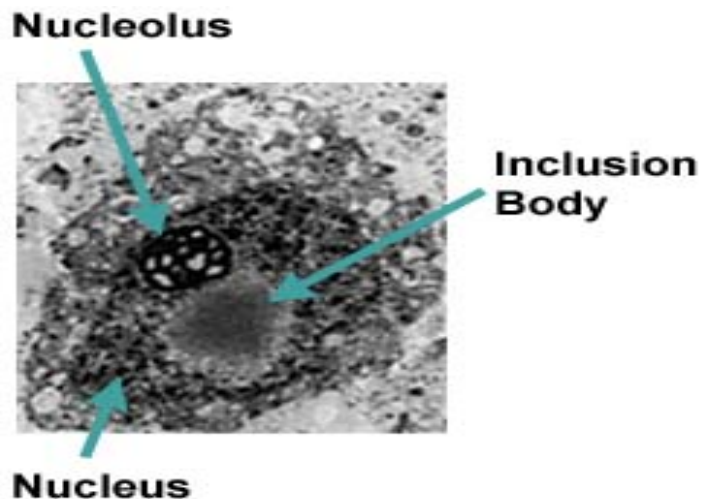
1  ttg  ctg  tgt  gag  gca  gaa  cct  gcg  ggg  gca
   ggg  gcg  ggc  tgg  ttc  cct  ggc  cag  cca  ttg
61  gca  gag  tcc  gca  ggc  tag  ggc  tgt  caa  tca
   tgc  tgg  ccg  gcg  tgg  ccc  cgc  ctc  cgc  cgg
121  cgc  ggc  ccc  gcc  tcc  gcc  ggc  gca  cgt  ctg
   gga  cgc  aag  gcg  ccg  tgg  ggg  ctg  ccg  gga
181  cgg  gtc  caa  gat  gga  cgg  ccg  ctc  agg  ttc
   tgc  ttt  tac  ctg  cgg  ccc  aga  gcc  cca  ttc
241  att  gcc  ccg  gtg  ctg  agc  ggc  gcc  gcg  agt
   cgg  ccc  gag  gcc  tcc  ggg  gac  tgc  cgt  gcc
301  ggg  cgg  gag  acc  gcc  atg  gcg  acc  ctg  gaa
   aag  ctg  atg  aag  gcc  ttc  gag  tcc  ctc  aag
361  tcc  ttc  cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag
   cag cag cag cag cag cag cag cag cag cag
421  cag cag cag  caa  cag  ccg  cca  ccg  ccg  ccg
   ccg  ccg  ccg  ccg  cct  cct  cag  ctt  cct  cag

```

21 triplete CAG ripetute in un gene HTT “normale”

Patogenesi

Generalmente, le persone sane presentano meno di 36 ripetizioni CAG nel gene HTT; una sequenza di 36 o più triplette comporta la produzione di una proteina mutata, la quale si aggrega, deposita e accumula all'interno dei neuroni cerebrali, causandone la morte progressiva.

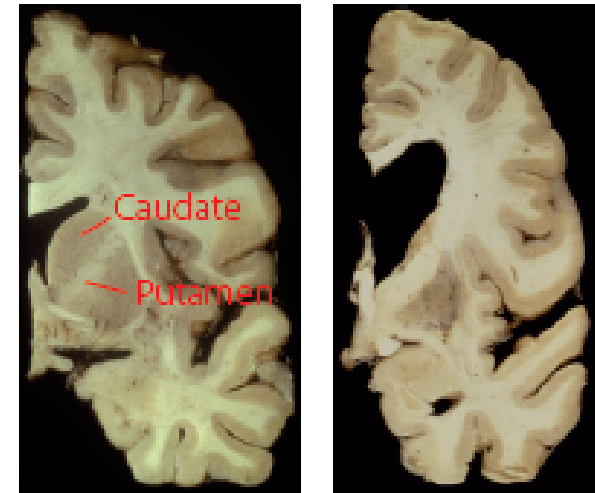


Patogenesi

La proteina huntingtina mutata deve la sua azione neuro-tossica alla lunga catena poliglutaminica presente all'estremità N-terminale. Studi neuropatologici hanno dimostrato la presenza, nei neuroni di pz affetti, di inclusioni contenenti aggregati di poliglutamine.



