

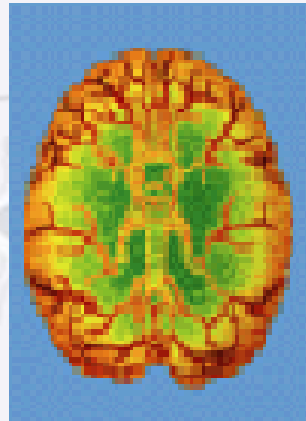
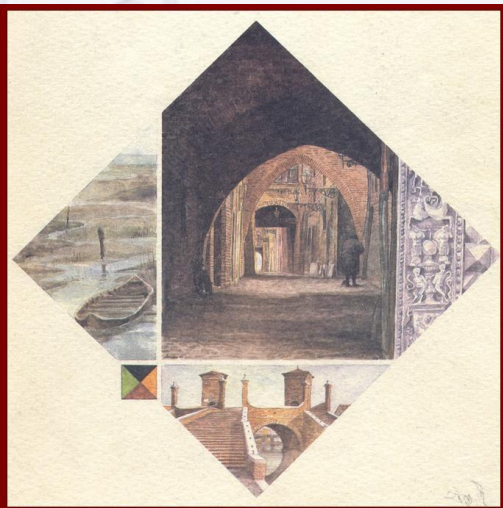
Anno Accademico 2015-2016

DISORDINI DEL MOVIMENTO: IPERCINESIE

Prof. ENRICO GRANIERI

Direttore della Clinica Neurologica

- *Università di Ferrara*



*Accademia delle Scienze e delle Lettere,
Oslo, Norvegia, 1995-96*



FISIOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

La parte motoria dei nuclei della base è organizzata in maniera somatotopica ed è implicata negli aspetti d'ordine superiore del movimento.

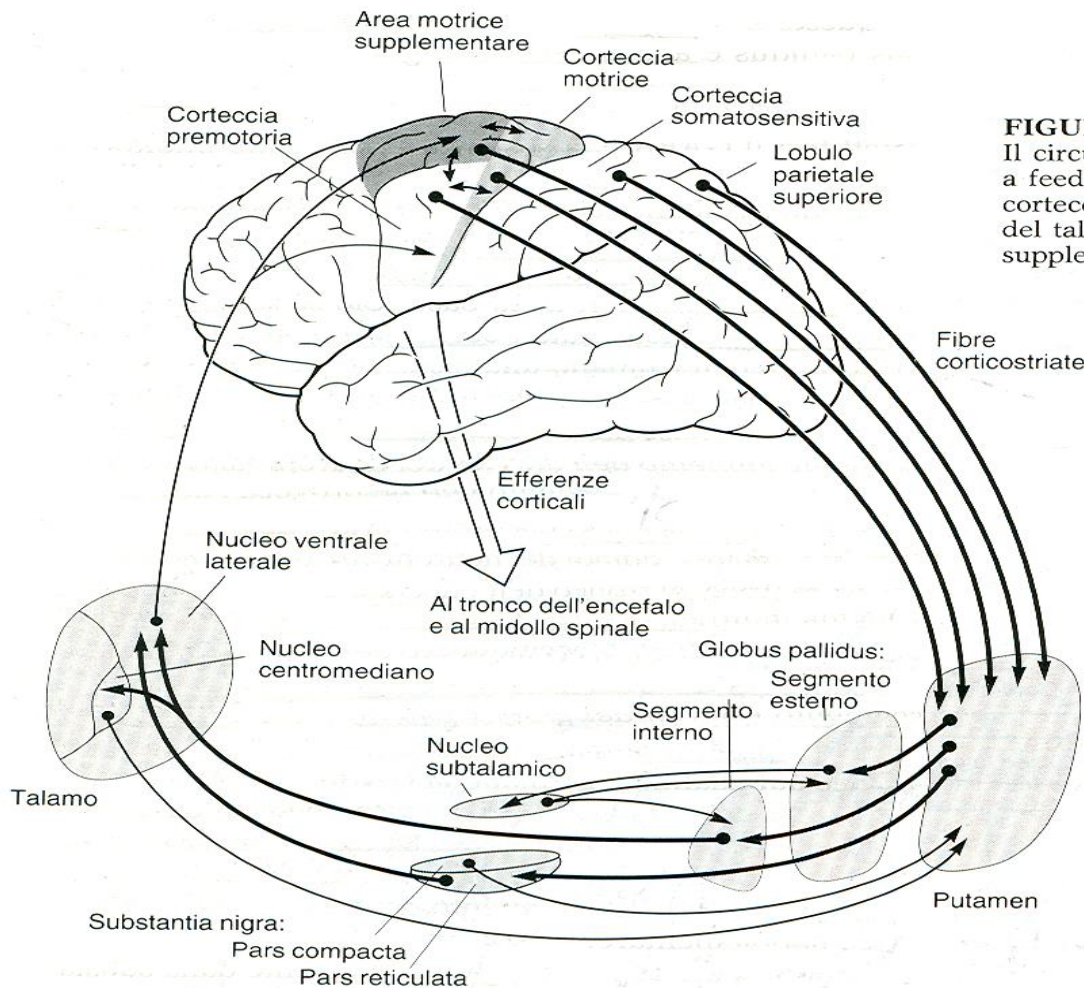


FIGURA 42-4

Il circuito motorio dei nuclei della base è un circuito subcorticale a feed-back che dalle aree motorie e somatosensitive della corteccia, passando per parti circoscritte dei nuclei della base e del talamo, ritorna alla corteccia premotoria, all'area motrice supplementare e alla corteccia motrice.

FISIOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

5 GRANDI NUCLEI SOTTOCORTICALI:

porzione ventro-mediale degli emisferi cerebrali (**sistema extrapiramidale**)

- nucleo caudato → Derivazione telencefalica: neostriato
- putamen → diencefalo
- globo pallidus
- nucleo subtalamico
- substantia nigra
- nucleo peduncolopontino (PPN) ??



FISIOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

Sistema della via diretta e indiretta:

Via diretta:
facilitatrice

Via indiretta:
inibitrice.

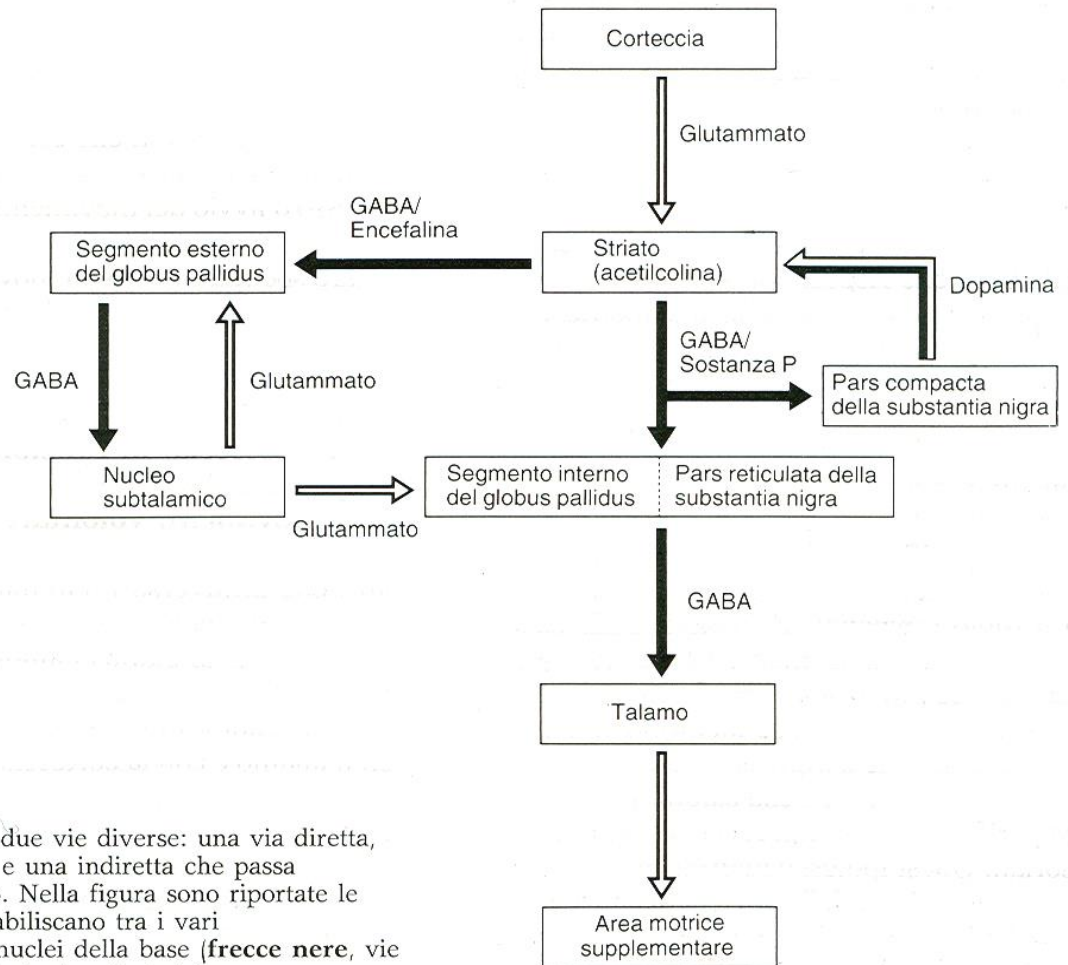


FIGURA 42-5

Per i nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, dallo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le interazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della base (**frecche nere**, vie inibitorie; **frecche bianche**, proiezioni eccitatorie).



FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

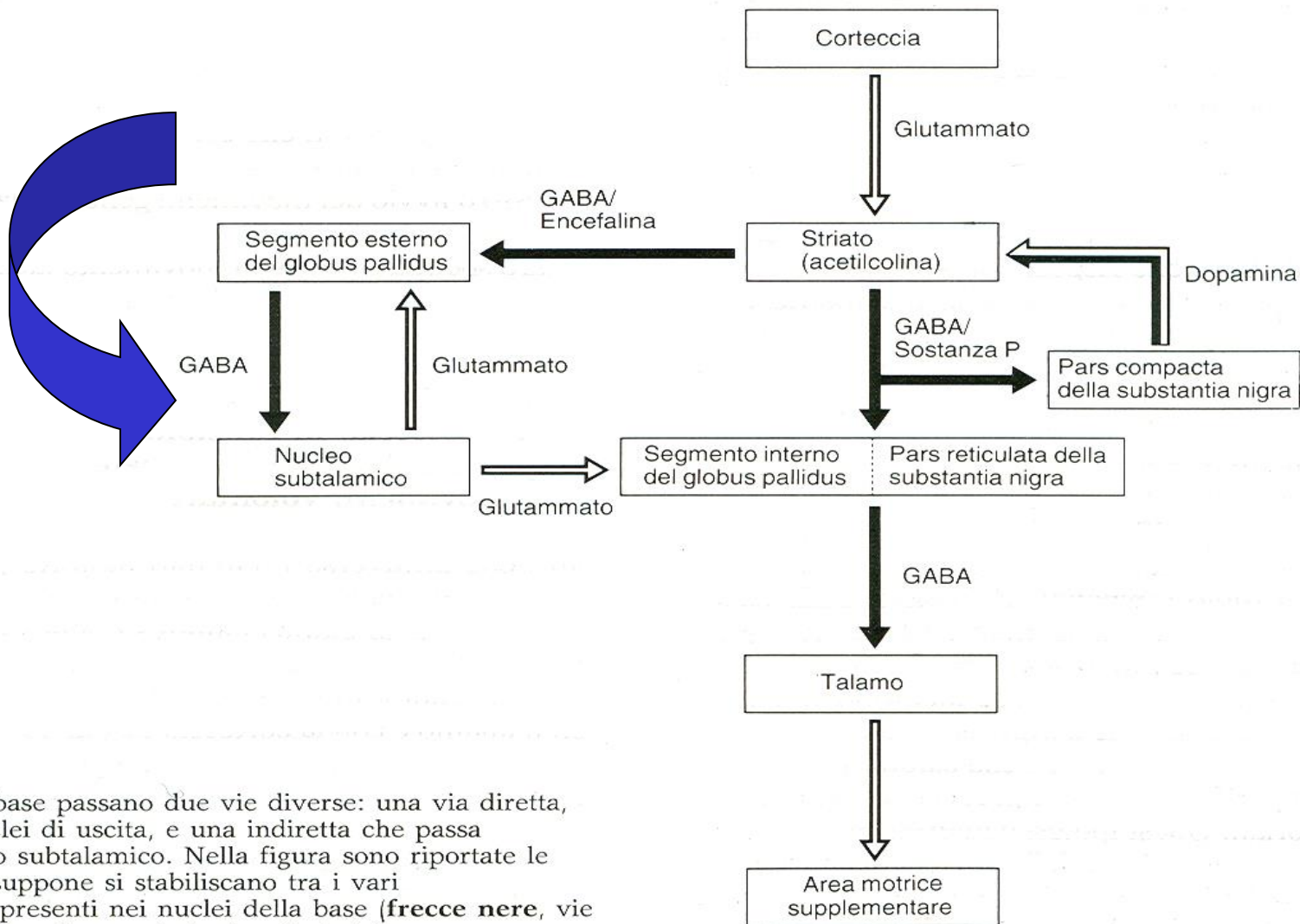


FIGURA 42-5

Per i nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, dallo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le interazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della base (**freccie nere**, vie inibitorie; **freccie bianche**, proiezioni eccitatorie).



FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

Malattia di Parkinson: concetti di base (Wichmann, 1996).

Lesioni indotte da MPTP: denervazione dopaminergica striatale (via nigro-striatale)
riduzione dell'attività funzionale striopallidale e aumento di attività di quello indiretto

riduzione dell'attività tonica su GPe aumento dell'attività tonica GPi/SNr e
conseguente inibizione dei neuroni talamocorticali e del tegmento encefalo

A livello strio-pallidale indiretto:

riduzione dell'attività tonica fisiologica nel Gpe
e aumento nel STN e nel GPi con riduzione
dell'attività dei neuroni del nucleo VL talamo.

L'iperattività della via indiretta si traduce
in una iperattività del STN che eccita il GPi.

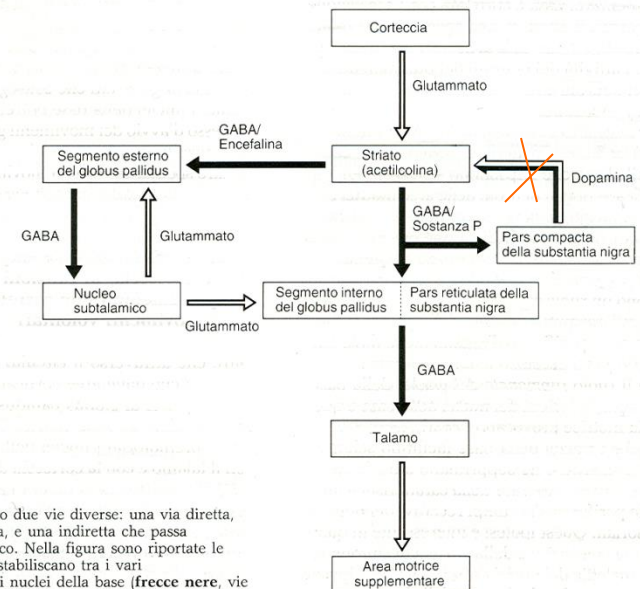


FIGURA 42-5
Per i nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, dallo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le interazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della base (freccie nere, vie inibitorie; freccie bianche, proiezioni eccitatorie).



Movement Disorders

- Classification

- **Hypokinetic**
 - Absence of spontaneous movements
 - Decreased movement amplitude
 - Slowness of movement
 - Parkinsonism
- **Hyperkinetic**
 - Too much movement
 - Abnormal involuntary movements



CONTRAZIONI ANORMALI

- *FASCICOLAZIONI*
 - *MIOCHIMIE*
 - *MIOTONIE*
 - *FENOMENO PSEUDOMIOTONICO*
-
- **IPERCINESIE
EXTRAPIRAMIDALI**
 - **MIOCLONIE**



SCHEMA DEI MOVIMENTI E CONTRAZIONI ANORMALI

- **FASCICOLAZIONI** : *contrazioni brusche e brevi di singoli fascicoli muscolari, usualmente prive di effetti motori, evidenziabili come guizzi muscolari circoscritti, rapidi, aritmici, anarchici, a sede variabile.*
- **MIOCHIMIE** : *contrazioni brusche e brevi di singoli fascicoli muscolari, differenti dalle fascicolazioni per maggiore ampiezza e frequenza e per diffusione : realizzano una continua ondulazione della superficie muscolare (dal greco κύμα = onda).*
- **ANORMALITA' DELLA DECONTRAZIONE**
- **MIOTONIA** : *disturbo primitivo del muscolo striato caratterizzato da abnorme prolungamento della decontrazione volontaria (“after spasm”) e difficoltà nella decontrazione.*
- **FENOMENO PSEUDOMIOTONICO** : *abnorme lentezza della riapertura del pugno, precedentemente chiuso con forza (fenomeno evidente in corso di mielopatie cervicali a livello basso, in genere dovute a spondiloartrosi : ipostenia C7=apertura del pugno; C8 = chiusura del pugno.*



Abnormal Involuntary Movements

- **Tremors**
- **Chorea**
- **Ballismus**
- **Dystonia**
- **Athetosis**
- **Dyskinesia**
- **Myoclonus**
 - **Tics**
- **Stereotypies**



IPERCINESIE O MOVIMENTI INVOLONTARI PATOLOGICI

- Contrazioni non volontarie parcellari o complete, di muscoli o gruppi muscolari (muscoli striati)
- Possono comparire in numerose circostanze fisiologiche o patologiche.
- Nella valutazione delle ipercinesie si deve notare:
 - - La sede,
 - - La distribuzione,
 - - L'andamento nel tempo (ritmicità, uniformità,...),
 - - La velocità e la frequenza,
 - - L'ampiezza e la forza,
 - - I rapporti con postura, con attività volontaria e affaticamento,
 - - I rapporti con lo stato emotivo,
 - - Il grado di controllo volontario,
 - - La persistenza o la scomparsa durante il sonno.



IPERCINESIE O MOVIMENTI INVOLONTARI PATOLOGICI

- Sul piano terminologico possono anche essere distinte in :
 - **Ipercinesie caratterizzate da contrazioni che non determinano spostamenti**
 - **Ipercinesie determinate da contrazioni ritmiche (o tremori)**
 - **Ipercinesie in senso stretto (coreiche, atetosiche, balliche,...)**



MOVIMENTI

INVOLONTARI ANORMALI

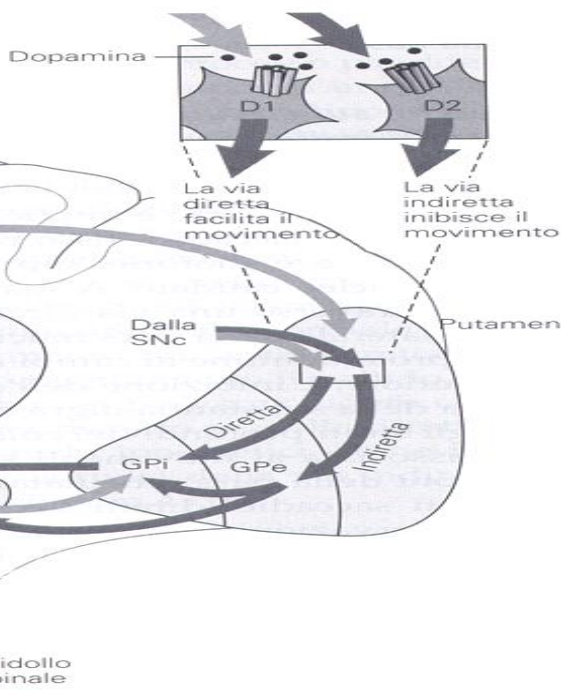
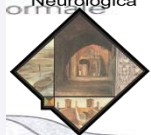
- **MOVIMENTI COREICI** : χορεία = danza. Movimenti brevi, di breve durata, aritmici, continuamente mutevoli di aspetto. “Danza di San Vito”
- **MOVIMENTI BALLICI** : βάλλω = scaglio, getto. Movimenti di grande ampiezza e rapidità, che interessano soprattutto gli arti. Sono i movimenti patologici più violenti.
- **MOVIMENTI ATETOSICI** : άζητος = non fisso. Movimenti lenti e prolungati, per lo più presenti alle estremità distali degli arti : movimenti tentacolari delle dita (ogni dito compie lente flessione-estensioni e rotazioni, in modo asincrono rispetto agli altri). Possono manifestarsi anche ai muscoli della faccia e della lingua.
- **TREMORI**: Oscillazioni di un segmento corporeo attorno al proprio asse



