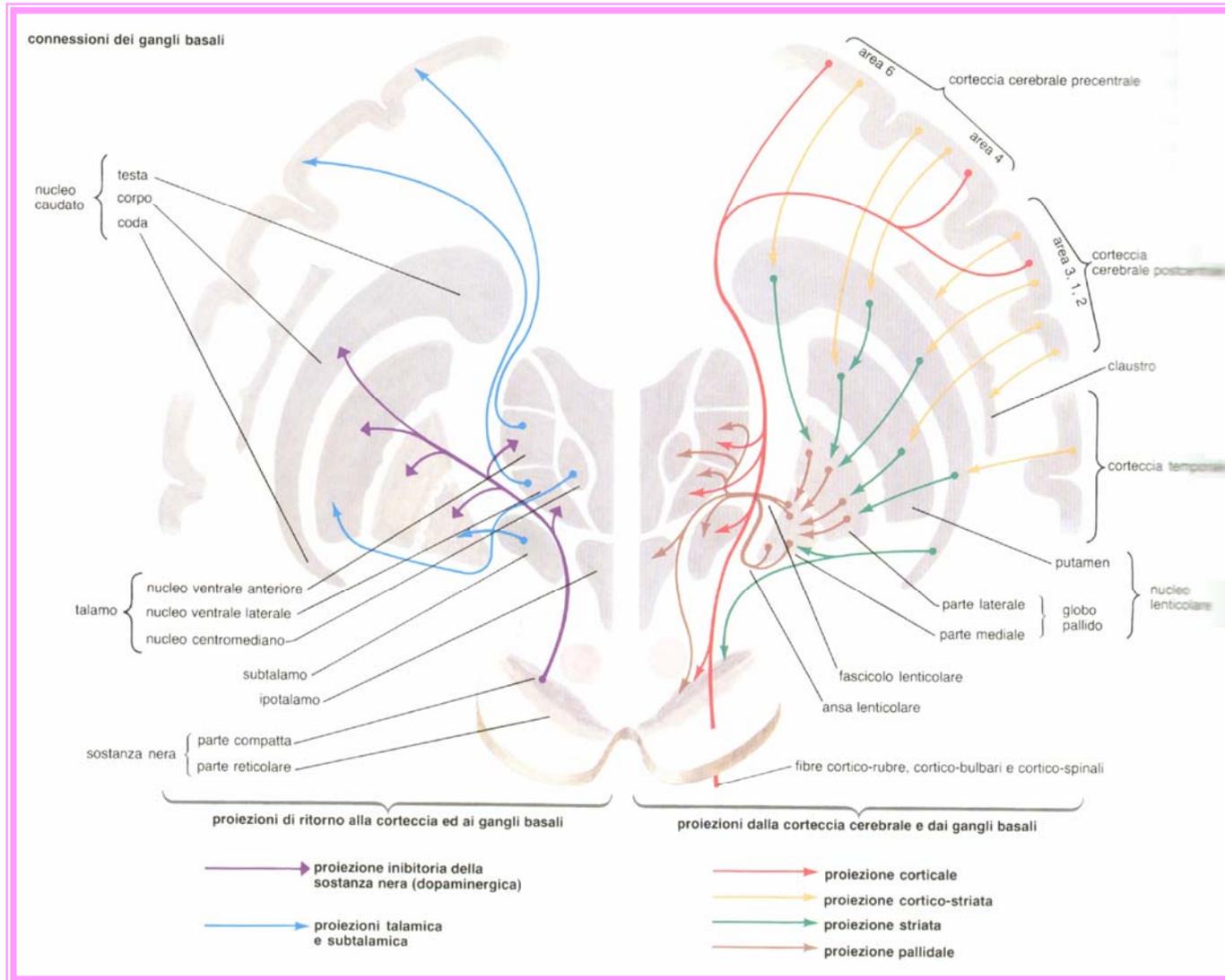


# Malattie extrapiramidali

## 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

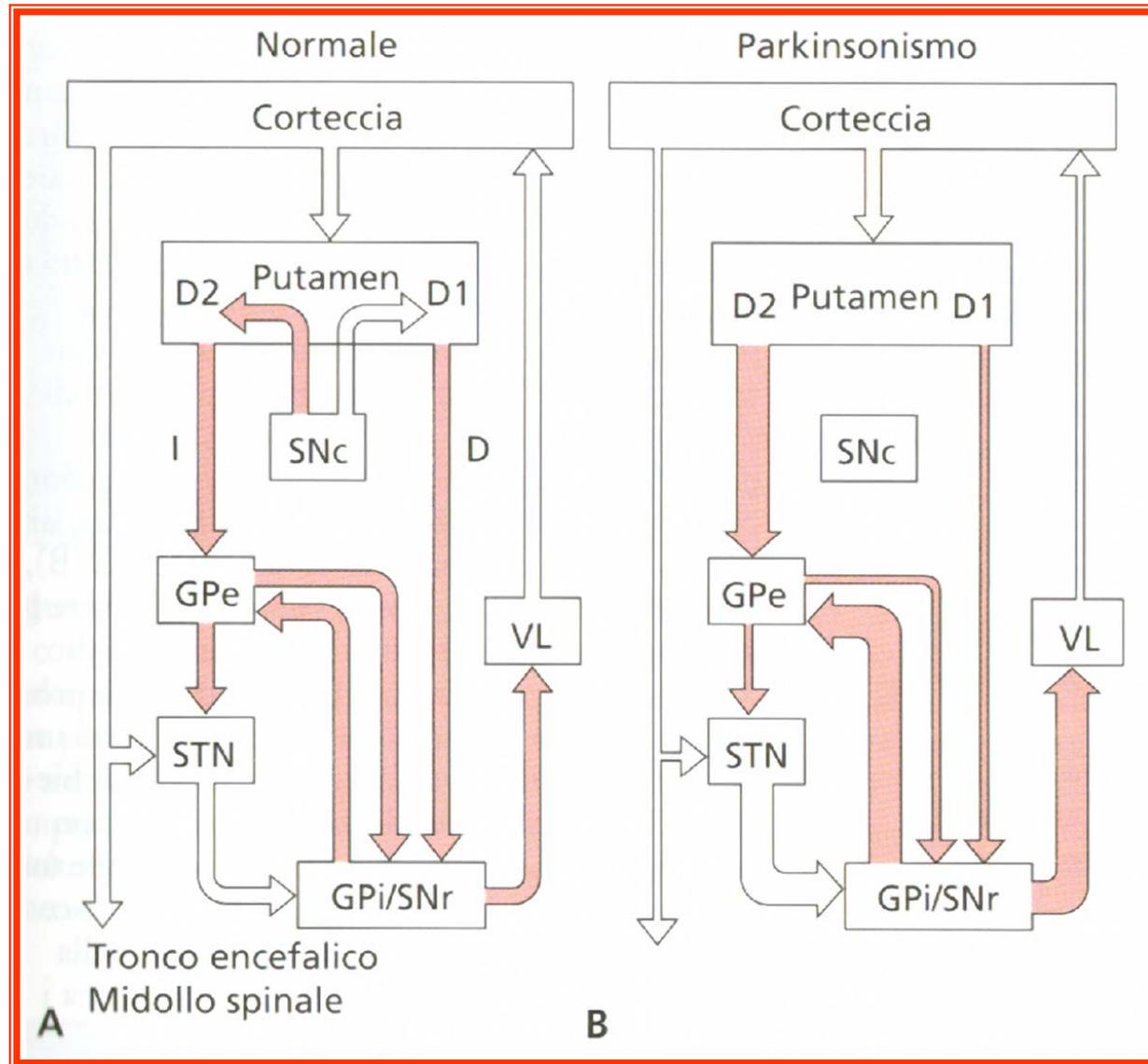
# Gangli della base



# 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

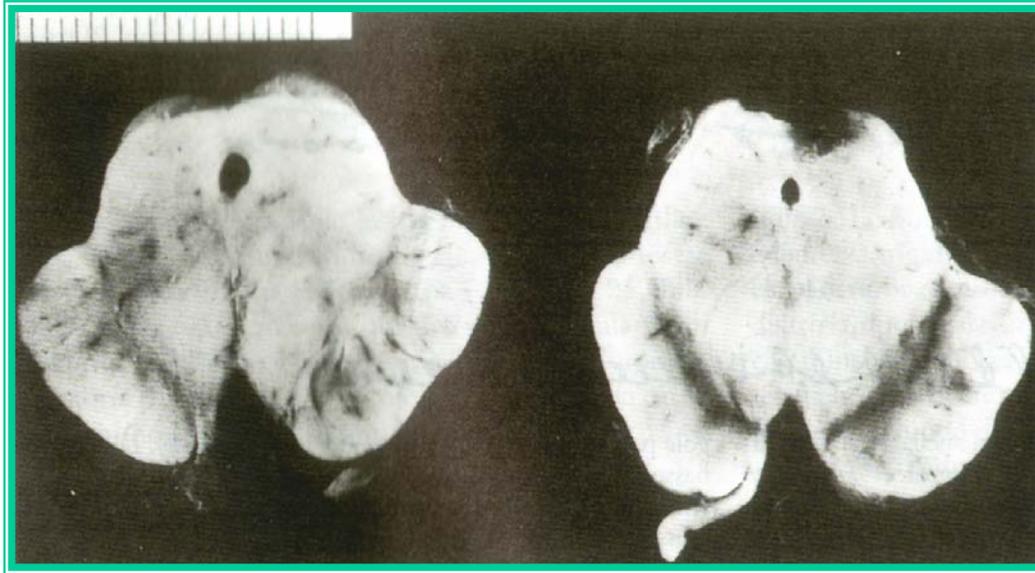
