

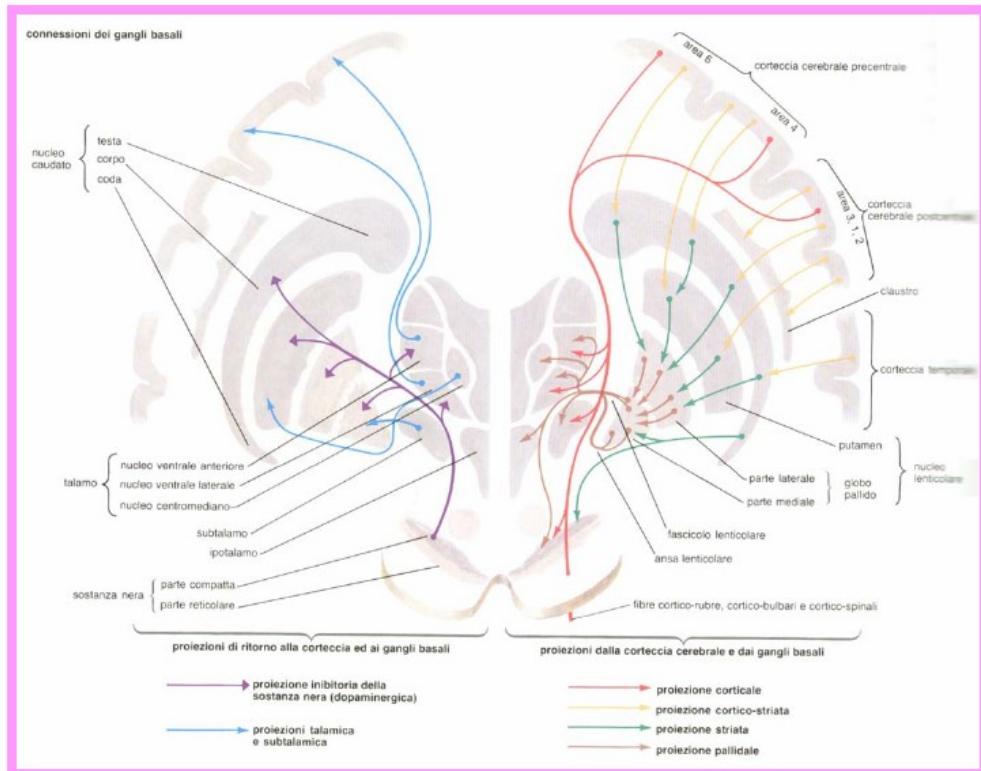
# Malattie extrapiramidali

## Disordini del Movimento

- Disfunzioni sostanza grigia profonda sottocorticale: gangli della base (n. caudato, putamen, pallido, n. subtalamico e sostanza nera)
  
- Disordini del Movimento:
  - 1) Ipocinesie
  - 2) Ipercinesie



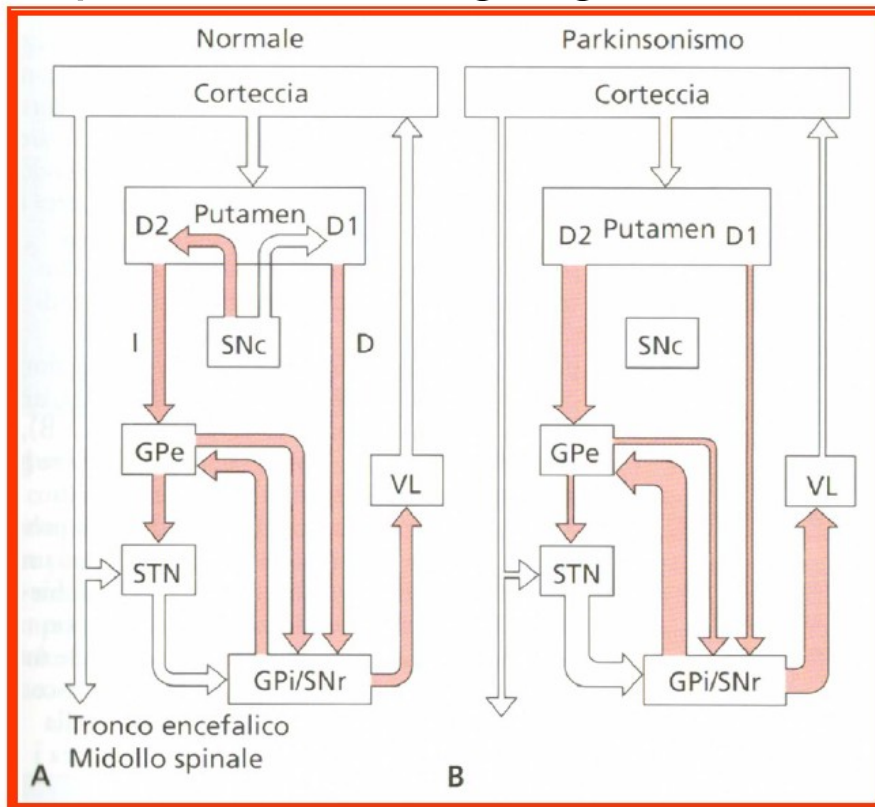
# Gangli della base



# Principali circuiti e funzioni dei gangli della base

- Non chiari ruolo e funzioni precise dei singoli nuclei
- I gangli della base non interagiscono direttamente con i motoneuroni spinali
- Influenza indiretta
- Regolazione, modulazione dell'attività motoria volontaria
- Importanza delle correlazioni clinico-patologiche (lesioni specifiche, localizzate)