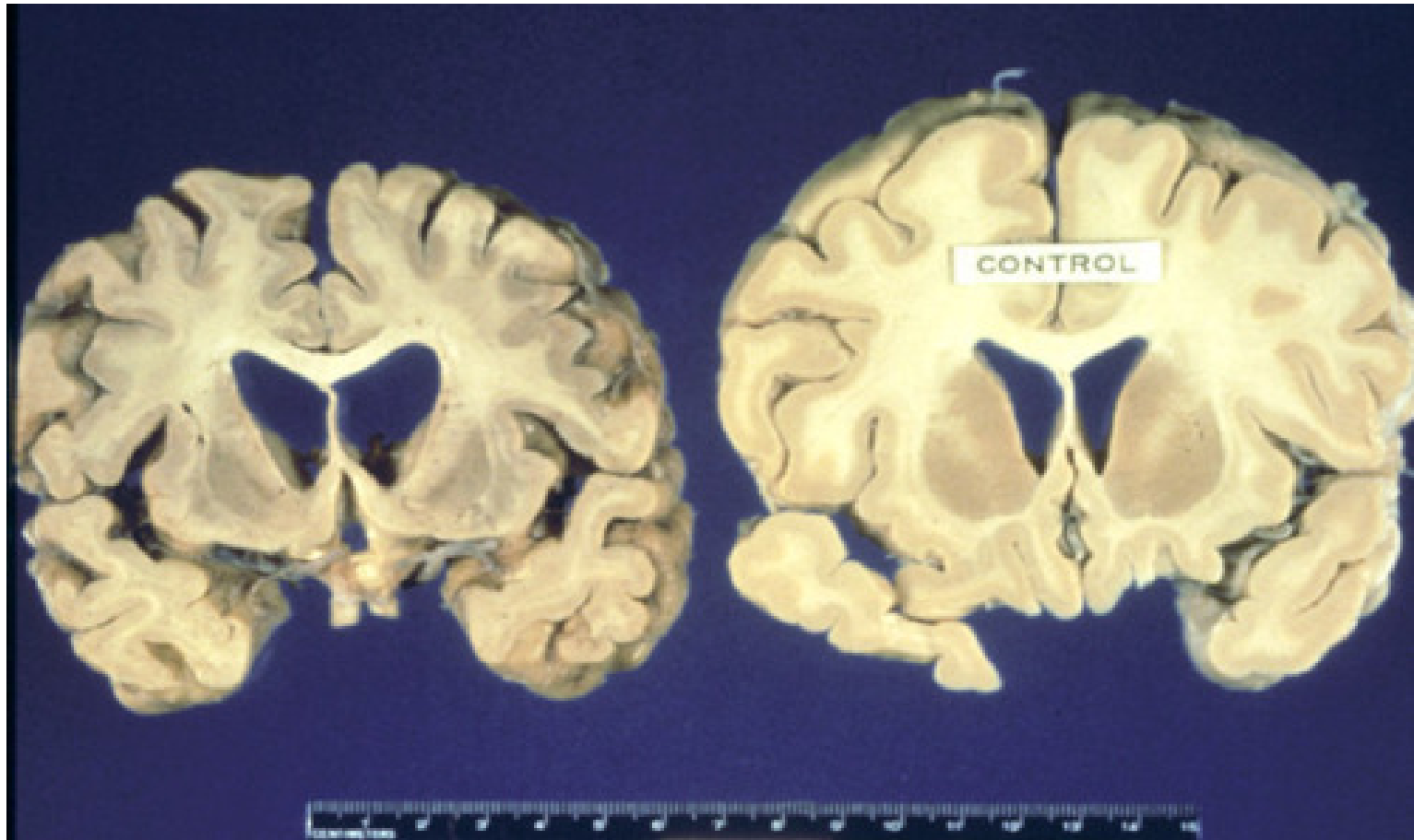
(a)



(b)

Fig. 1.1 ©Scion Publishing Ltd
Photos courtesy of (a) Prof. Peter Harper and (b) Dr David Crauford

Si verifica, in particolare, la progressiva, selettiva perdita di cellule neurali a livello del nucleo caudato e del putamen.



Degenerazione cerebrale tipica di pazienti affetti da HD

La Corea di Huntington è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante.

Quando il numero di triplette CAG ripetute è uguale o maggiore a 41, la penetranza è completa; una penetranza incompleta può essere osservata con un numero di triplette compreso tra 36 e 40.

Età di insorgenza

Chandler et al. (1960) osservarono che l'età di insorgenza della patologia era compresa tra i 30 e i 40 anni.

Variazioni nell'età di insorgenza sono dovute per il 60% al numero di triplette CAG ripetute e, per la restante percentuale dei casi, a fattori genetici e ambientali.

Malattia di Huntington a esordio precoce

Descritta per la prima volta da Hoffman (1888), il quale, analizzando i dati relativi a una famiglia per 3 generazioni, identificò 2 pazienti di sesso F con esordio clinico rispettivamente a 4 e 10 anni che presentavano rigidità, ipocinesia e convulsioni.