# Malattia di Parkinson

**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

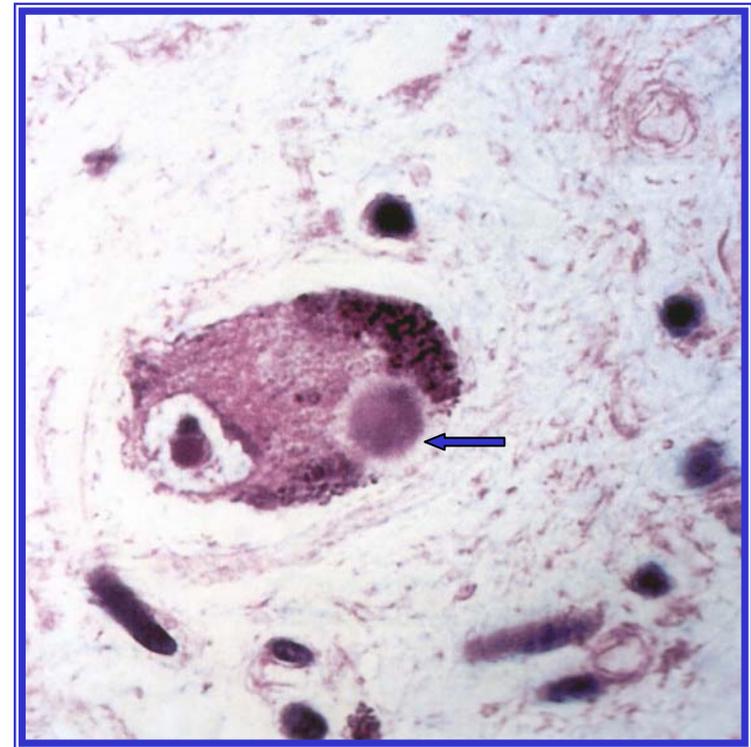
Malattia neurodegenerativa età-correlata, caratterizzata dalla degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della *substantia nigra* e inclusioni intracellulari, *corpi di Lewy*