# Principali circuiti dei gangli della base



# Lesioni gangli della base

## Sindromi cliniche

- Parkinsonismi
- Corea
- Ballismo
- Distonia
- Tremore
- Tic
- Mioclono

## Localizzazione

- Sostanza Nera c.
- Striato, >N Caudato
- Nucleo subtalamico
- Striato, >Putamen
- Variabile, anche altro
- Sconosciuta
- Variabile, anche altro

# Malattia di Parkinson

James Parkinson 1817: An Essay on a Shaking Palsy, sulle caratteristiche cliniche della “paralisi agitante” in 6 pazienti (3 “casually met on the street” o “only seen at distance”)

# Malattia di Parkinson

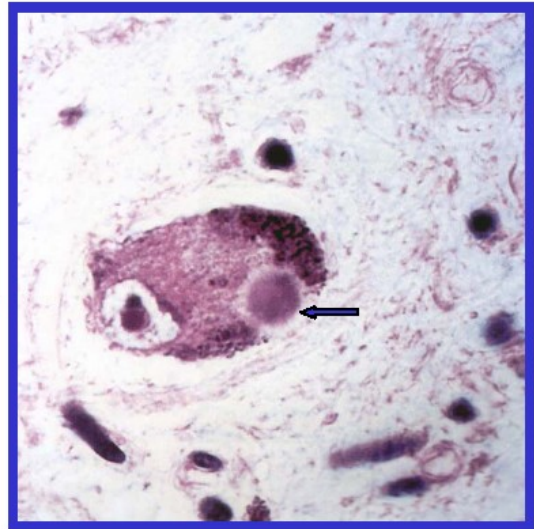
Malattia neurodegenerativa età-correlata, caratterizzata dalla degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra e inclusioni intracellulari, corpi di Lewy

# Degenerazione SNc/corpi di Lewy



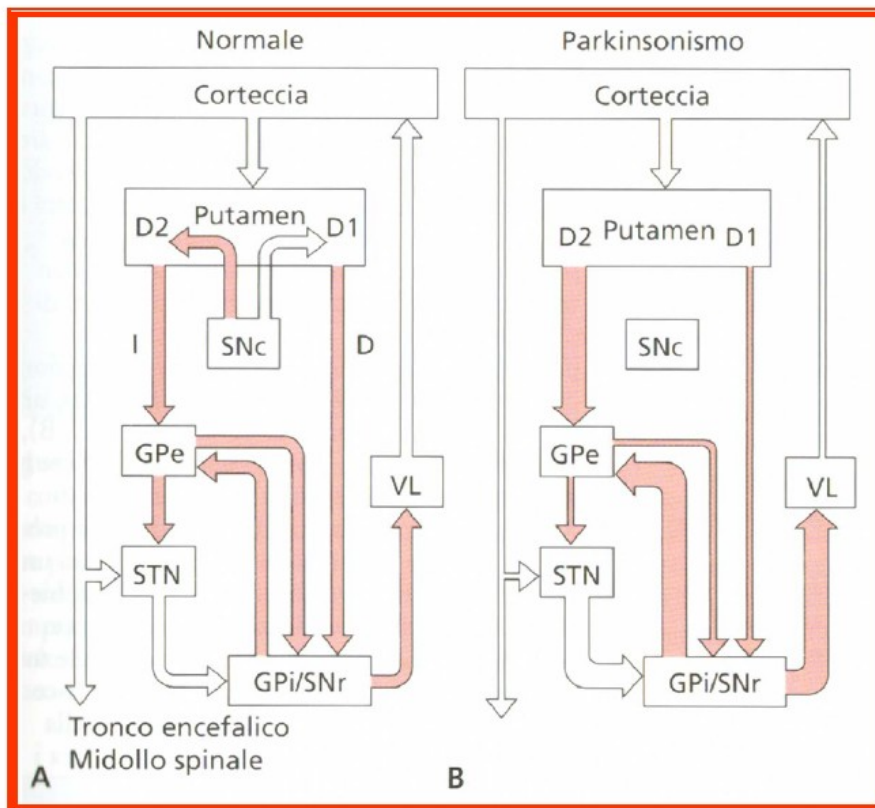
PD. Depigmentazione  
Sostanza nera

Soggetto normale

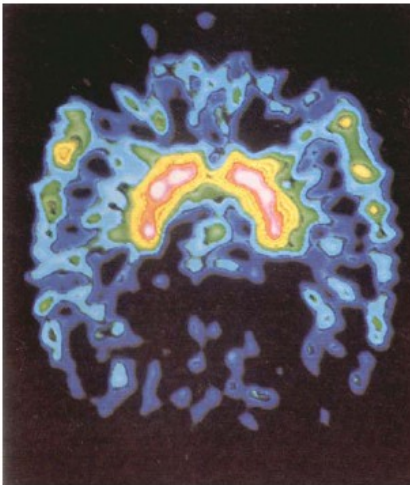


Corpi di Lewy: inclusioni  
intracitoplasmatiche  
contenenti  $\alpha$ -sinucleina

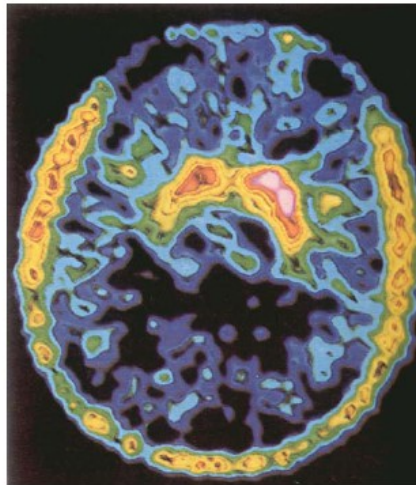
# Principali circuiti dei gangli della base