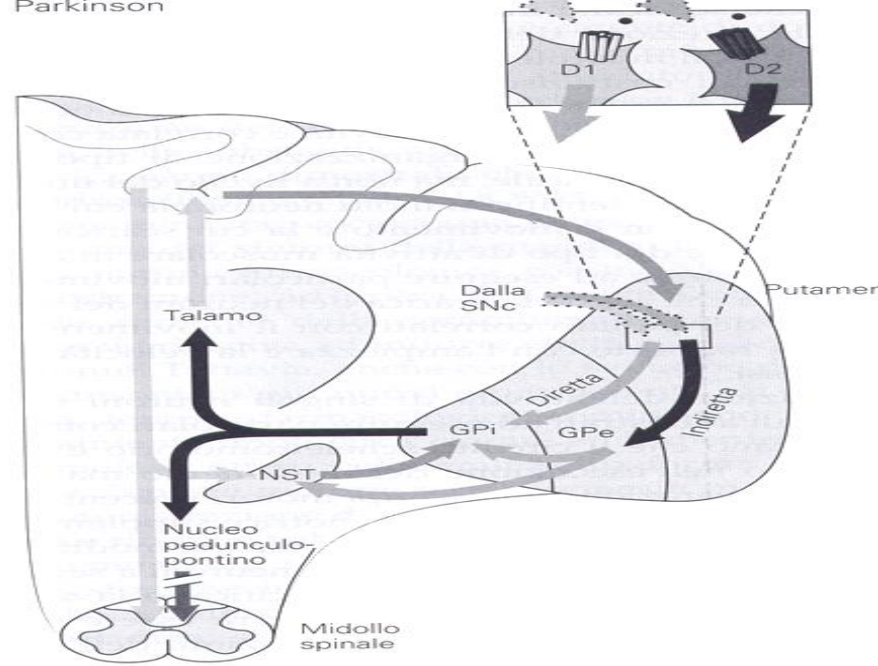
MOVIMENTI INVOLONTARI

ANORMALI

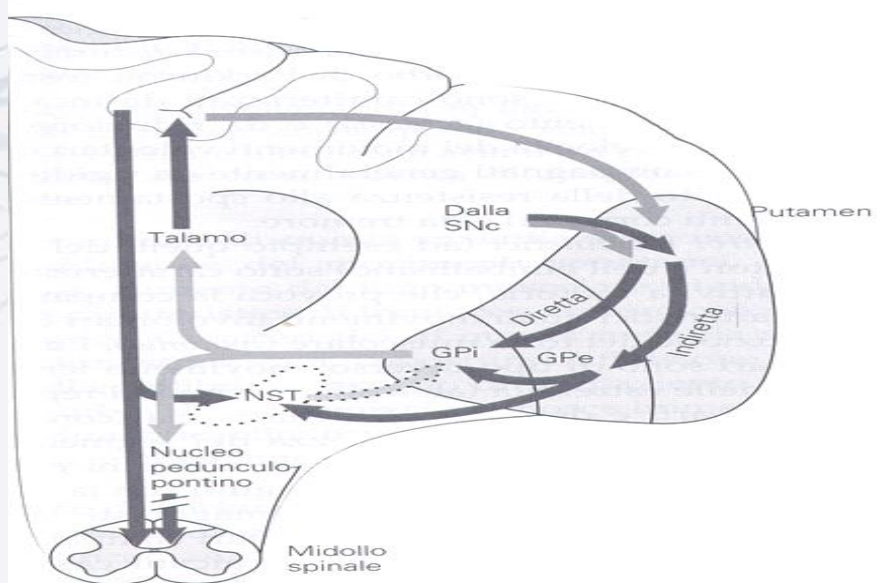
- **DISTONIA DI NATURA EXTRAPIRAMIDALE** :
contrazioni involontarie lente e sostenute che fissano transitoriamente (qualche secondo) un segmento corporeo in una postura anormale.
- Spesso ha un carattere torsionale comportando la rotazione del segmento corporeo colpito attorno al suo asse longitudinale (spasmi di torsione).
- L'intensità della contrazione può essere tanto elevata da provocare dolore.
- Compaiono nel mantenimento di una postura o durante un'attività volontaria.
- Possono essere localizzate (torcicollo, distonia di funzione) oppure diffuse a tutto il corpo.



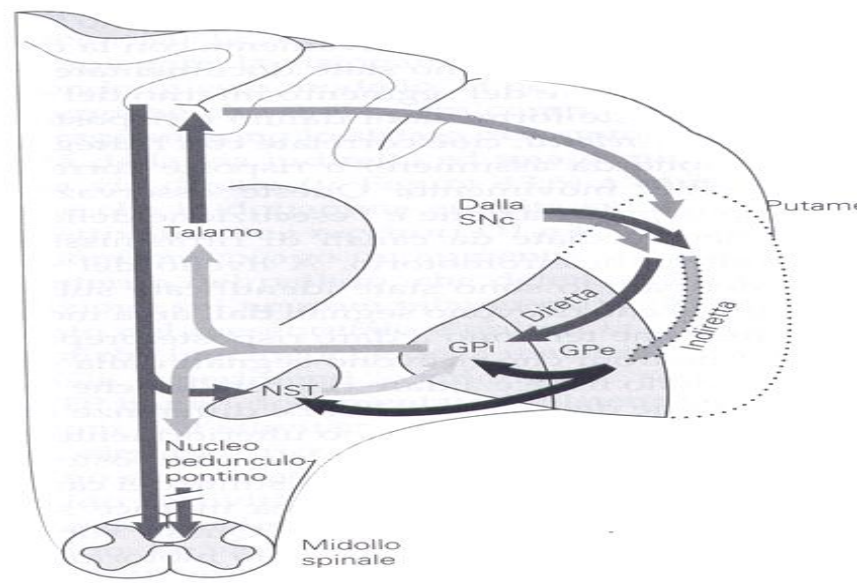
Morbo di Parkinson



Emiballismo



Corea





MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

- Il criterio di base che le raggruppa è quello anatomo-clinico : tali malattie sono raggruppate da disturbi del tono e del movimento, disturbi sostenuti da disfunzioni delle varie strutture che compongono il **sistema extrapiramidale**.
 - **Malattie eterogenee da un punto di vista eziologico :**
- **MORBO di PARKINSON o *paralisi agitante* e SINDROMI PARKINSONIANE :**
 - A) Forme degenerative (o parkinsonismi plus)..
 - B) Forma post-encefalitica
 - C) Forma tossica (CO, Mn, MPTP,..)
 - D) Forma iatrogena (Reserpina, Butirrofenoni, Fenotiazine, Flunarizina,..)
 - E) Forma vascolare
 - F) Forma post-traumatica
 - G) Forma tumorale
- **TREMORE PATOLOGICO in rapporto a malattie generali e stati tossici**
- **TREMORE ESSENZIALE (o tremore posturale anormale), variante del tremore fisiologico)**
- **TREMORE FAMILIARE**



MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

- **SINDROMI COREICHE** da Χόρος = danza
- Corea di Huntington, su base eredo-degenerativa
- Corea di Sydenham, o corea reumatica (corea minor)
- Corea vascolare
- Corea in corso di tireotossicosi, LES, da contraccettivi orali
- **SINDROMI BALLICHE** da βάλλω = scaglio, getto
- Sindrome emiballica da lesione del corpo di Luys
- **SINDROMI ATETOSICHE** da άθητος = non fisso
- Paralisi cerebrali infantili
- Atetosi doppie
- Spesso associate sindromi coreo-atetosiche
- **SINDROMI DISTONICHE**
- Distonia musculorum deformans
- Distonie secondarie a encefalopatie
- Distonie localizzate (torcicollo spastico, distonie da farmaci, ecc.)
- **DISCINESIE TARDIVE ACUTE E CRONICHE**



MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

SINDROMI DISCINETICHE

- Discinesie facio-bucco-linguali (idiopatiche, da farmaci, degenerative, vascolari, ecc.)

SINDROMI TICCOSE

- Forme transitorie dell'infanzia

- Forme semplici persistenti dell'età infantile o giovanile

- Sindrome di Gilles de la Tourette

- Tics di natura organica

STEREOTIPIE

Con una certa cautela possiamo annoverare tra queste sindromi anche le MIOCLONIE :

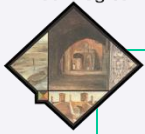
- SINDROMI MIOCLONICHE come esagerazione delle mioclonie fisiologiche (notturne, dei sussulti)

- MIOCLONIE D'AZIONE (sindr. Lance-Adams, sindr, Ramsey-Hunt)

SINDROMI MIOCLONICHE EPILETTICHE

- A) Mioclonie epilettiche in corso di sindromi epilettiche

- B) Mioclonie epilettiche sintomatiche (forme periodiche lateralizzate, forme periodiche bilaterali)



MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

- **MIOCLONIE D'AZIONE** (sindr. Lance-Adams, sindrome di Ramsey-Hunt)
- **SINDROMI MIOCLONICHE EPILETTICHE**
 - A) Mioclonie epilettiche in corso di sindromi epilettiche
 - B) Mioclonie epilettiche sintomatiche (forme periodiche lateralizzate, forme periodiche bilaterali)
- **SINDROMI MIOCLONICHE NON EPILETTICHE**
 - A) Mioclono essenziale familiare
 - B) Encefalopatia mioclonica infantile
 - C) Encefalopatie metaboliche e tossiche
 - D) Mioclonie palatine (nistagmo del velo)
 - E) Mioclonie facciali
 - F) Mioclonie spinali
- **MORBO DI WILSON**
 - (o degenerazione epato-lenticolare)