# Degenerazione SNc/corpi di Lewy



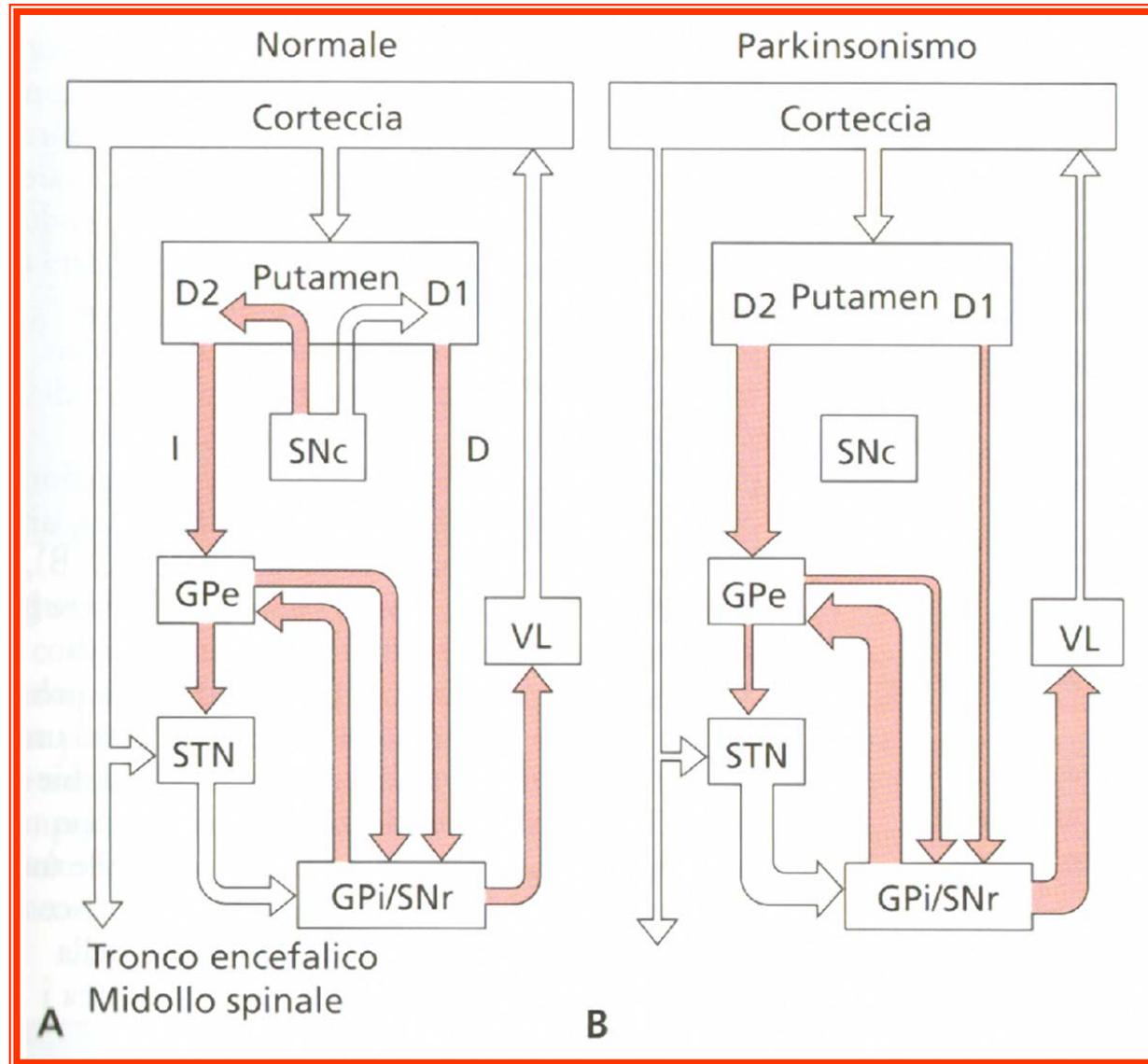
**PD. Depigmentazione  
Sostanza nera**

**Soggetto normale**

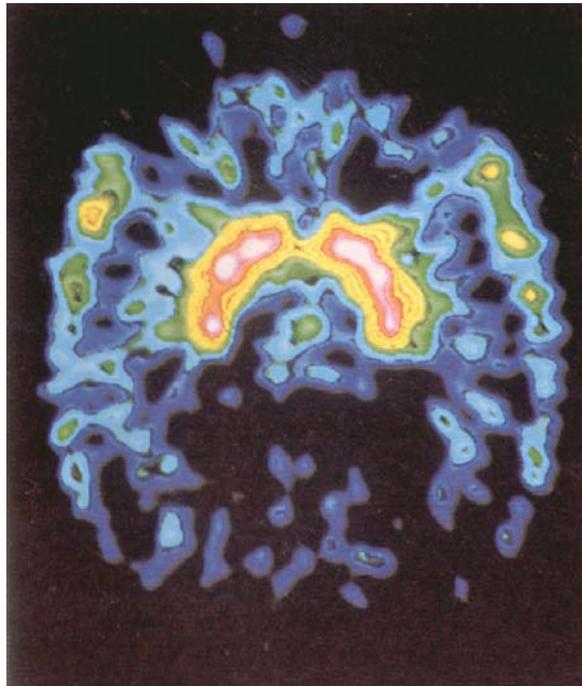


**Corpi di Lewy: inclusioni  
intracitoplasmatiche  
contenenti  $\alpha$ -sinucleina**

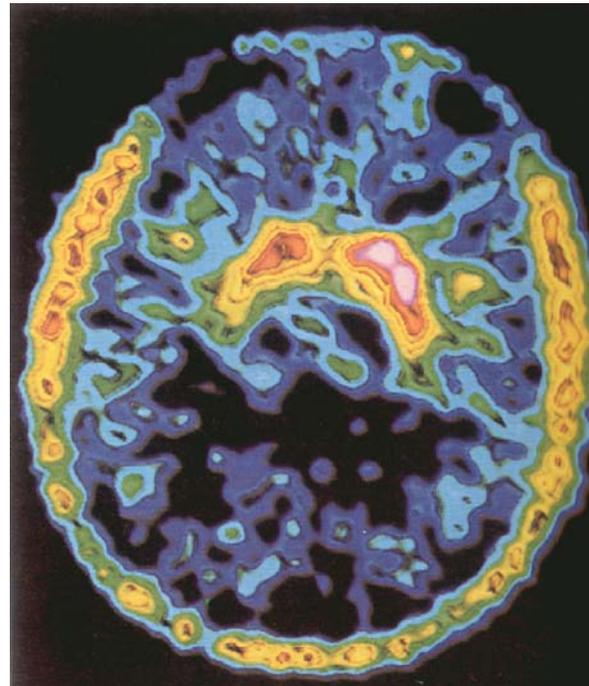
# Principali circuiti dei gangli della base