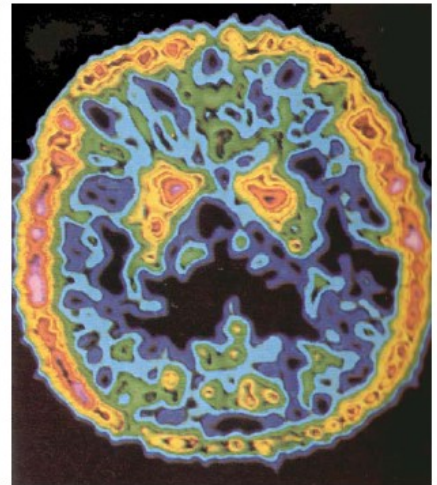
## Malattia di Parkinson



A normale



B PD fase precoce



C PD fase avanzata

Tomografia ad emissione di positroni (PET) con 6-fluorolevodopa: B < radioattività Striato dx in emiparkinson sin. C << accumulo di isotopo in entrambi i corpi striati in PD in fase avanzata

# Malattia di Parkinson/epidemiologia

- 2° più comune malattia neurodegenerativa
- Prevalenza 1-2/1000
- Rischio di sviluppare PD: 2.0% M, 1.3% F
- Eziologia incerta: combinazione di fattori di suscettibilità genetici e influenze ambientali
- Rischio < fumatori (gemelli monozigoti), ipertesi, consumatori di alcool e caffè
- Rischio > consumatori di vit A e C, stipsi..

# Malattia di Parkinson/diagnosi

- Assenza di markers specifici clinico-laboratoristici o MRI
  - Diagnosi clinica
- 
- 15% falsi positivi (non soddisfano i criteri clinici)
  - 20% falsi negativi
  - Auspicabili trait markers preclinici

# Malattia di Parkinson/Parkinsonismi

- Forma primaria/idiopatica
- Forme secondarie: encefalite letargica, farmaci (antiemetici, antipsicotici), tossici (pesticidi, monossido di carbonio, manganese), MPTP (1-metil-4-fenil-tetraidropiridina), altre malattie neurologiche (PSP, degenerazione corticobasale, idrocefalo normoteso...)

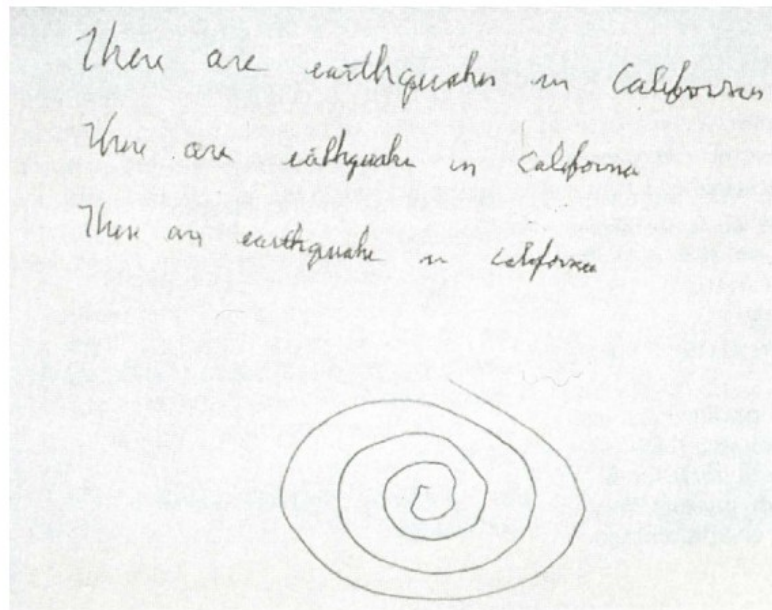
# Malattia di Parkinson/clinica

- Esordio insidioso, Unilaterale
- Tremore, rigidità disturbi della postura e equilibrio; bradicinesia lentezza, ipo/acinesia, ipomimia (inespressività), ipofonia; disartria, stanchezza, depressione, allucinazioni, micrografia
- Freezing, festinatio, difficoltà ad arrestarsi e girarsi, disfagia, disturbi autonomici (ipotensione, stipsi, disfunzioni vescicali)
- Dolori, seborrea, scialorrea (ridotta deglutizione)
- Demenza (se <2a dall'esordio demenza con corpi di Lewy, allucinazioni, psicosi)

# Tremore

- Posturale (fisiologico, ansia, ipertiroidismo, farmaci, tossici, tremore essenziale benigno, asterixis nelle encefalopatie metaboliche)
  - Intenzionale (tronco-cerebellare, alcol..)
  - A riposo (Parkinson e parkinsonismi)
-

# Malattia di Parkinson/micrografia



# Malattia di Parkinson/eziologia e patogenesi??

- PD sporadico complessa interazione fra fattori genetici e ambientali forse diversi da caso a caso
- Fattori genetici associati a rare forme di PD familiari
- Studi su gemelli assenza di fattori genetici nel PD sporadico
- Numerosi fattori potenzialmente implicati nella morte cellulare nel PD: stress ossidativo , eccitotossicità, fattori infiammatori, apoptosi, aggregati proteici