COREE

MOVIMENTI COREICI :

χορεία = danza. Movimenti brevi, di breve durata, aritmici, continuamente mutevoli di aspetto. *“Danza di San Vito”*

- **Sindrome coreica è caratterizzata da movimenti involontari rapidi e irregolari, ad esordio improvviso, non ritmici, che possono interessare tutti i distretti corporei.**
- **Caratteristica principale: fluidità del movimento, che dà l'impressione di “scorrere” lungo tutto il segmento colpito.**



SINDROMI COREICHE

- **FORME EREDITARIE**

- Malattia di Huntington
- Neuroacantocitosi
- Corea benigna ereditaria
- Coreoatetosi parossistiche

- **FORME IDIOPATICHE**

- Corea di Sydenham (può recidivare durante la gravidanza, o in relazione all'assunzione di contraccettivi orali)
- Corea gravidica
- Corea indotta da contraccettivi

- **FORME SINTOMATICHE**

- Coreoatetosi ischemica
- Corea da farmaci (include le discinesie tardive, Neurolettici, Fenitoina)
- Coreoatetosi tireotossica
- Coreoatetosi lupoide



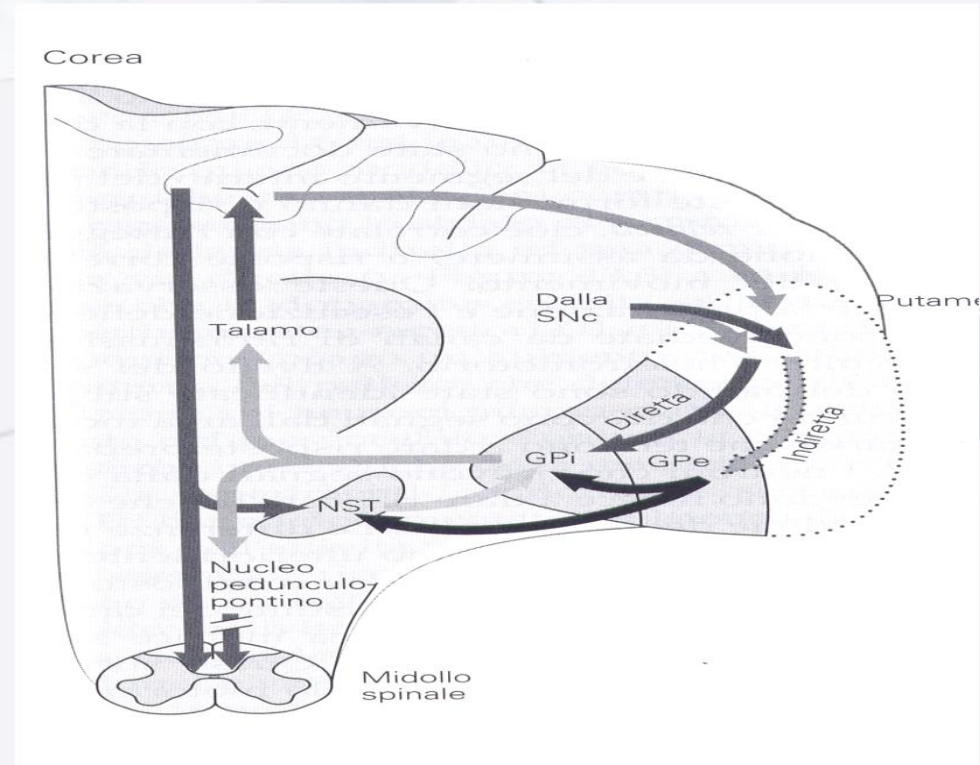
On Chorea

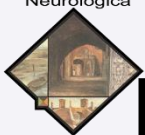
Georgew Huntington, MD

Medical and Surgical Reporter

Philadelphia, April 13, 1872

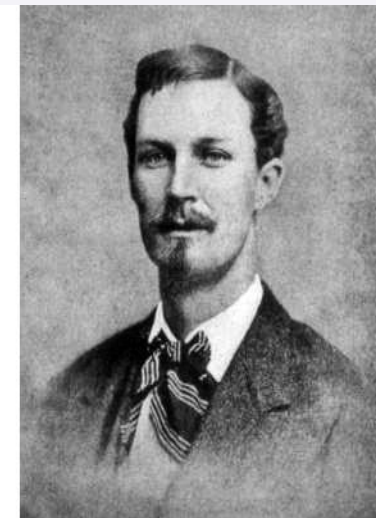
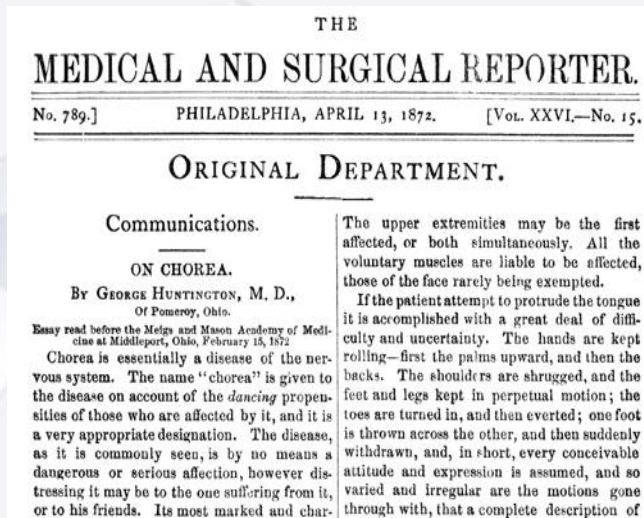
- Hereditary Chorea
 - Does not skip generations
- Adult or middle life
 - Slowly progressive
 - “until the happless sufferer is but a quivering wreck of his former self”
- Tendency to insanity or suicide





MALATTIA DI HUNTINGTON

- ❖ Malattia eredo-degenerativa del SNC
- ❖ Ereditarietà autosomica dominante
- ❖ Esordio in età adulta:
 - 65% → 35-50 anni
 - 24% → > 50 anni
 - 6% → < 21 anni
- ❖ Esito infausto
- ❖ Movimenti coreici
- ❖ **RISCHIO DI SUICIDIO:**
 - **Rischio quadruplo rispetto alla popolazione generale**
 - **3-7% suicidio portato a termine**
 - **> 25% tentativo di suicidio**



MOVIMENTI COREICI

- χορεία = danza. Movimenti involontari, brevi, improvvisi, aritmici, continuamente mutevoli di aspetto



Corea di Huntington



Grave atrofia bilaterale del nucleo caudato e ampliamento dei ventricoli laterali.

Malattia ereditaria autosomica dominante

Movimenti coreici, deficit cognitivi e comportamentali di grado variabile.

Esordio nella III – IV decade di vita, ma il *range* di età è molto ampio: esordio precoce (anche prima dei 10 anni)

Esordio tardivo (oltre 70 anni).

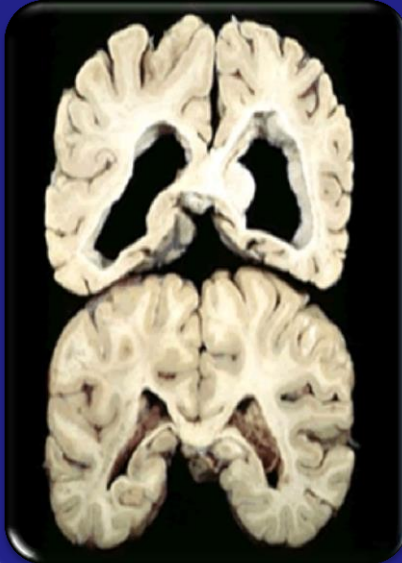
Processo patologico particolarmente grave nello striato.



Neuroni spinosi di taglia
media dello striato a
trasmissione gabaergica

Neuroni di grossa taglia
degli strati III, IV e V
della corteccia

**DEGENERAZIONE
SELETTIVA**



**ATROFIA BILATERALE
DEL NUCLEO CAUDATO,
DEL PUTAMEN E
SUCCESSIVAMENTE
DELLA NEOCORTECCIA**

CH: patogenesi

- **Condizione clinicamente speculare al parkinsonismo**
- **Elevate concentrazioni di Dopamina nel sistema nigro-striatale**
- **Efficacia terapeutica (relativa) con **Dopa antagonisti**.**
- **Basse concentrazioni di GABA e GAD (glutammico-decarbossilasi): l'iperattività dopaminica è da attribuirsi anche a mancata inibizione del GABA?**
- **Scarso l'effetto anticoreico dei GABAergici: baclofen, muscimolo, L-glutammato, isoniazide, dipropil-acetato.**

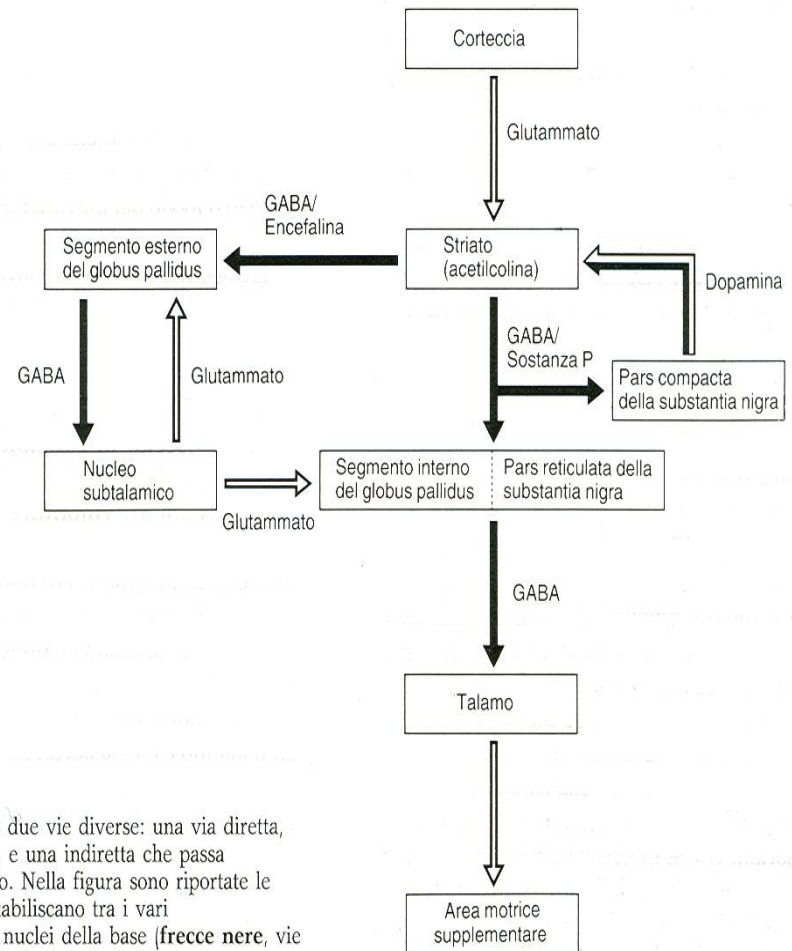


FIGURA 42-5

Per i nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, dallo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le interazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della base [freccie nere, vie inibitorie; freccie bianche, proiezioni eccitatorie].



FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

COREA DI HUNTINGTON: degenerazione dei neuroni spinosi di media dimensioni con risparmio degli interneuroni non spinosi striatali di maggiori dimensioni (Mangiarini, 1996).

Nelle fasi iniziali di malattia vi è **perdita selettiva dei neuroni striatali GABA/enkefalinergici** che proiettano al GPe (via indiretta), che correla con la presenza dei movimenti coreici.

Tale perdita si traduce in una riduzione delle proiezioni eccitatorie dal nucleo subtalamico al globo pallido, con conseguente riduzione delle influenze inibitorie dal globo pallido e dalla sostanza nera al talamo. Ciò faciliterebbe le influenze talamo-corticali e ciò è all'origine dei movimenti coreici. (Colosimo, 2001)

Con la progressione della malattia si verifica anche la perdita di neuroni striatali che proiettano al globo pallido interno (GPI) (via diretta) e clinicamente possono comparire rigidità e bradicinesia.

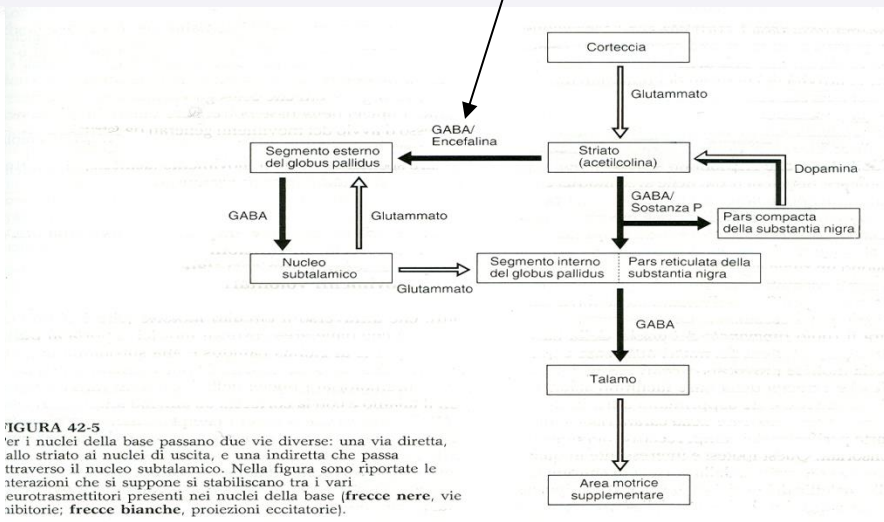
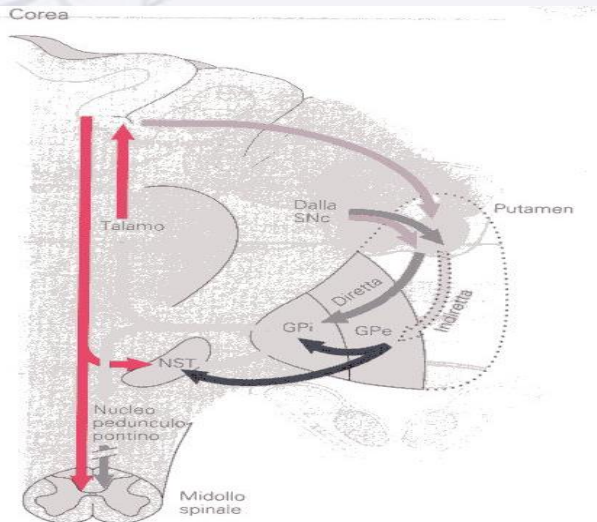


FIGURA 42-5
 Nei nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, allo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le iterazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della base (freccie nere, vie inibitorie; freccie bianche, proiezioni eccitatorie).

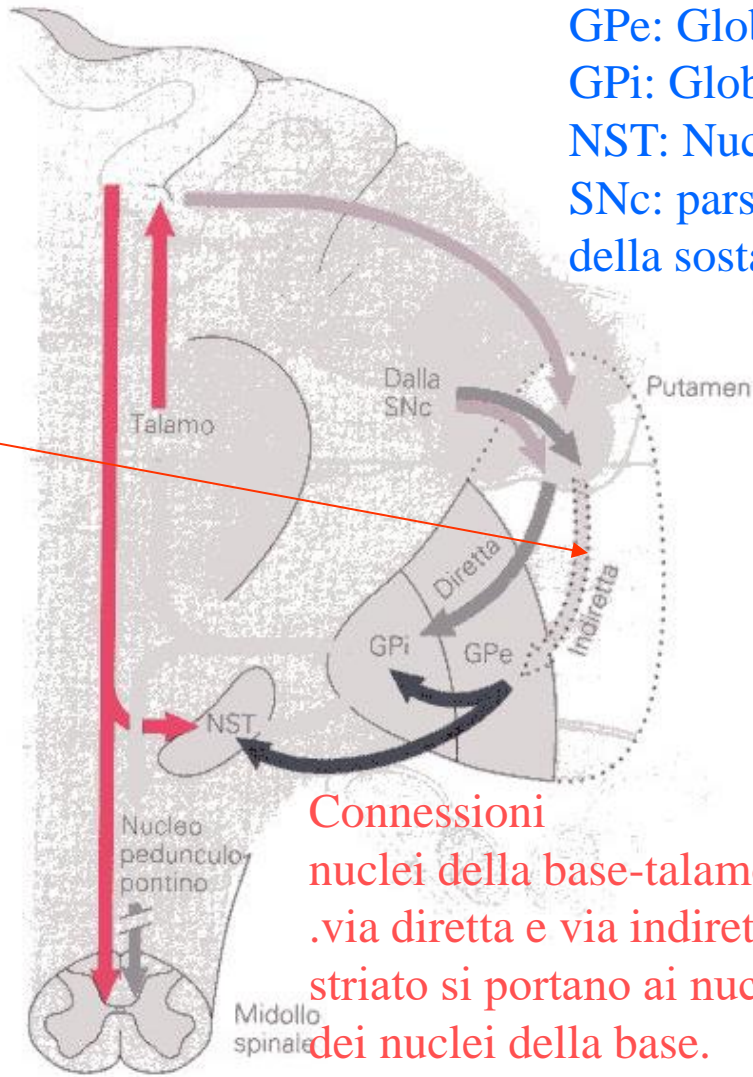


Chorea: patogenesi

Perdita selettiva delle proiezioni GABAergiche dallo striato al pallido laterale con conseguente rinforzo dell'attività inibitoria di quest'ultimo sul nucleo subtalamico.

Conseguenza: ridotta influenza sull'output dai gangli della base al talamo ventrolaterale che "scaricherà" in modo eccessivo alla corteccia.

Corea



GPe: Globus Pallidus esterno,
GPI: Globus Pallidus interno,
NST: Nucleo subtalamico
SNc: pars compacta
della sostanza nigra

Connessioni

nuclei della base-talamo-corticali:
.via diretta e via indiretta che dallo striato si portano ai nuclei d'uscita dei nuclei della base.

I 2 gruppi di neuroni efferenti dello striato possiedono 2 diversi tipi di recettori per la DA: D1 e D2. Vie inibitorie in scuro, Vie eccitatorie in chiaro.

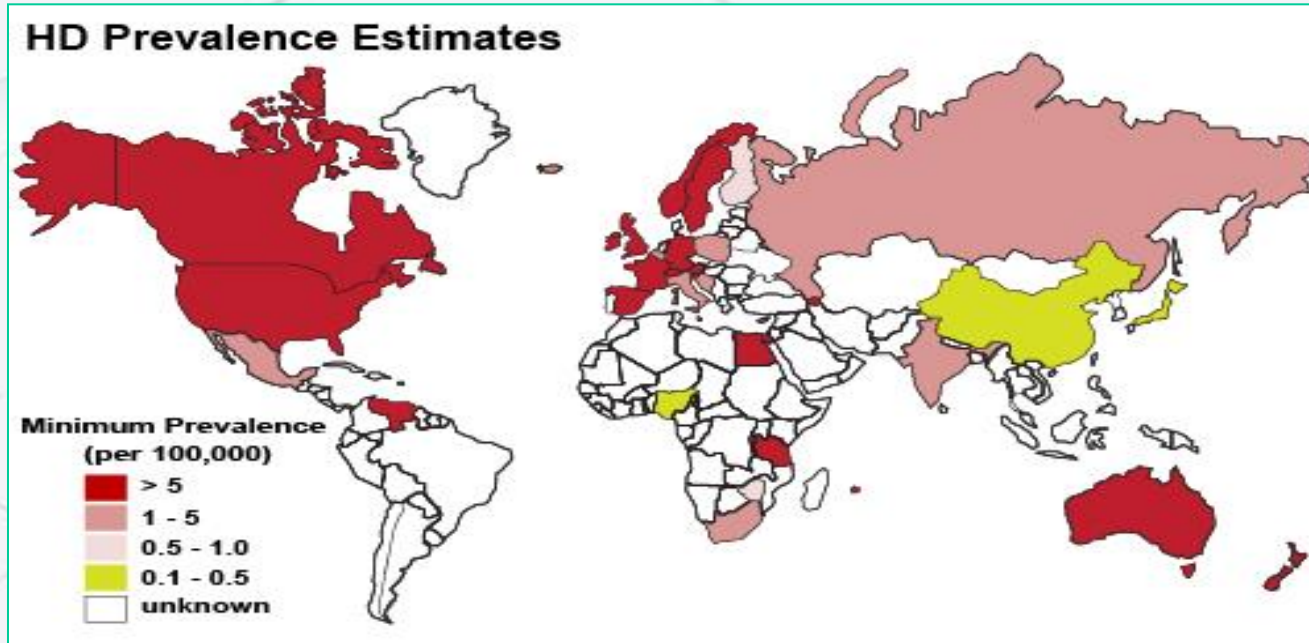


Forme cliniche

- **Ipercinesie, soprattutto sui muscoli a estesa rappresentazione corticale**
- **Ipotonia (varianti ipertoniche di Westphal, con esordio giovanile e evoluzione più rapida)**
- **Aprassia della mimica: difficoltà ad eseguire movimenti complessi**
- **Occasional bruschi rilasciamenti tonici**
- **Demenza cognitiva e comportamentale**
- **Varianti con sintomi vegetativi “ipotalamici”:**
iperfagia, iperidrosi, edemi, scialorrea, ipogonadismo*,...
 - ***Anomale secrezioni di GH, PRL e insulina.**