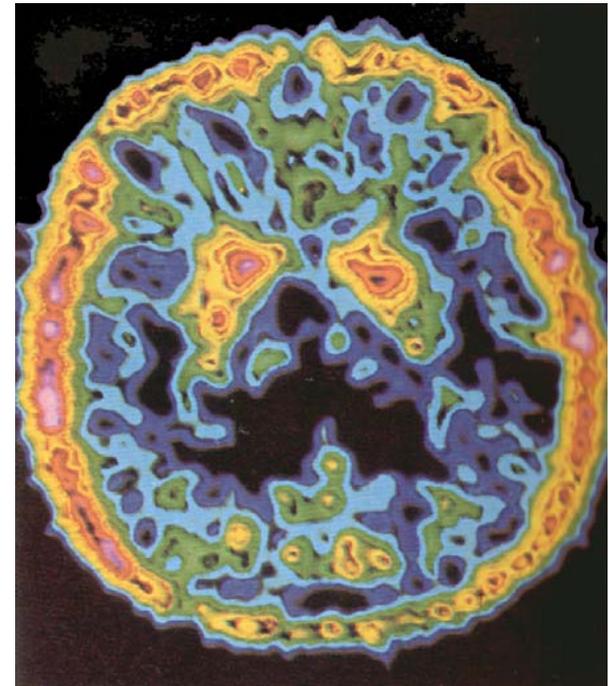
## Malattia di Parkinson



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...)