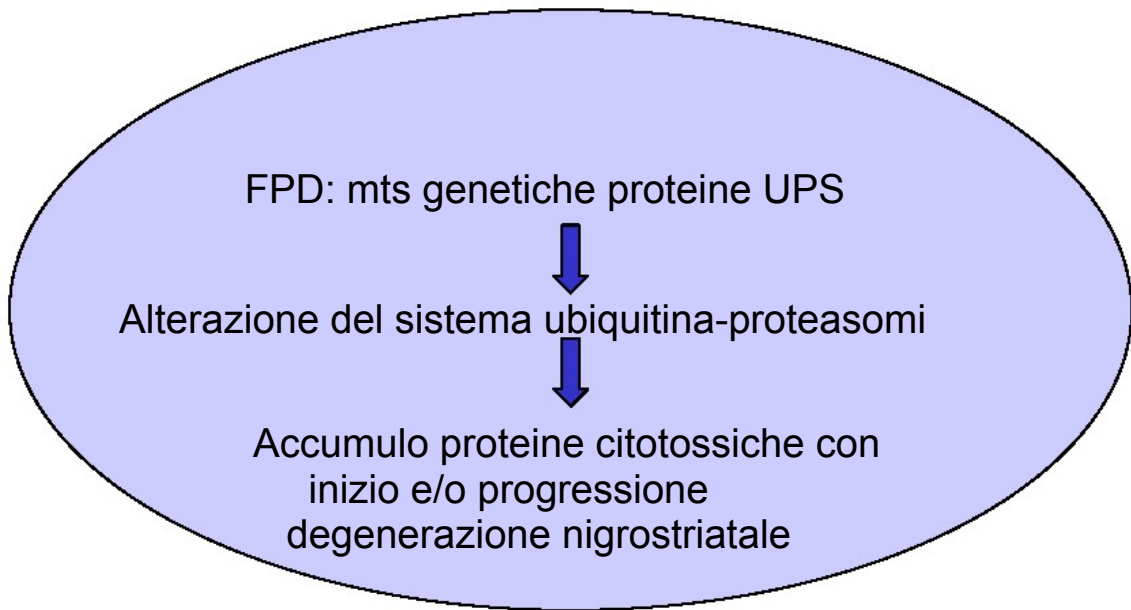
# Malattia di Parkinson/patogenesi

In analogia con AD, forme rare di PD come chiave per la comprensione del processo fondamentale comune alla base della morte cellulare nei differenti tipi di PD



Terapie neuroprotettive

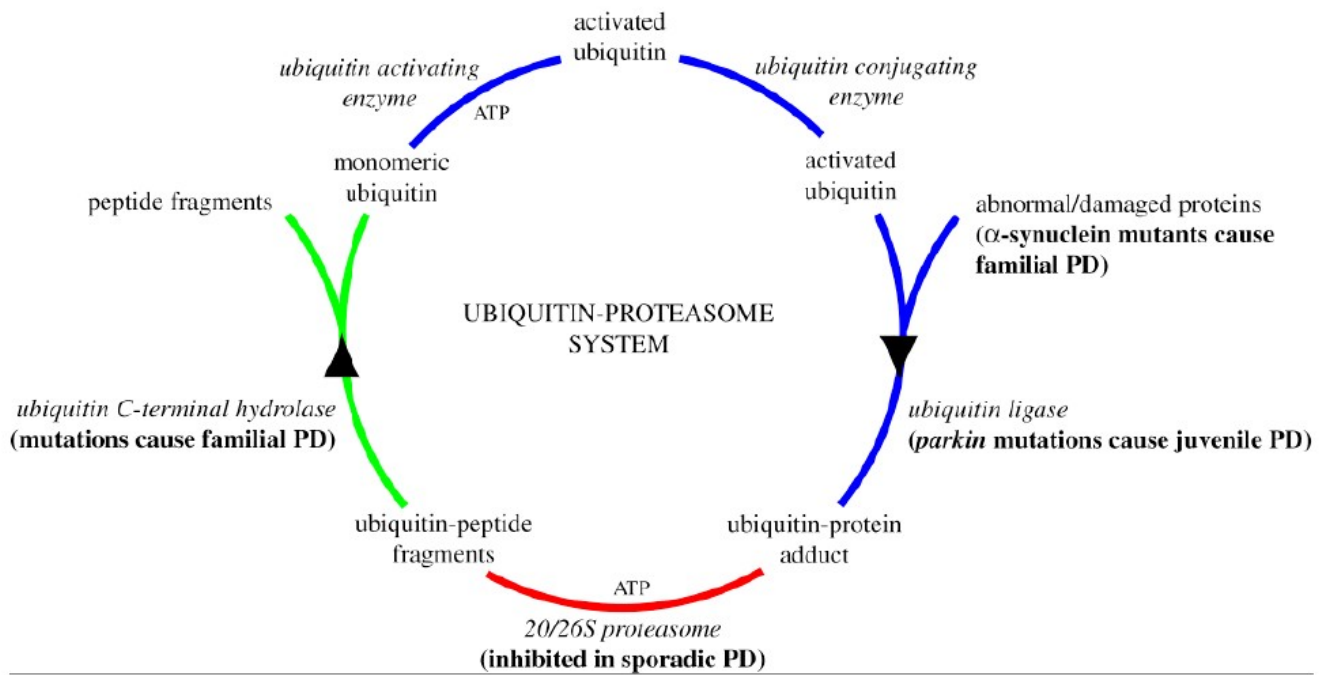
# Malattia di Parkinson/patogenesi



## Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi (UPS)

- Principale sistema (non-lisosomiale) di degradazione e clearance di proteine anomale, mutate o danneggiate
- Serie di reazioni identificazione “marcatura” delle proteine alterate
- Ubiquitina segnale di degradazione proteasomica

# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi

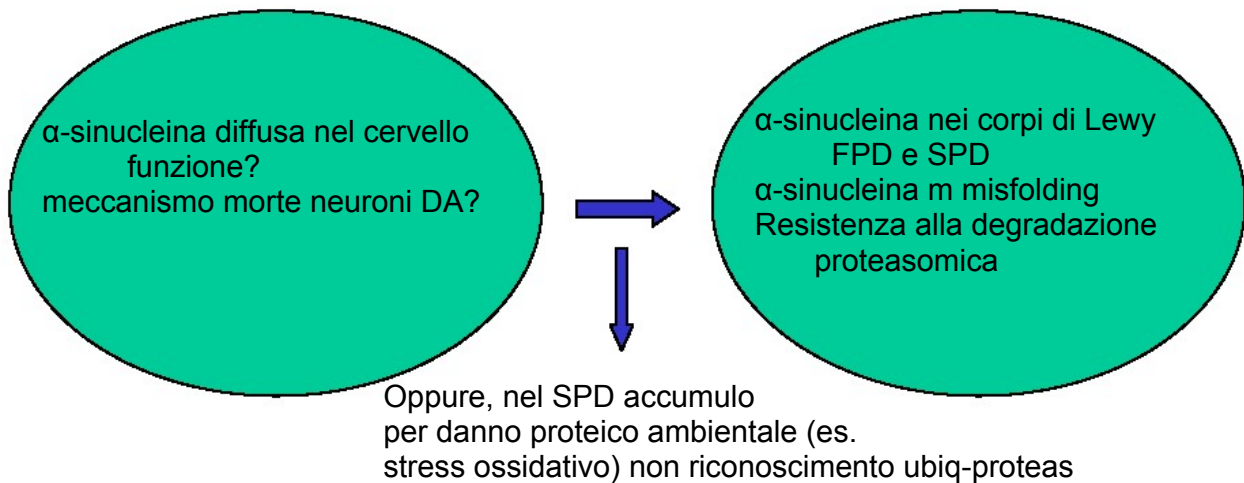
- Alterazioni sistema di clearance UPS  
aggregati proteici intracellulari morte  
cellulare
- Up-regulation proteine pro-apoptotiche
- Alterazione del trasporto assonale



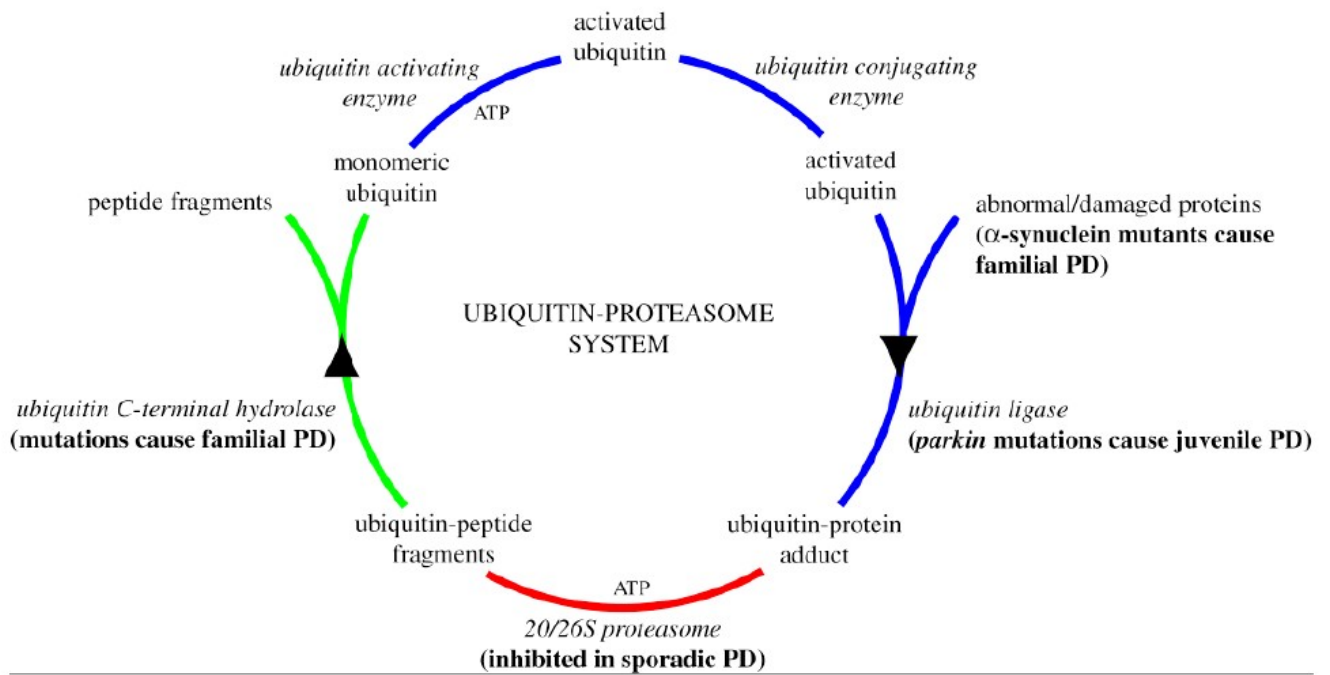
# Malattia di Parkinson familiare

- Contursi family PD autos dominante  
gene alfa-sinucleina (4q21-23)