PREVALENZA



- CAUCASICI: 3-10 CASI SU 100000
- ASIATICI: 0,3-1 CASI SU 100000
- AFRO-AMERICANI: 1-3 CASI SU 100000
- PICCHI DI PREVALENZA IN VENEZUELA, TASMANIA E IN SPECIFICHE REGIONI DI GALLES, SCOZIA E SVEZIA (EFFETTO DEL FONDATORE)



PREVALENZA

in provincia di Ferrara

- Popolazione residente nella provincia di Ferrara **al 31/12/2014**: 354673 (169510 maschi e 185163 femmine)
- Casi: 15 (8 maschi e 7 femmine)

POPOLAZIONE	PREVALENZA: TASSO PER 100000	95% C.I.	TASSO STANDARDIZZATO PER 10000 (ITALIA)	95% C.I.	TASSO STANDARDIZZATO PER 10000 (EUROPA)	95% C.I.
MASCHI	4,72	2,03-9,3	4,59	1,98-9,04	3,32	1,43-6,54
FEMMINE	3,78	1,52-7,79	3,46	0,39-7,13	2,81	1,13-5,79
TOTALE	4,23	2,37-6,98	4,22	2,36-6,96	2,96	1,66-4,88

- Z test: $z=0,427$. Con livello di significatività fissato a 0,05, $p > 0,005$. La differenza tra i tassi crudi di prevalenza maschile e femminile non è statisticamente significativa.

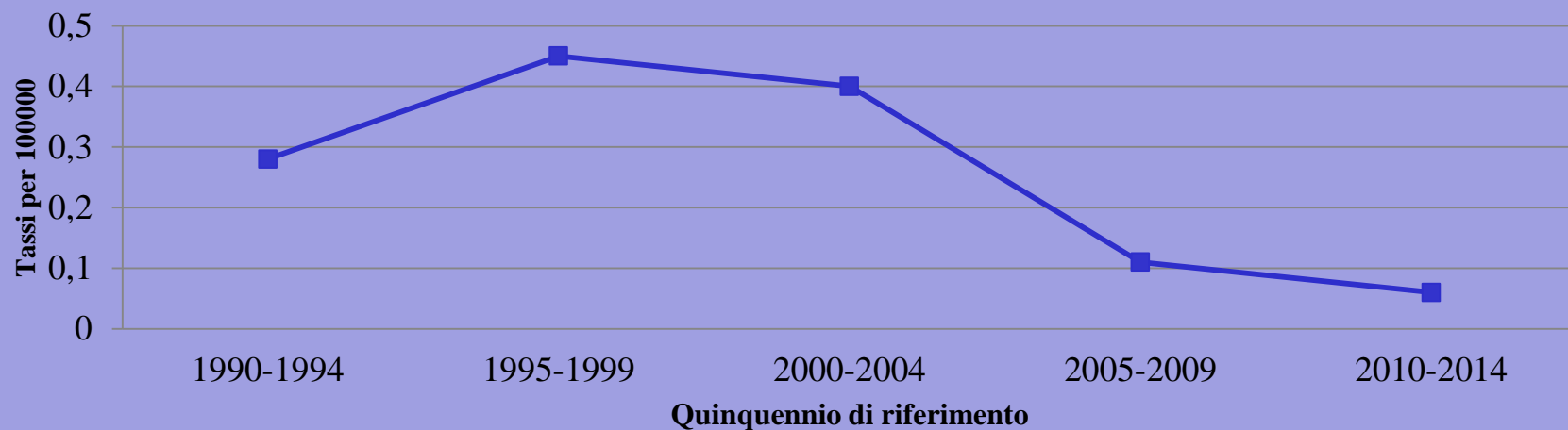
- Popolazione residente in Italia al 31/12/2014: 60782668 (29484564 maschi e 31298104 femmine)

-Popolazione standard europea (Waterhouse 1976)

TASSO DI PREVALENZA IN NORD AMERICA, NORD EUROPA E AUSTRALIA: 5,7 PER 100000



Tassi d'incidenza annuale media totale della Malattia di Huntington nella provincia di Ferrara, 1990-2014



*I tassi d'incidenza annuale media sono stati calcolati dividendo per 5 i tassi globali quinquennali

Tassi d'incidenza annuale media della MH nella provincia di Ferrara, 1971-2014





Huntington Chorea: Clinical features

- **Motor disturbance**
 - *Chorea*
 - *Athetosis*
 - *Dystonia*
 - *Bruxism*
 - *Tourettism (Tics)*
- **Emotional disturbance**
- **Cognitive disturbance**



DISORDINI DEL MOVIMENTO

- Movimenti coreici
- Distonia
- Rigidità
- Parkinsonismo
- Movimenti atetosici
- Crisi epilettiche
- Tics
- Mioclonie
- Saccadi lente e ritardate
- Disfagia
- Disartria
- Disturbi della marcia

DISTURBI PSICHIATRICI

- Depressione
- Ansia
- Episodi maniacali
- Disturbi del comportamento
- Disturbi della personalità
- Psicosi
- Irritabilità
- Apatia
- Ritiro sociale
- Aggressività

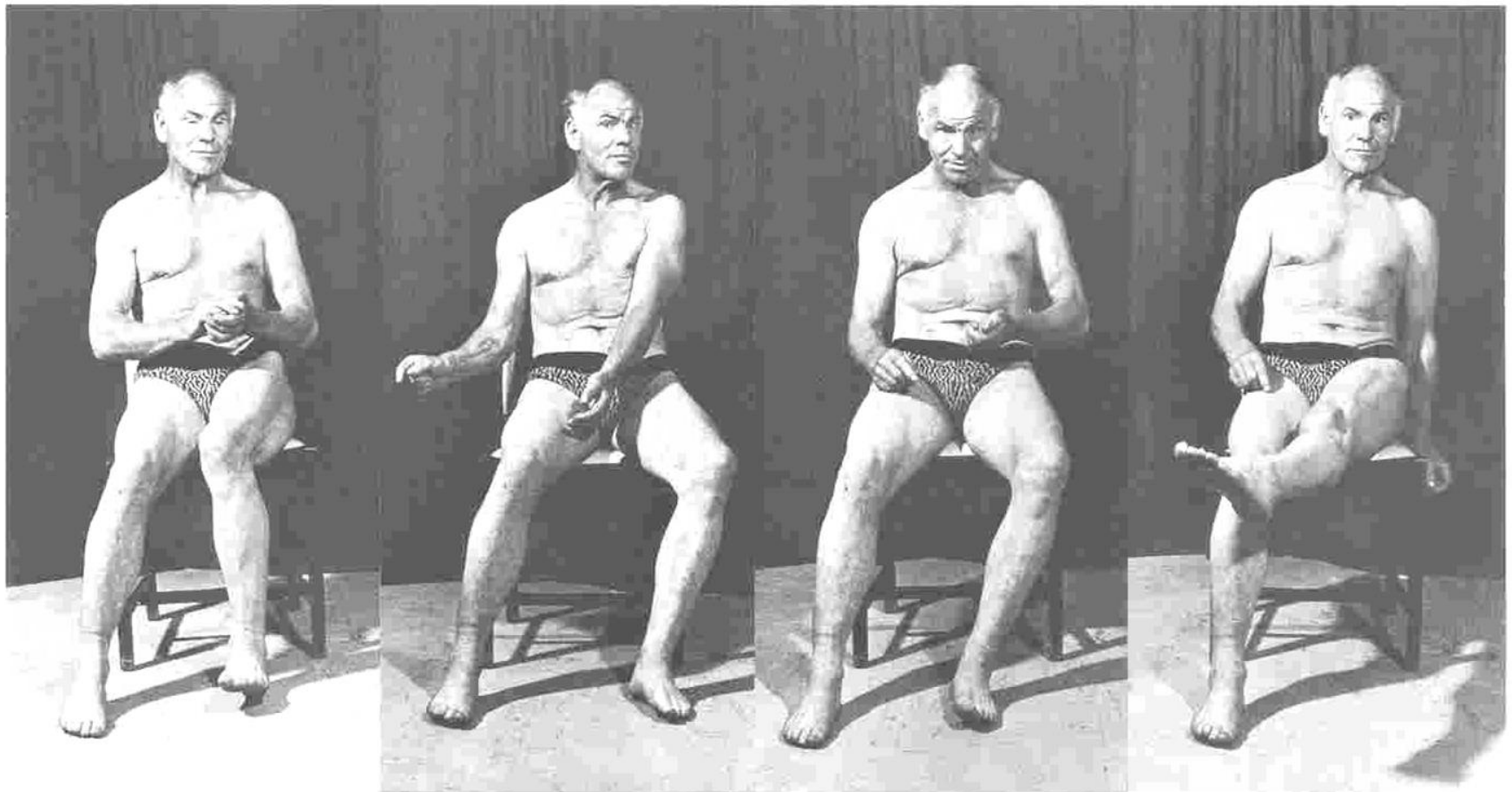
DECLINO COGNITIVO

- Demenza sottocorticale
- Calo dell'attenzione
- Deficit mnesici
- Ridotta fluenza dell'eloquio
- Comprensione incompleta di frasi lunghe e complesse
- Deficit nel riconoscimento delle emozioni altrui attraverso la mimica facciale



295. Huntington's chorea

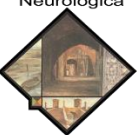
Age 47. Positive family history, four generations. Progressive dementia and chorea for 10 years. Restless, fidgety and aggressive. Great difficulty in feeding. Unobserved, there was continuous involuntary movement. Posed before a camera he was quieter. Engaged in conversation he exhibited the movements shown in the photographs.