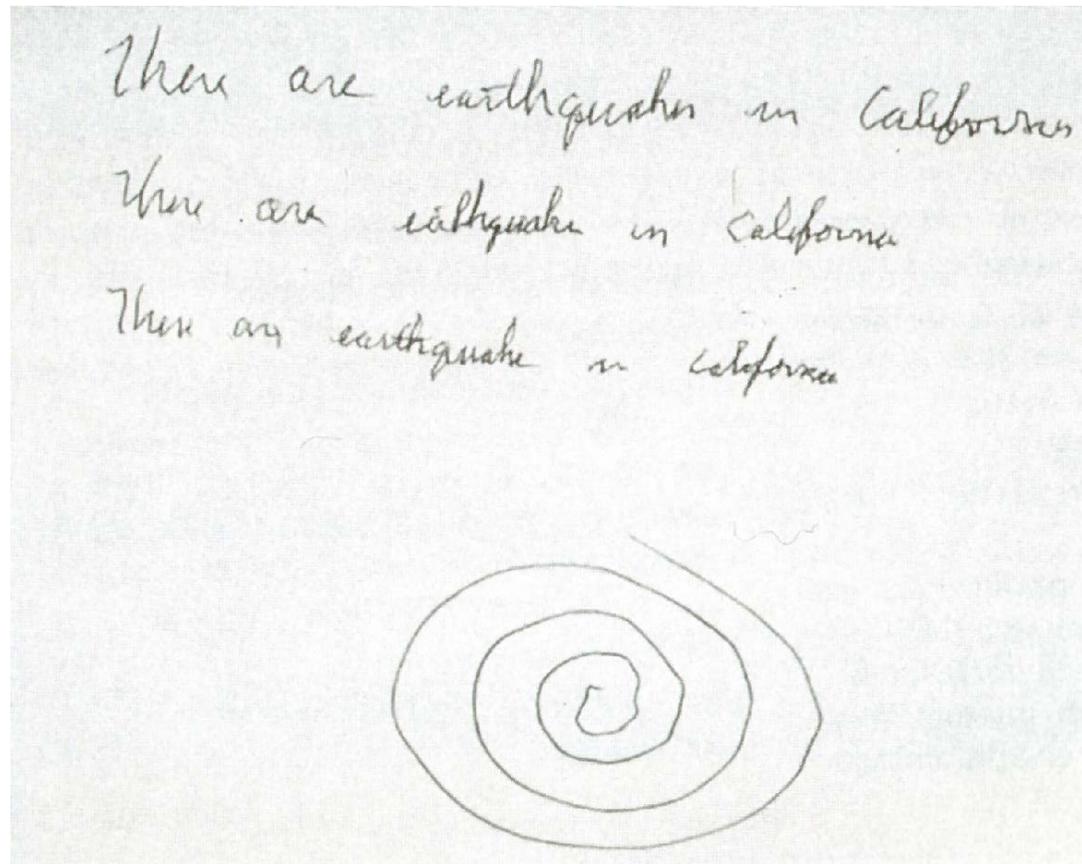
# Malattia di Parkinson/clinica

- 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

**FPD: mts genetiche proteine UPS**



**Alterazione del sistema ubiquitina-proteasomi**

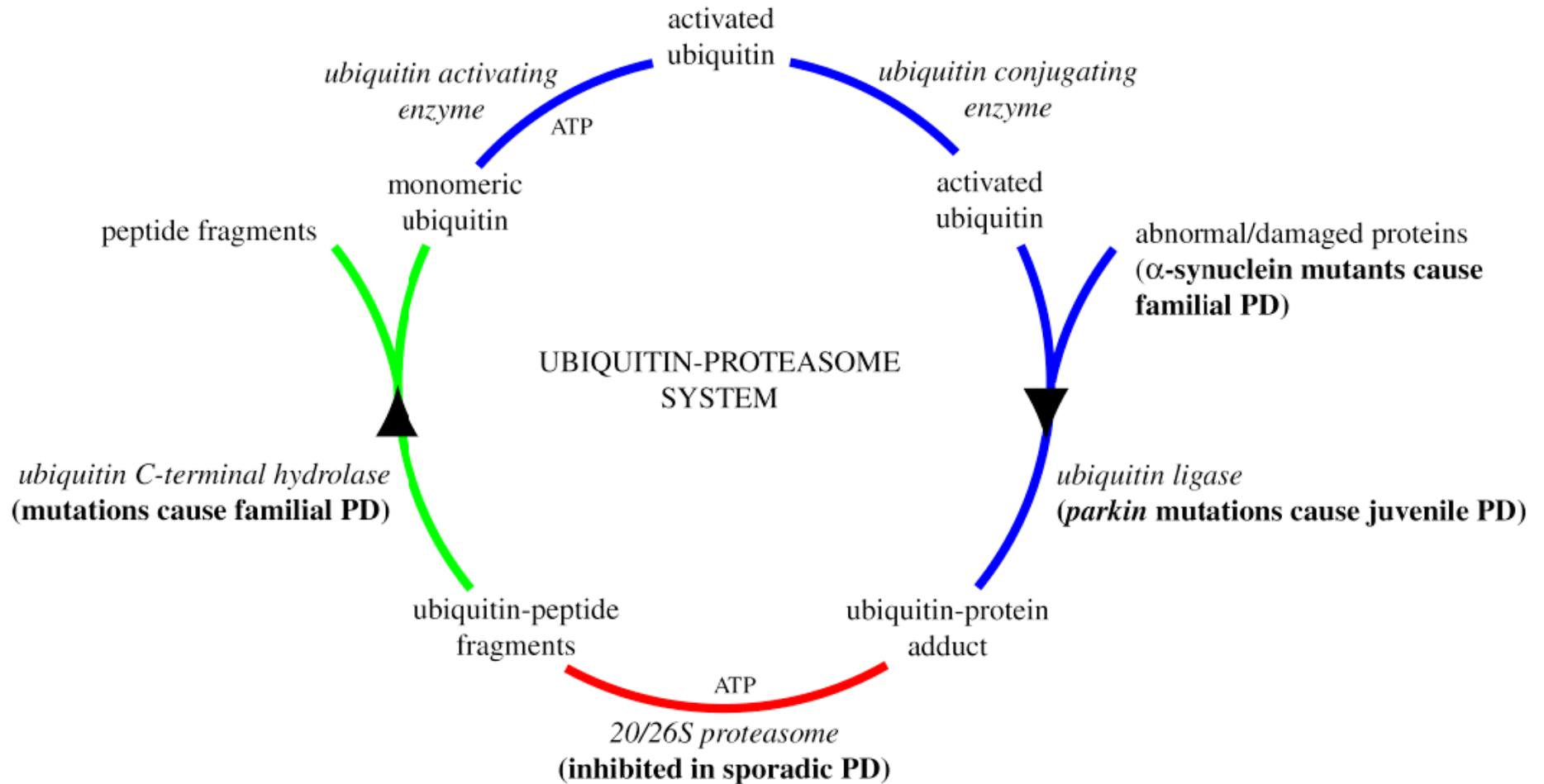


**Accumulo proteine citotossiche con  
inizio e/o progressione  
degenerazione nigrostriatale**

# 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

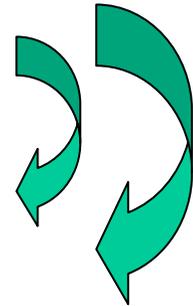
# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



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

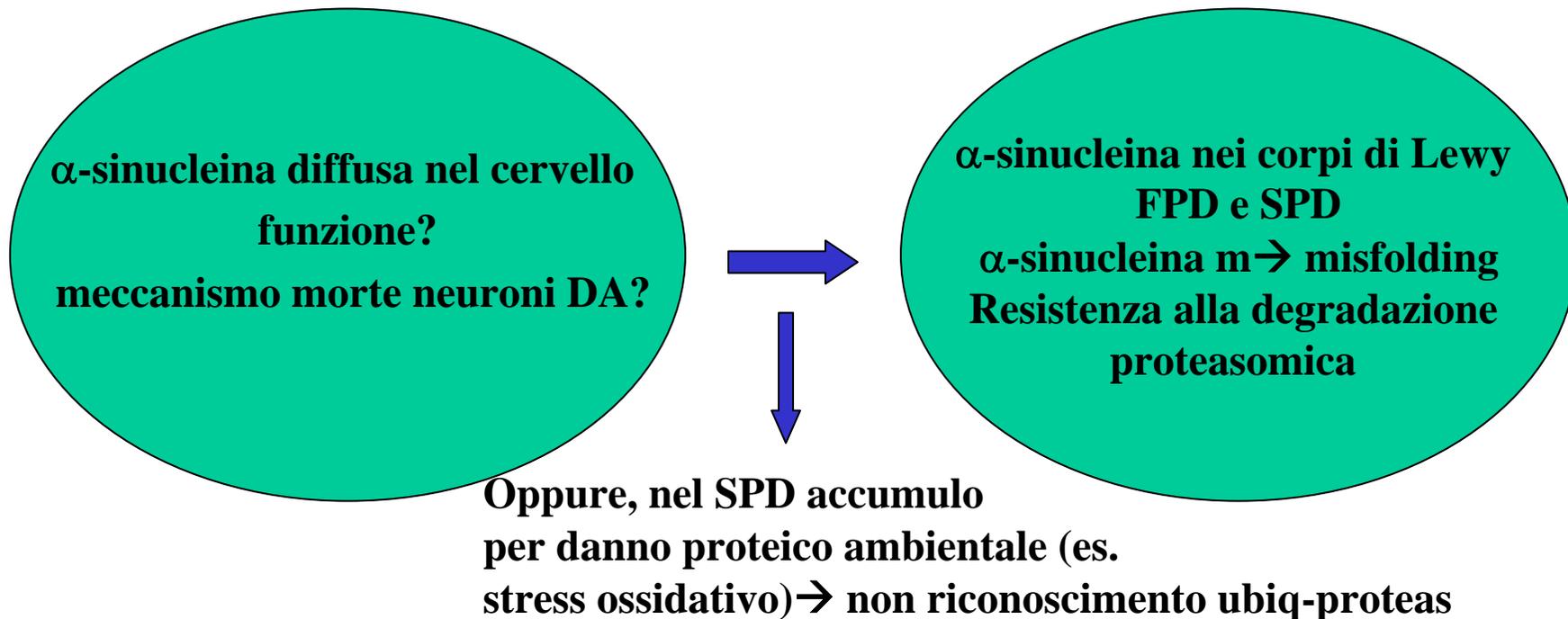
# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi

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

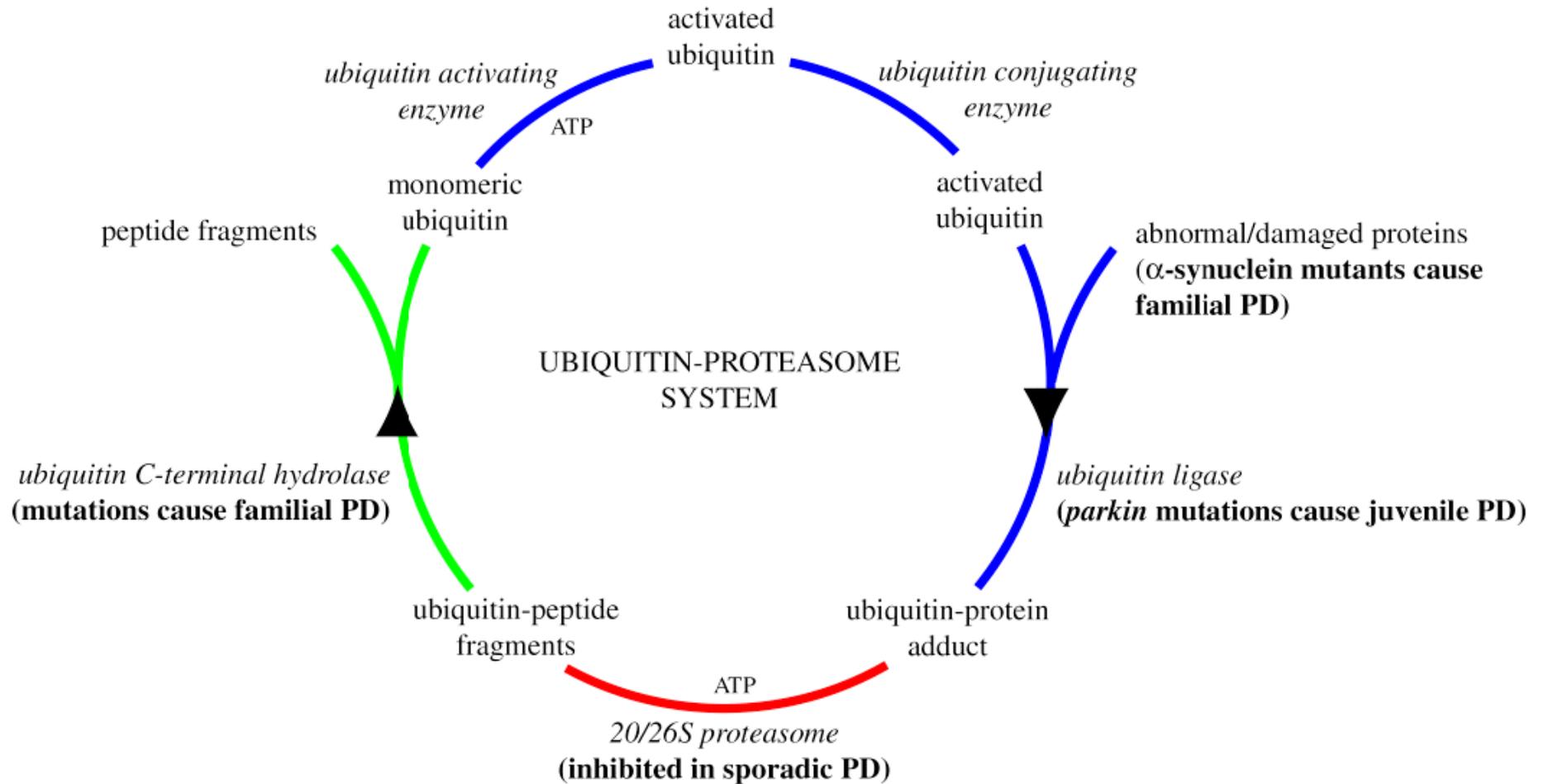


# Malattia di Parkinson familiare

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



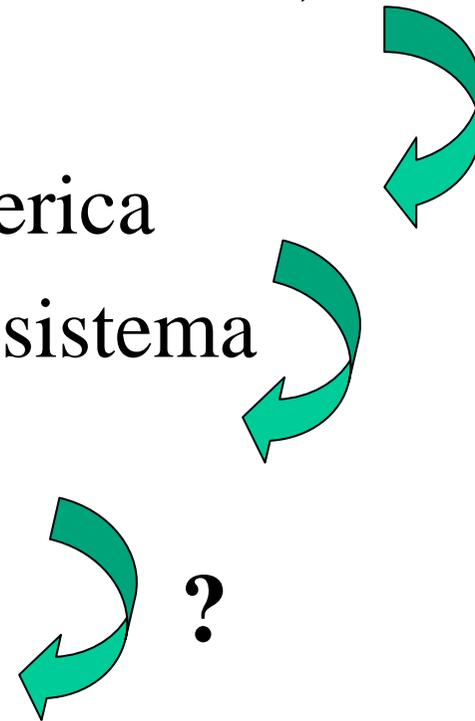
# Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