mt



# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



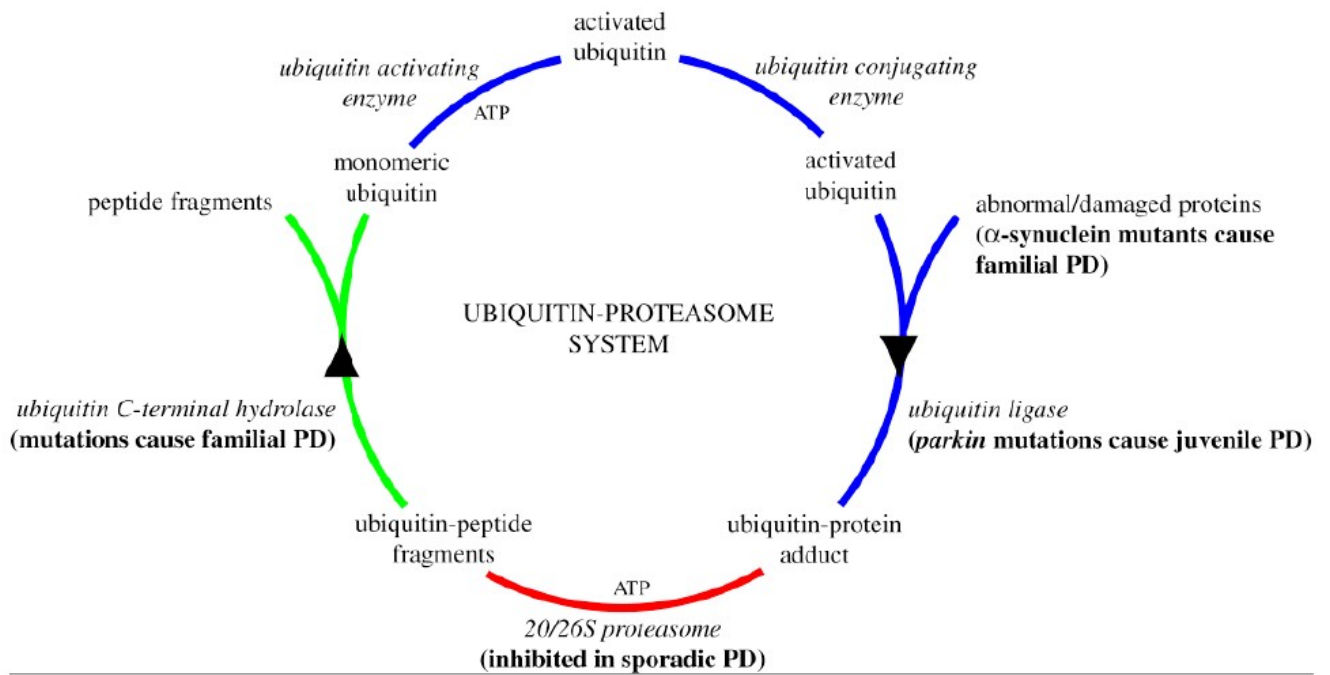
Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

# Malattia di Parkinson familiare

- Mutazioni gene UCH-L1 (in rari casi)
- Riduzione ubiquitina monomerica
- Riduzione attività funzionale sistema ubiquitina-proteasoma
- Degenerazione neuronale



# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi

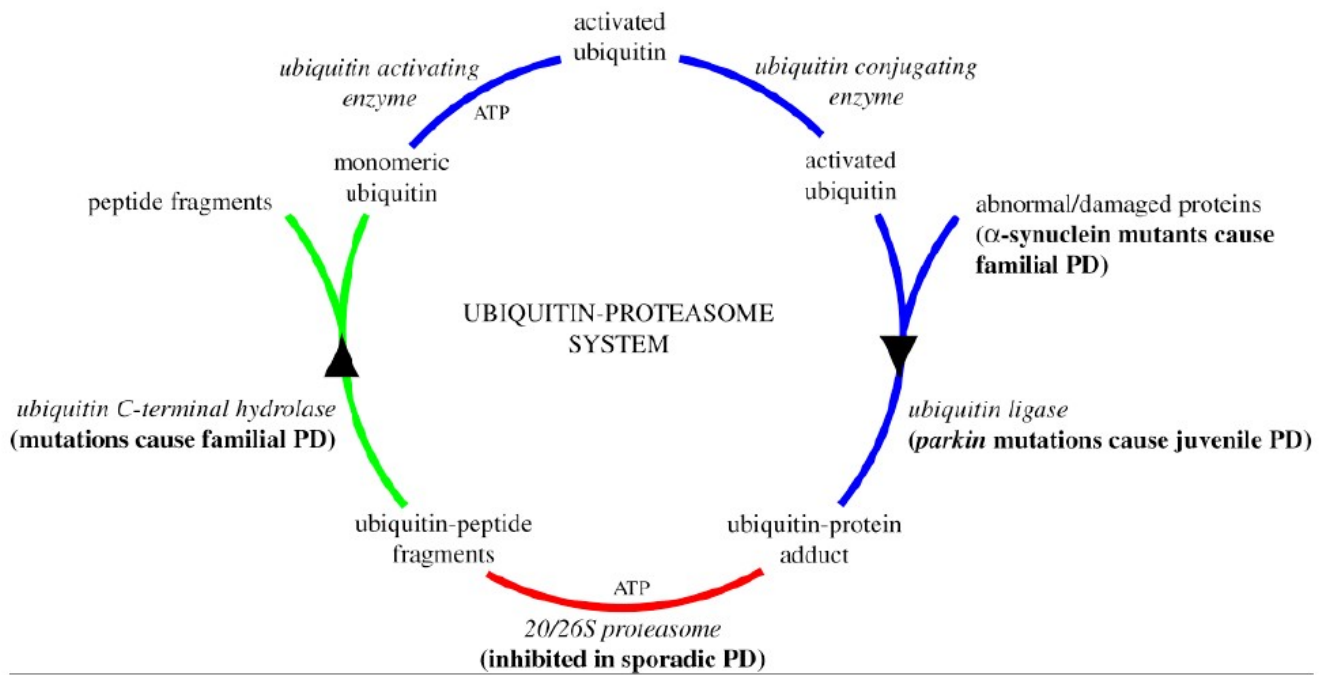


Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

# Malattia di Parkinson familiare

- Mutazioni gene parkina (6q25.2-q27) in PD AR e in casi di PD giovanile
- Anatomia patologica: degenerazione neuroni DA, assenza corpi di Lewy
- Parkina: ubiquitina-ligasi (E3) preparazione delle prot per la degradazione proteasomica
- Assenza corpi di Lewy mancata formazione aggregati insolubili?? Azione citoprotettiva LB?

# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

# Malattia di Parkinson tossica

- Ruolo dei tossici nell'eziologia del PD
- MPTP (1-metil-4-fenil-tetraidropiridina) e pesticidi (rotenone)
- Inibitori complesso I catena respiratoria mt



- Morte cellulare

< Produzione ATP?  
Aumento stress ossidativo?  
Danno proteico?



Disfunzione proteasomica  
Alterata clearance proteica

# Malattia di Parkinson/patogenesi



- I gangli della base sono fra le strutture più sensibili alle alterazioni del metabolismo energetico
- Studi post-mortem (PD, HD, PSP): presenza di alterazioni del metabolismo mit
- Deficit selettivo complesso I (NADH deidrogenasi) nel PD e PSP

# Malattia di Parkinson/forma classica sporadica

- Degenerazione nigrostriatale
  - Accumulo di Corpi di Lewy
  - Assenza di alterazioni genetiche
  - Meccanismi alternativi alterazione proteolisi
- 
- Modelli sperimentali (cell e in vivo): inibizione attività proteasomica (lactacistina) degenerazione neuronale dose-dipendente s. parkinsoniana in roditori



# Malattia di Parkinson/patogenesi

PD   
Alterazione UPS    
Degenerazione nigrostriatale

- a) Misfolding proteico formazione di aggregati
- b) Accumulo prot difetto enz ubiquitin o deubiquit
- c) Riduzione di ATP disponibile per il complesso UPS
- d) Danno mit (invecchiamento, danno ossidat, radicali liberi..) < degradazione prot anomale

(UPS pathway energia dipendente)

- e) Assenza di turnover neuroni accumulo continuo prot anomale age-related

# Malattia di Parkinson/terapia

- Essenzialmente Sintomatica
- Inizio terapia grado disabilità, evoluzione
- Scelta dei farmaci tipo di disturbo

## Malattia di Parkinson/terapia

Anticolinergici muscarinici (benztropina, triesifenidile)	tremore e rigidità	Secchezza, ritenzione, stipsi, deficit memoria, confusione, allucinazioni
Amantadina	Acinesia, discinesie	Edemi, livedo, psichici
<u>LevoDopa</u> + inibitore carbidopa/benserazide	Tutti i sintomi	Precoci: Nausea. Tardivi: fluttuazioni "on-off", discinesie, allucinazioni
Dopaminoagonisti (bromocriptina, pergolide, cabergolina, pramipexolo, ropinirolo, apomorfina)	Spesso in associazione alla L-dopa (fluttuaz, < dose)	Idem, > psichici, < motori
Inibitori MAO-B (selegilina)	Fluttuazioni dose correl, "Off"	eff coll L-Dopa
Inibitori COMT (entacapone, tolcapone)	Fluttuazioni, "Off", < dosi L-Dopa	Epatossicità, eff L-Dopa

## Malattia di Parkinson/terapia

- Chirurgia ablativa (talamotomia tremore; pallidotomia ipocinesia)
  - Trapianto di tessuto autologo surrenalico o fetale o di SN fetale nel putamen o caudato
  - Stimolazione cerebrale profonda (DBS):  
talamica tremore; pallido e subtalamico tutti i sintomi e "off"
- 
- Fisioterapia e logopedia
  - Ausili e supporti

## Malattia di Parkinson/terapia

- Terapia genica: trasferire ed esprimere materiale genetico nelle cell target
- GDNF (vettori virali): fattore di crescita in grado di proteggere i neuroni DA e ripristinare la via nigrostriatale
  
- Terapia neuroprotettiva (antiossidanti: vit C, E, chelanti il Fe, selegilina, coenzima Q10; antiglutamatergici, bloccanti canali Ca; sostanze interferenti sul misfolding: aumento attività proteasica, heat shock proteins; fattori trofici:GDNF; antiapoptotici: DA agonisti, inibitori caspasi)

# Tremore a riposo nella Malattia di Parkinson



# Turbe del Movimento in un caso di M. Parkinson in uno stadio grave



# Tremore, acinesia e deambulazione nella malattia di Parkinson



# Disordini extrapiramidali/PSP

- Paralisi Sopranucleare Progressiva (Steele-Richardson-Olszewsky 1964)
- Malattia progressiva, esordio 6-7° decade, rigidità spiccata, iperestensione collo, cadute, paralisi verticalità sguardo, demenza, paralisi pseudobulbare, disartria, disfonia, disfagia, emotività inappropriata
- Degenerazione neuronale, aggregati neurofibrillari contenenti proteina Tau
- Sporadica

# Disordini extrapiramidali/CBGD

- Degenerazione Corticobasale
- Elementi di disfunzione corticale e gangli della base. Placche corticali proteina Tau
- Segni di parkinsonismo, distonie, aprassia (s. dell'arto alieno)
- Scarsa risposta alla terapia