POSSIBILE PREDISPOSIZIONE FAMIGLIARE AL SUICIDIO NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON

- 99 casi di suicidio su 143 (48%)
- In 40 famiglie su 205 (28%)
- Ricorrenza di suicidio
 - - 6 volte in un genitore + 1 figlio/a
 - - 4 volte in un genitore + 2 figli/e
 - - 8 volte in 2 fratelli/sorelle
 - - 3 volte in 3 fratelli/sorelle



Malattia di Huntington

Gene IT15



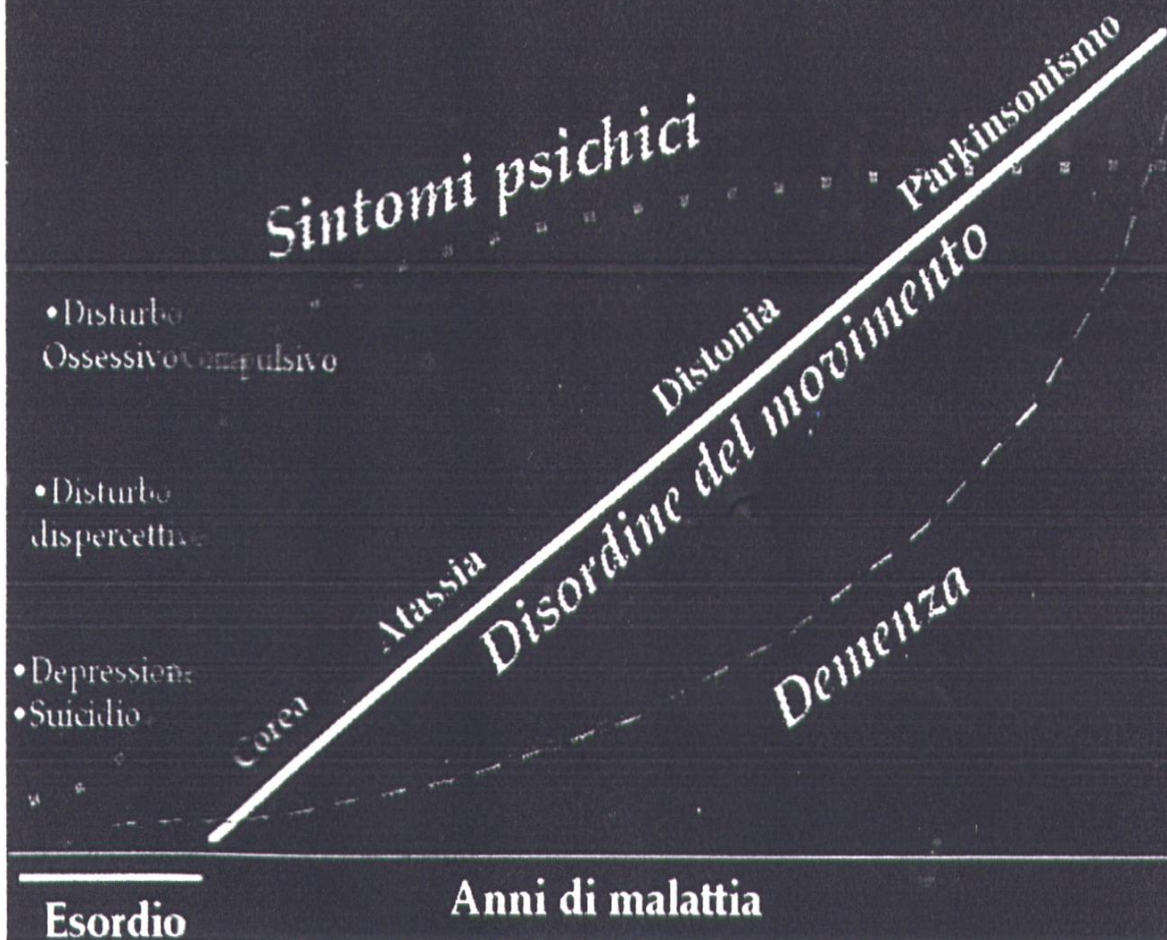
**Gene nel cromosoma 4,
posizione 4p16.3.**

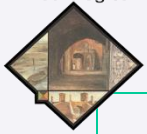
**Esordio
30-50 anni**

Degenerazione cortico-striatale

Figura 2

Malattia di Huntington





JUVENILE-ONSET HD

(WESTPHAL VARIANT)

- **Rapidly progressive form of the disease**
- **About 5% of patients**
- **Predominantly akinetic-rigid presentation**
- **Spasticity**
- **Bradykinesia**
- **Dystonia**
- **Rapid intellectual decline**
- **Often complicated by myoclonus and seizures**
- **Beginning prior to age 20**

MALATTIA DI HUNTINGTON

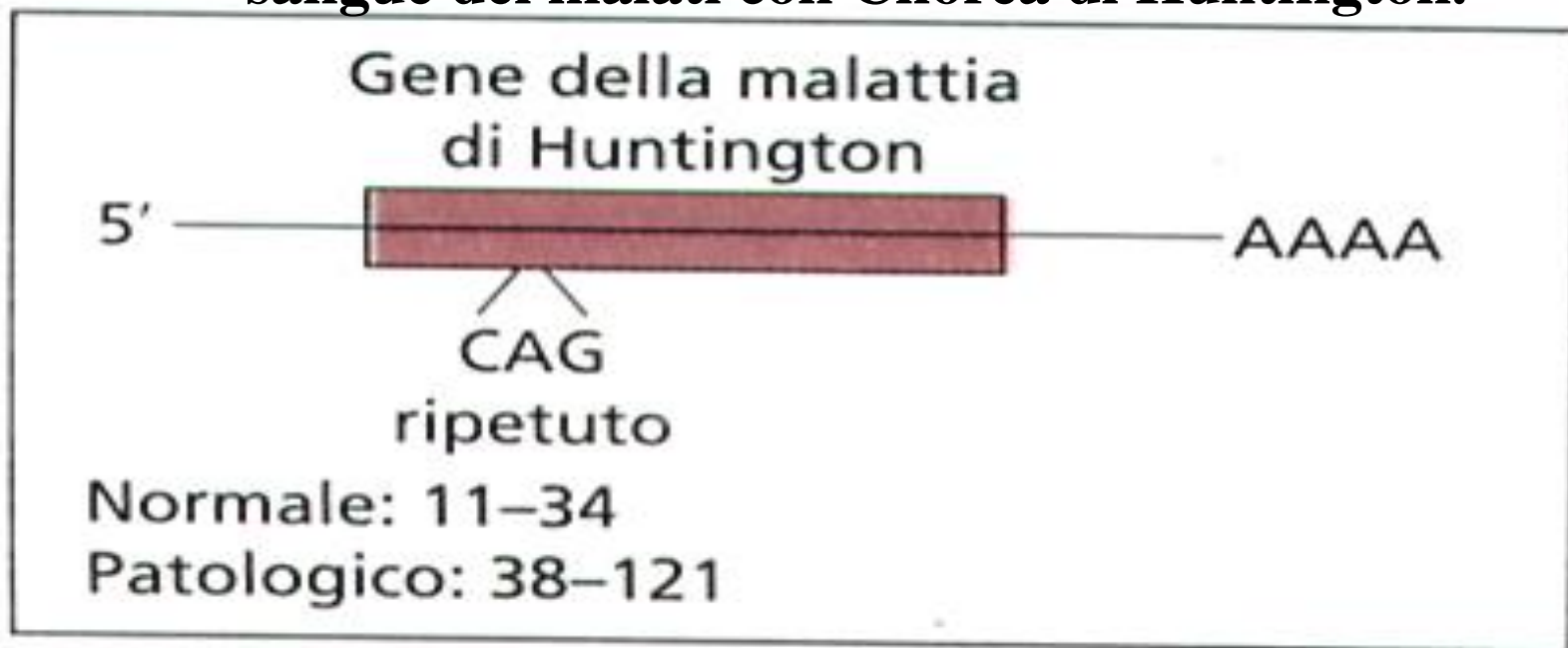
Gene nel cromosoma 4, posizione 4p16.3.

Codifica una proteina **HUNTINTINA**, la cui funzione è sconosciuta.

Il gene contiene un trinucleotide CAG ripetuto che nei pazienti è espanso Più di 38 volte.

Vi è alta correlazione tra lunghezza dell'espansione e esordio precoce della patologia.

La dimostrazione di questo frammento trinucleotidico abnormemente ripetuto è alla base della diagnosi genetica sul sangue dei malati con Chorea di Huntington.