Malattia di Huntington a esordio precoce

- 10% circa dei casi
- esordio clinico prima dei 20 anni;
- trasmessa, di solito, da padre affetto;
- 60 o più triplette CAG ripetute nel gene HTT;
- segni caratteristici: rigidità e convulsioni.

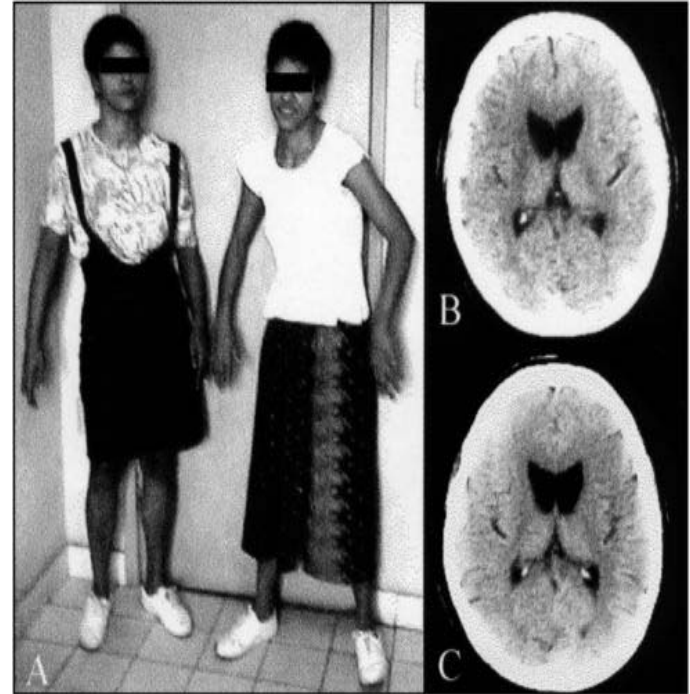


Fig 1. Phenotypically identical twins (A) and skull computed tomography showing head of caudate nucleus atrophy (B and C).

Corea di Huntington: Fenotipo

- Corea ad insorgenza progressiva
- Rigidità
- Demenza



Tipicamente, una fase prodromica, caratterizzata da sintomi psicotici lievi e alterazioni comportamentali, precede la comparsa dei movimenti involontari.

Manifestazioni psichiatriche

Shiwach (1994), in uno studio retrispettivo su 110 pz con HD appartenenti a 30 diverse famiglie, osservò:

- Depressione: prevalenza lifetime del 39%;
- Schizofrenia: 9%;
- Alterazioni della personalità: 72%.

Manifestazioni psichiatriche

Shiwach e Norbury (1994):

- Studio caso-controllo su 93 soggetti asintomatici sul piano neurologico, a rischio per HD
- I 20 soggetti eterozigoti asintomatici non mostrarono alcun aumento dell'incidenza di patologia psichiatrica rispetto ai 33 omozigoti normali dello stesso gruppo
- Si osservò, tuttavia, un numero significativamente maggiore di episodi psichiatrici nell'intero gruppo dei soggetti asintomatici a rischio per HD, sia etero che omozigoti, rispetto ai loro coniugi sani

CONCLUSIONI...