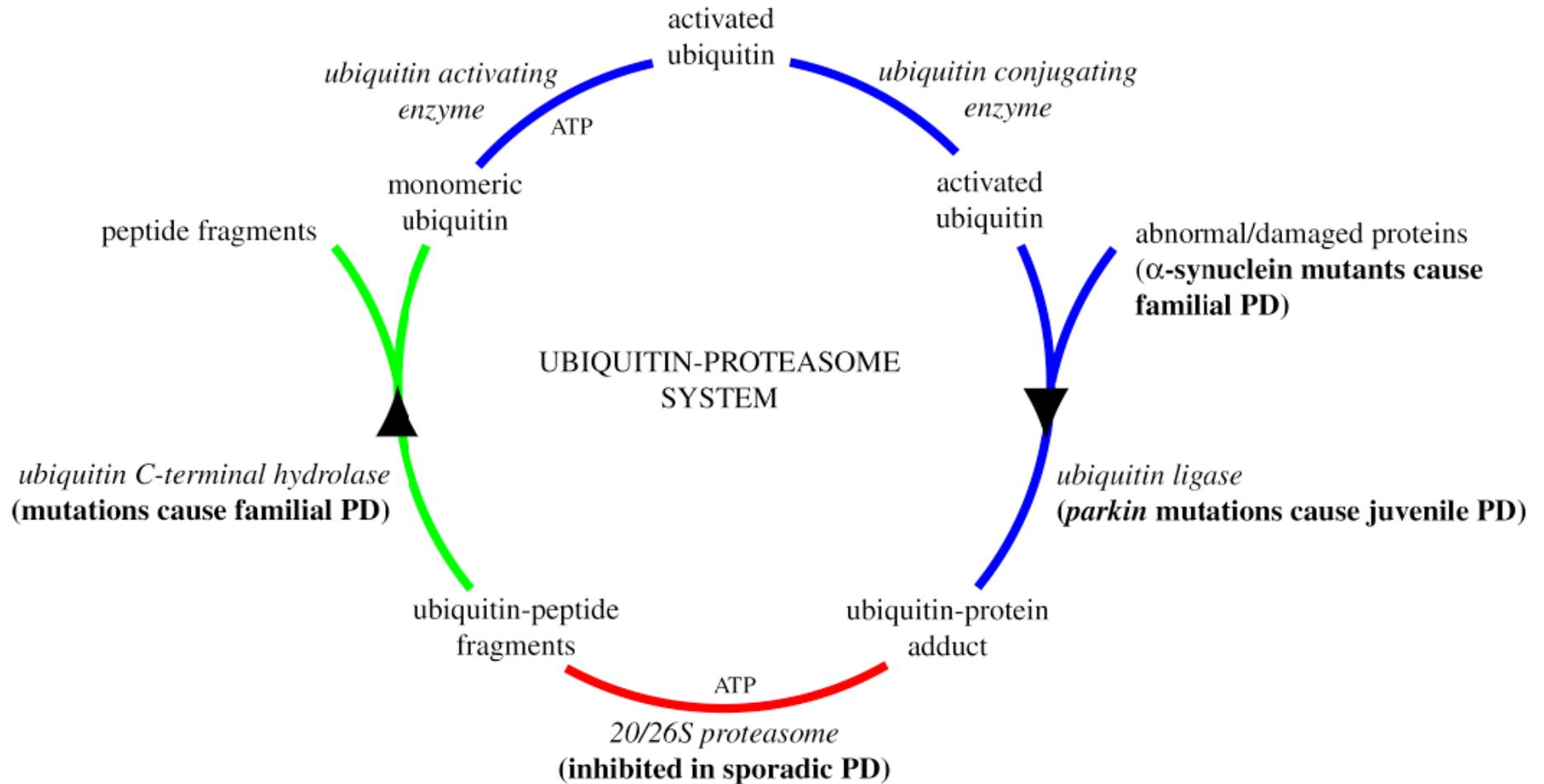
**Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson**