# Disordini extrapiramidali

## Ipercinesie/Distonia

- **Generalizzata** (Distonia di Torsione Idiopatica, esordio infantogiov, forme AD mut torsina A; AR,X-L. Invalidante. Triesifenidile, talamotonia stereotassica)
- **Segmentale/Focale** (torcicollo, crampo dello scrivano, blefarospasmo, oromandibolare, distonia spasmodica. Terapie sintomatiche, tossina botulinica)
- **Distonia L-Dopa sensibile**
- **Distonie secondarie** (ad altre malattie es. m di Wilson, m. di Hallervorden-Spatz; ischemie; PCI; farmaci: es. discinesia tardiva da neurolettici, distonia acuta da antiemetici )

# Disordini extrapiramidali Ipercinesie/Tic

- Tic motori semplici /multipli
- Tic Vocali
- Sindrome di Gilles de la Tourette (esordio

infantile, tic complessi vocali e motori, iperattività,  
disturbo ossessivo-compulsivo. Iperattività DA-ergica?  
Clozapina, antagonisti recettori DA)

## Sindrome di Gill de la Tourette



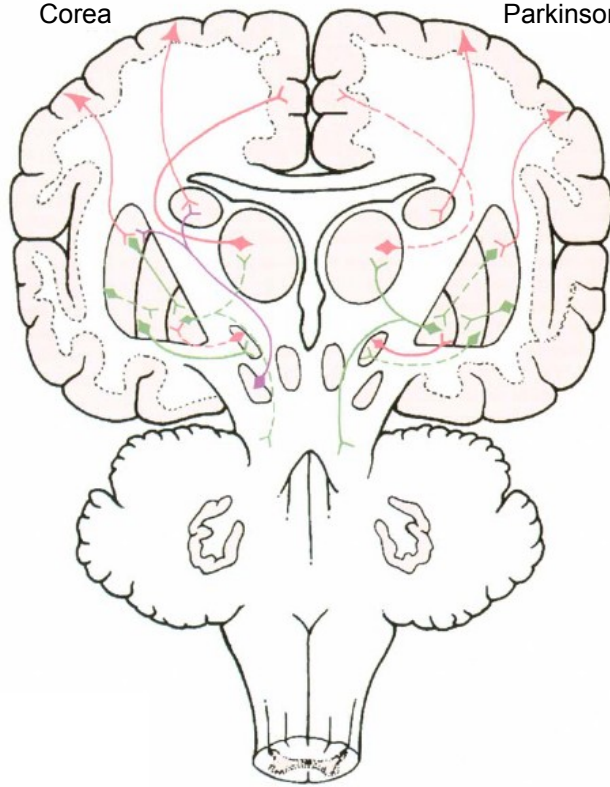
Varie smorfie e tics, ammiccamenti sono evidenti particolarmente quando il paziente parla.

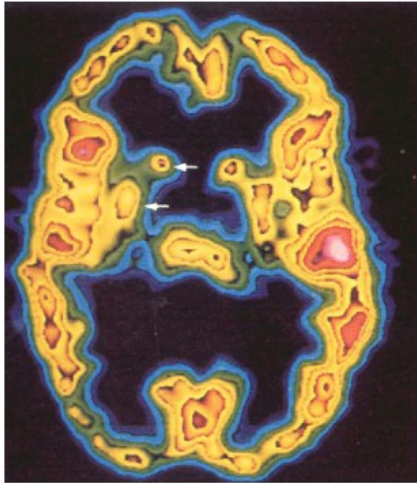
# Corea di Huntington

- Malattia neurodegenerativa familiare AD, esordio adulto (30-50). Andamento clinico progressivo
- Prevalenza 5/100.000
- Causa di demenza ereditaria
- Discinesie (corea, tic, distonie), disturbi psichiatrici, demenza, alterazione movimenti oculari saccadici, aprassia orolinguale, disfagia. Durata malattia 10-20a.
- Atrofia cerebrale (corteccia, striato > caudato); inclusioni intranucleari di huntingtina
- Alterazioni neurotrasmettitori: <<GABA < ACh >DA

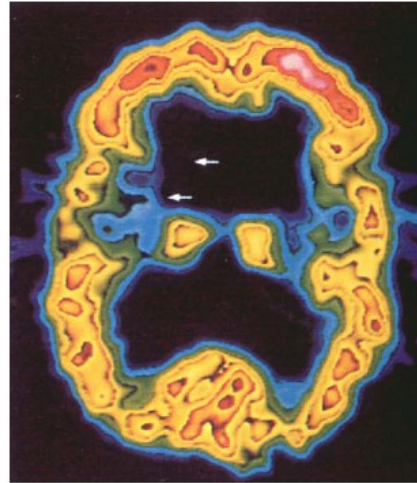
Corea

Parkinsonismo





A normale



B Corea di Huntington

Tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodeossiglucosio  
A. accumulo normale di isotopo nello striato  
B. assenza di radioattività nello striato in un paz. con HD

# Corea di Huntington

- Mutazioni gene huntingtina (IT15) (4p16.3)
- Penetranza completa
- Anticipazione (esordio + precoce nei figli, + per via paterna)
- Espansione di una sequenza ripetuta di trinucleotide CAG che codifica per un tratto di poliQ proteina anomala con tratti + lunghi di poliglutamina instabilità della proteina aggregazione tossicità cellulare
- Normale 11-34 repeats, HD >40

# Corea di Huntington

- Terapia sintomatica: farmaci bloccanti DA, attivi sui disturbi del movimento, depletori DA (tetrabenazina). Antidepressivi serotoninergici
- Prevenzione: consiglio genetico sul rischio di trasmissione, diagnosi presintomatica (problemi etici)

# Corea di Huntington