...*CONCLUSIONI:*

I sintomi psichiatrici non sembrano essere significativi indicatori pre-neurologici di espressione della malattia negli individui eterozigoti

Manifestazioni psichiatriche

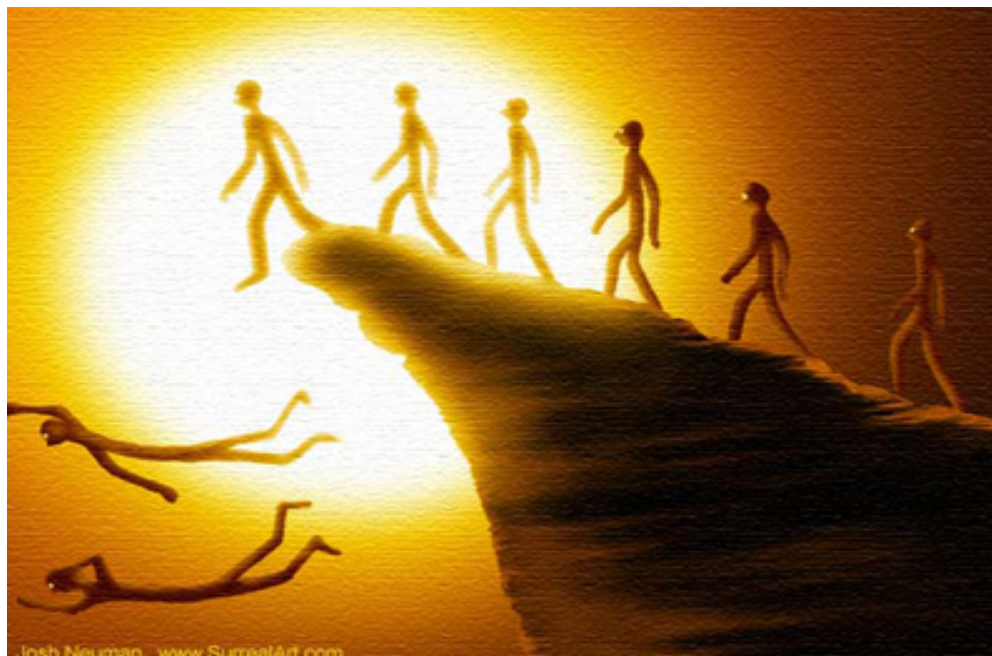
Marshall et al. (2007) misero a confronto le manifestazioni psichiatriche osservate in:

- 29 portatori della mutazione HD senza sintomi clinici;
- 20 portatori della mutazione HD con sintomi neurologici lievi;
- 34 pazienti francamente sintomatici;
- 171 controlli sani

Manifestazioni psichiatriche

- I soggetti con HD sintomatici presentavano punteggi significativamente più alti per disturbo ossessivo-compulsivo, fobia sociale, ansia, paranoia e psicosi rispetto al gruppo di controllo
- I portatori della mutazione asintomatici avevano punteggi più alti per ansia, ideazione paranoide e psicosi rispetto al gruppo di controllo
- Conclusione: individui nella fase preclinica di HD presentano specifici sintomi psichiatrici e altri sintomi possono manifestarsi più tardi nel corso della malattia

Manifestazioni psichiatriche



Walker (2007): l'ideazione suicidaria è frequente nella malattia di Huntington e il rischio di suicidio riguarda sia i portatori di mutazione asintomatici che i pazienti sintomatici. I periodi maggiormente a rischio per il suicidio sono quelli durante i quali si effettuano i test genetici quando l'autonomia inizia a diminuire.

Demenza

Rosenberg et al. (1995):

- Studio in doppio cieco su 33 soggetti a rischio di HD
- Nei soggetti portatori del gene fu evidenziato, per mezzo di test neuropsicologici che esploravano le capacità attentive, visuospaziali, di apprendimento, di memoria e di pianificazione, un funzionamento cognitivo significativamente inferiore
- Le funzioni di attenzione, di apprendimento e di pianificazione apparivano maggiormente compromesse

Altri segni e sintomi

- Tic (rari)
- Segni cerebellari (ipo e epr-metria)
- Perdita di peso
- Alterazioni del ritmo circadiano e del sonno
- Disfunzioni del sistema nervoso autonomo
- Disartria e disfagia

Diagnosi

- Valutazione clinica
- Storia familiare
- Test genetico diretto per la mutazione HD
- Neuroimaging (TC encefalo, RMN)