# 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

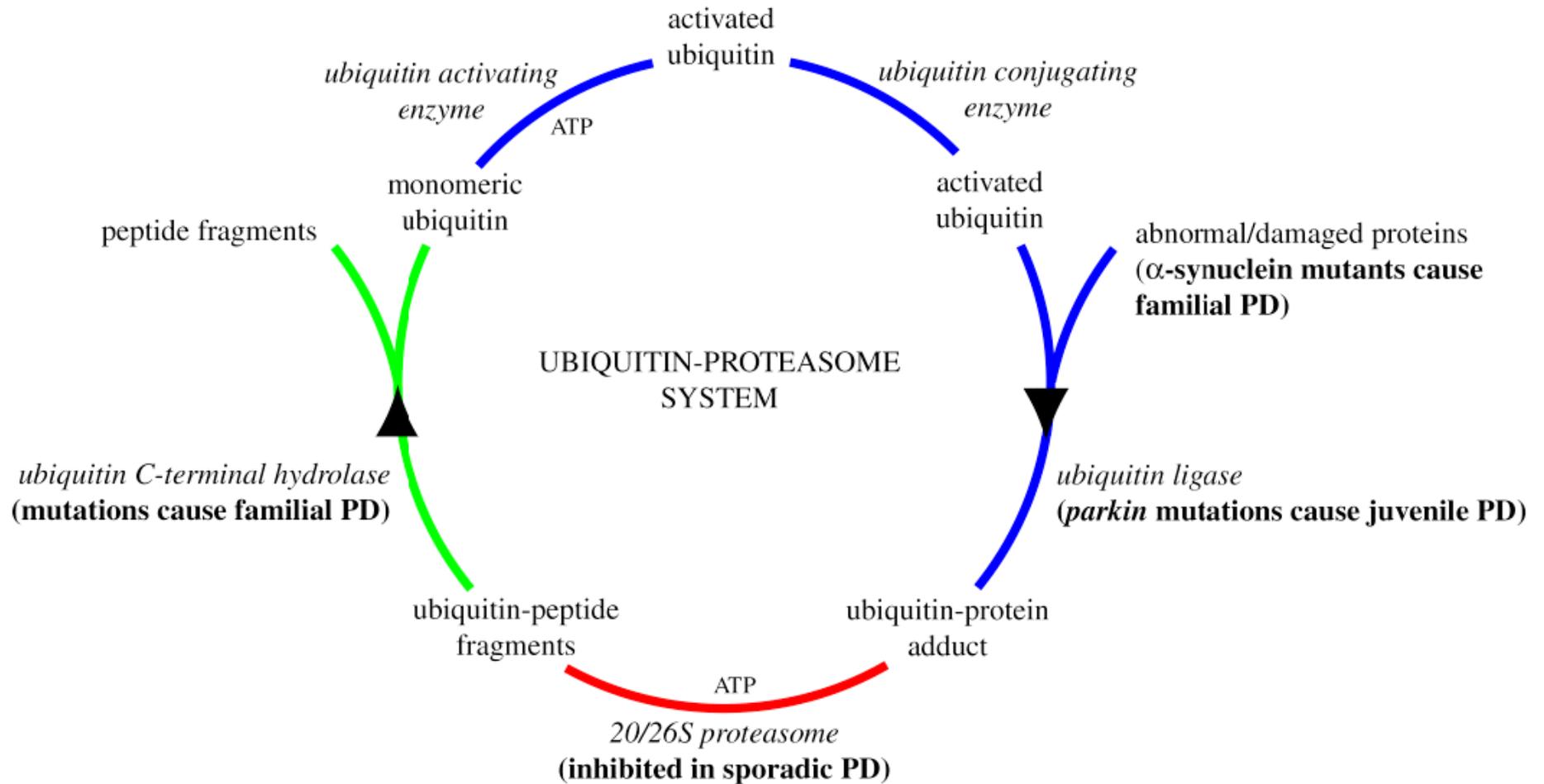


**Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson**

# 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

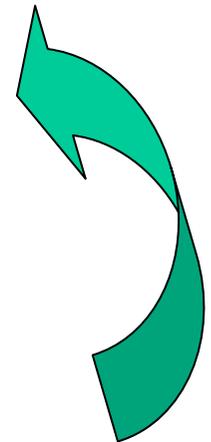


# Malattia di Parkinson/patogenesi

- 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

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



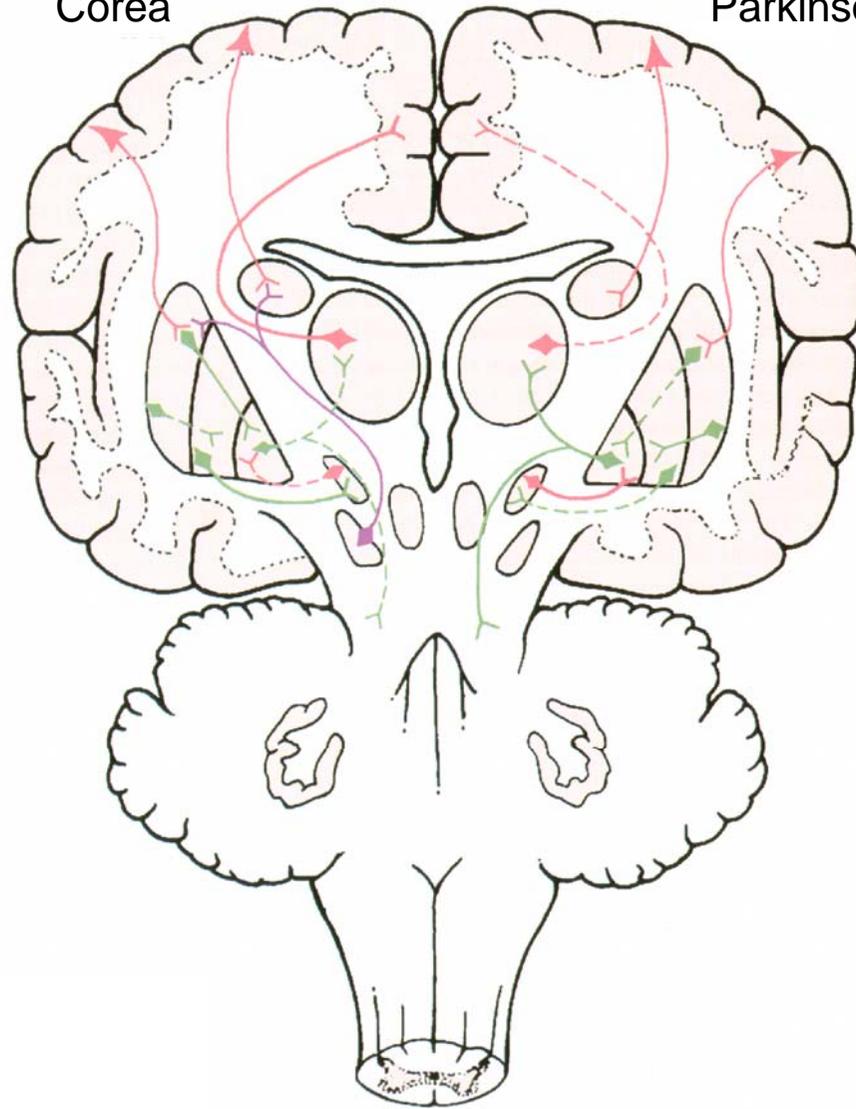
Varie smorfie e tics, ammiccamenti sono evidenti particolarmente quando il paziente parla.

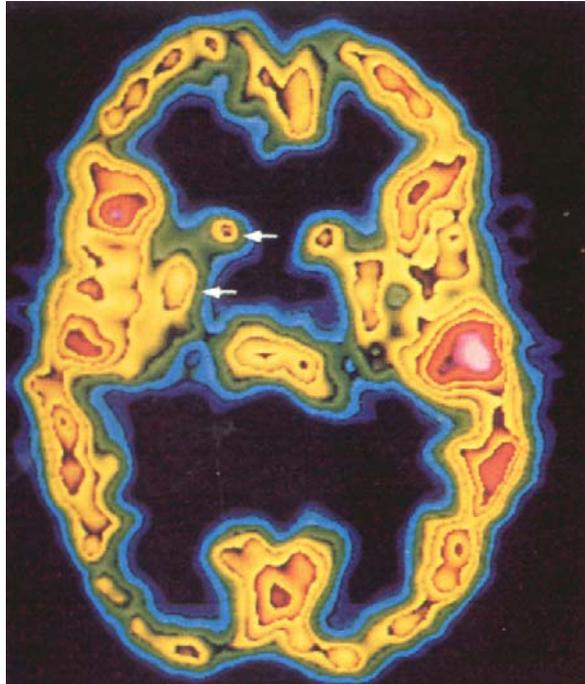
# Corea di Huntington

- **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

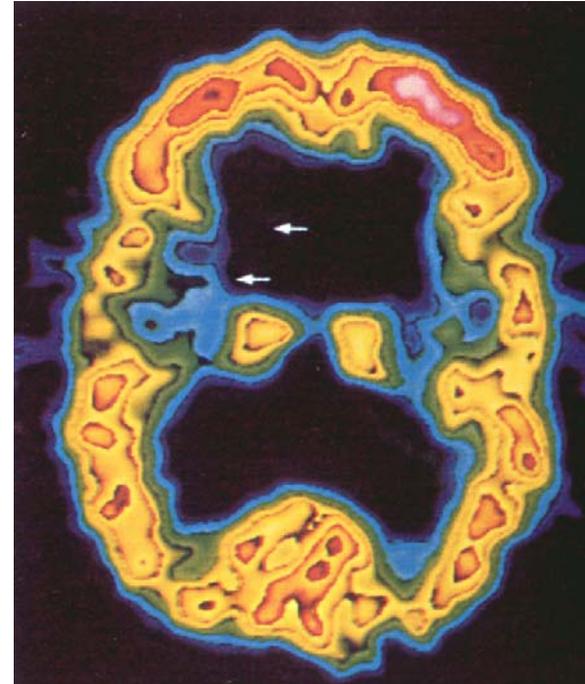
Corea

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