- Possibile la diagnosi prenatale sui villi coriali o sugli amniociti
- La diagnosi presintomatica deve essere posta da un'equipe multidisciplinare nei pz adulti non affetti, a rischio, che vogliono conoscere la propria condizione di portatori della mutazione

Diagnosi

PET (tomografia a emissione di positroni)

- Ridotta captazione di glucosio nel nucleo caudato: possibile indicatore di malattia nel periodo pre-sintomatico (Hayden et al., 1986)
- Le alterazioni metaboliche visibili alla PET precedono la degenerazione e l'atrofia del nucleo caudato (Mazziotta et al., 1987)

Terapia

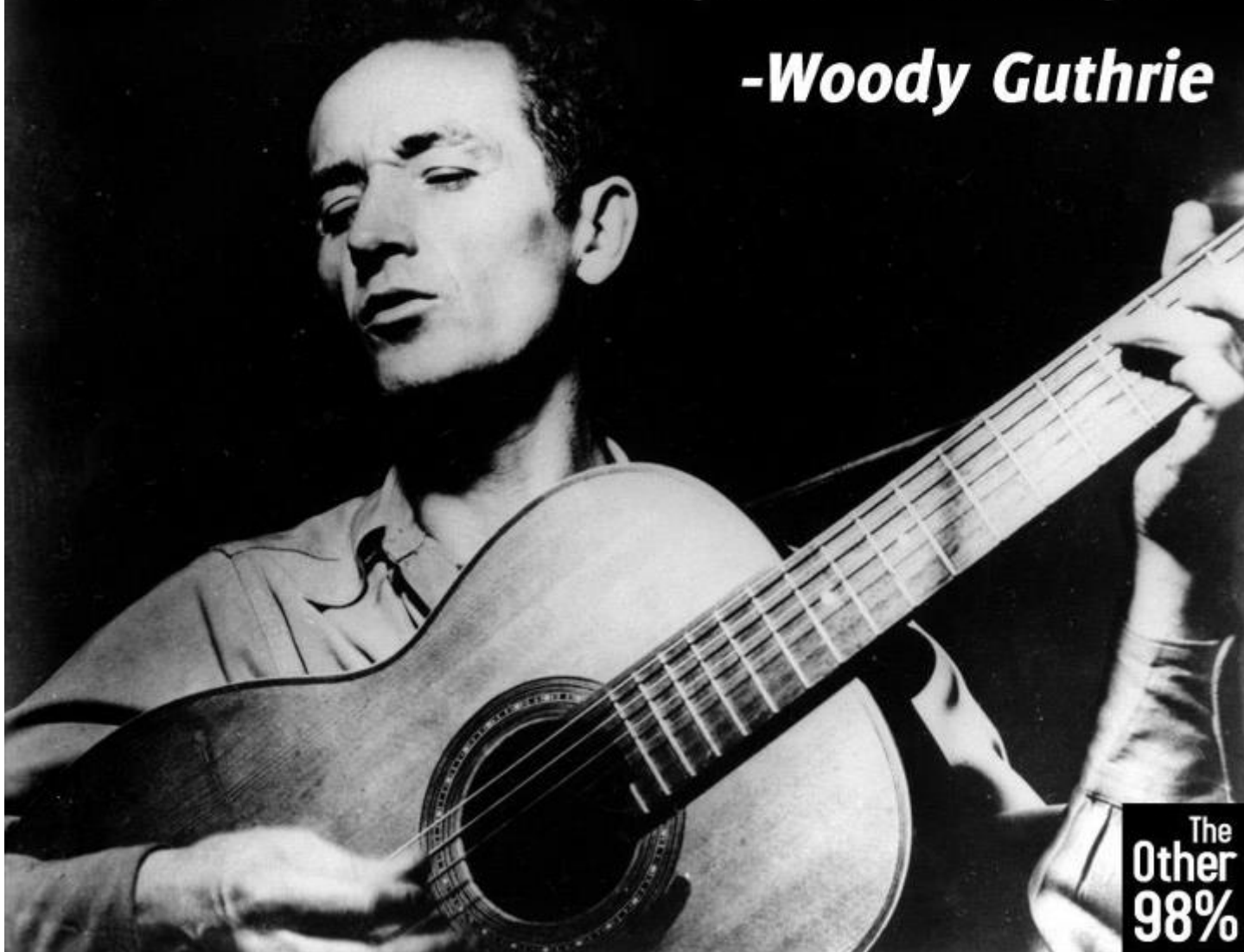
- Tetrabenazina (primo farmaco approvato negli USA dalla F.D.A. per il trattamento della Corea di Huntington, nel 2008).
- Farmaci antipsicotici: possono alleviare i movimenti coreici e sono efficaci su sintomi psichiatrici quali allucinazioni, deliri e comportamento esplosivo/violento; essi possono, tuttavia, peggiorare la distonia causando marcata rigidità.
- SSRI utili per sintomi depressivi e, ad alte dosi, per i rituali ossessivo-compulsivi.

Terapia: studi

- D-alfa-tocoferolo: possibile beneficio sui sintomi neurologici per pz in fase precoce di malattia (Peyser et al., 1995)
- Freeman et al., 2000: trial clinico di trapianto di cellule striatali fetali in pz con HD; il tessuto trapiantato sopravvive nell'ospite per almeno 18 mesi, senza presentare segni di malattia (per es. non si osservano al suo interno aggregati di huntingtina mutata)
- Friedlander (2003): meccanismi di morte cellulare programmata sono probabilmente coinvolti nella patogenesi delle malattie neurodegenerative e, perciò, costituiscono potenziali target terapeutici.
- Curtis et al. (2003): fattori di crescita esogeni.
- Ravikumar et al. (2003): effetti protettivi dell'overespressione di GLUT1 associati alla riduzione di aggregati dell'esone 1 di huntingtina in modelli cellulari.

I would like to see every single soldier on every single side, just take off your helmet, unbuckle your kit, lay down your rifle, and set down at the side of some shady lane, and say, nope, I aint a gonna kill nobody. Plenty of rich folks wants to fight. Give them the guns.

-Woody Guthrie



**The
Other
98%**