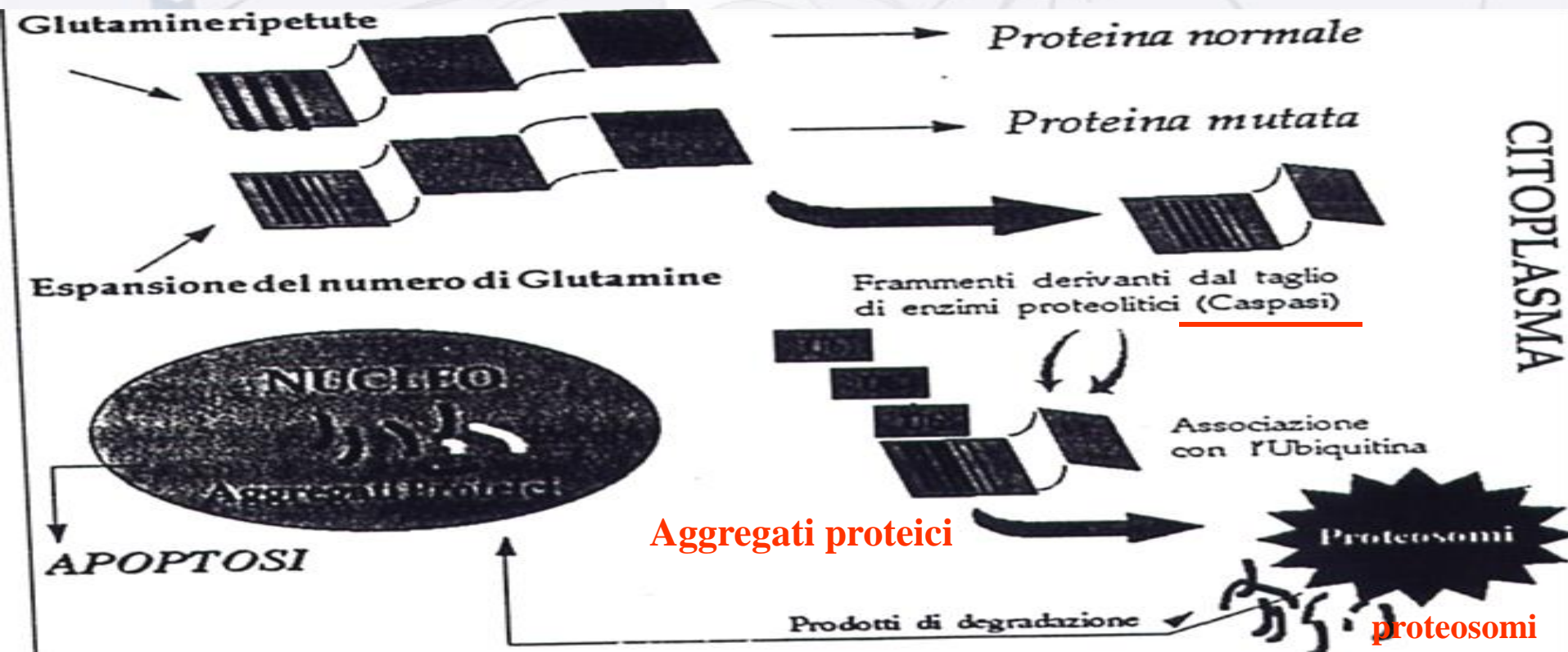


Alcune proteine (CASPASI) interagiscono con l'Huntingtina quando questa è più lunga del normale, talora operando "tagli" nel tentativo di ridurne la lunghezza per evitare effetti tossici legati alla sua struttura.

Questi enzimi sono presenti normalmente nel S.N.C. con il compito di intervenire sulle proteine per cui si definiscono proteasi.

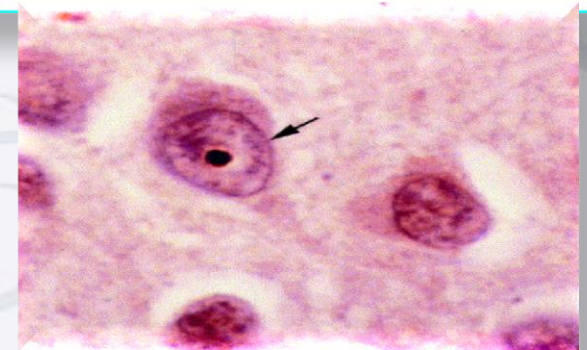
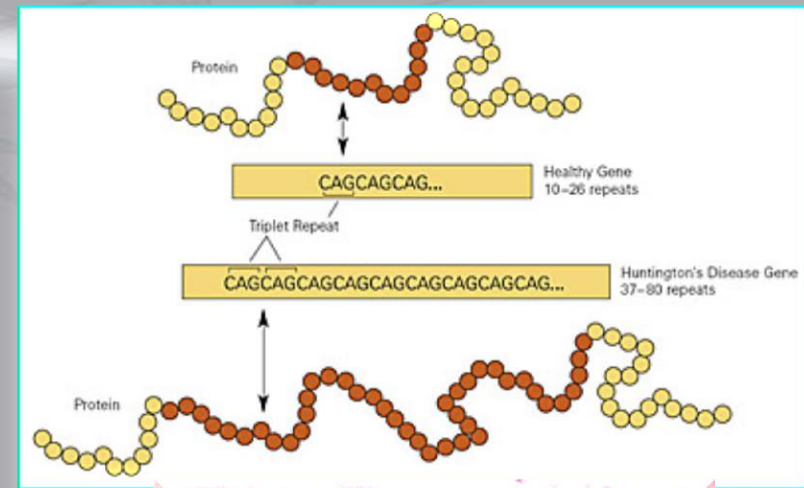
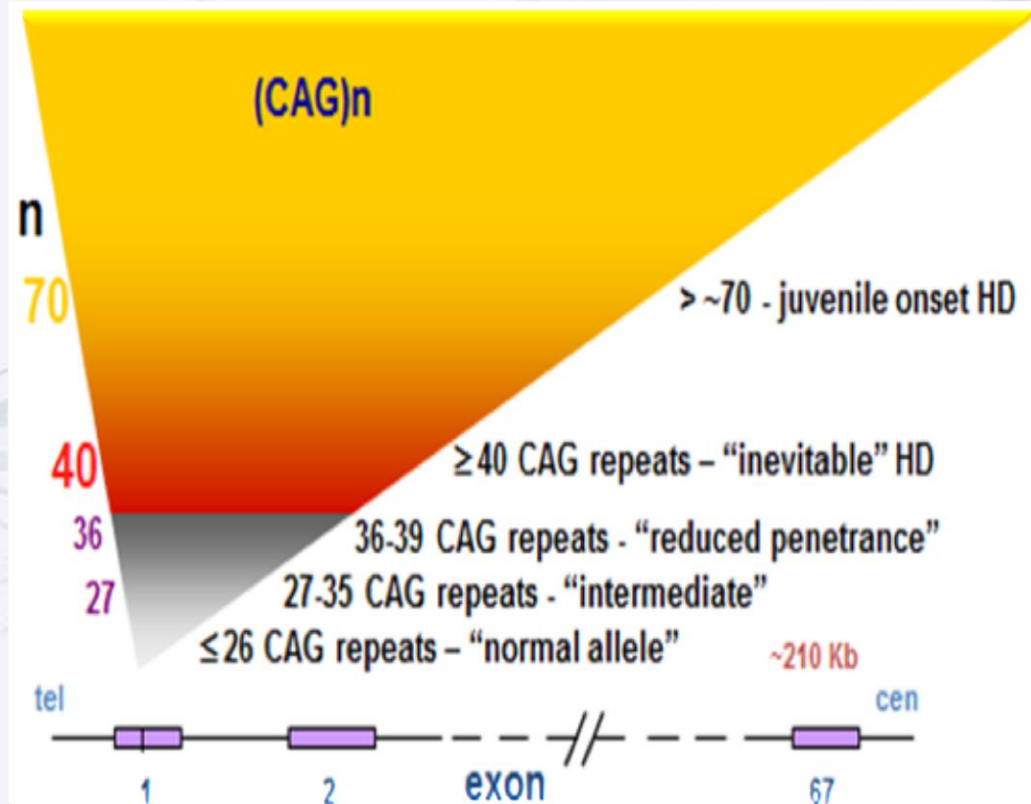
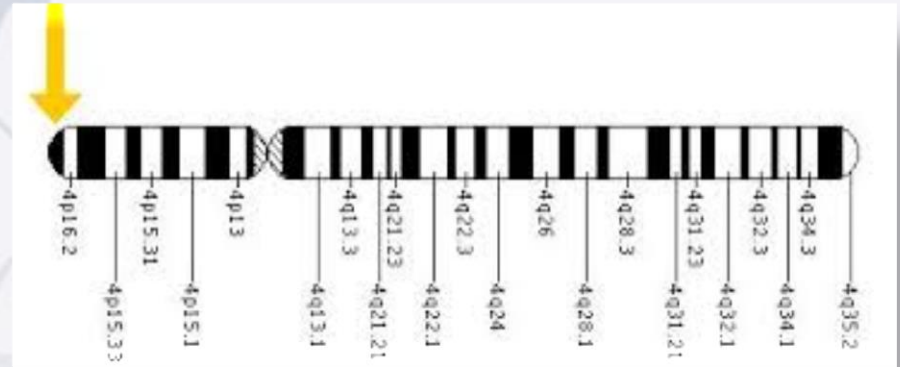
Quando la produzione dei frammenti è eccessiva, come nella Malattia di Huntington, lo smaltimento diventa più difficile con conseguente accumulo di "aggregati proteici" nei nuclei delle cellule nervose.

La presenza di questi aggregati costituirebbe una possibile causa di morte dei neuroni cerebrali.





La MH è causata dall'espansione instabile di triplette CAG nel primo esone del gene IT15, localizzato sul cromosoma 4 in posizione 4p16.3.



Tipiche inclusioni intranucleari contenenti ubiquitina, rivelati usando anticorpi anti-ubiquitina

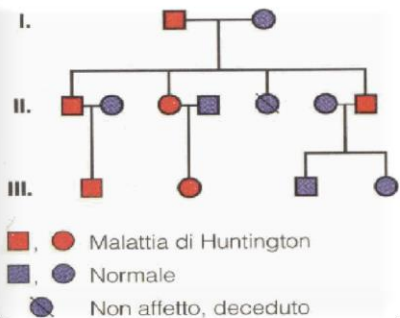
The underlying genetic defect in HD

- Huntingtin protein (Chromosome 4 – 4p16.3)
 - Relative molecular mass of 350,000(M[®] 350K)
 - Also know as IT15 and htt
- **CAG trinucleotide repeat expansion in the first exon of the 9 exon HD gene produces protein with expanded polyglutamine, poly(Q), tract**
- **Alleles with >35 CAG repeats** usually associated with the clinical phenotype of HD
 - earlier age of onset occurring with higher repeat sizes
- No patient with clinical diagnosis of HD with CAG size <35



DIAGNOSI

STORIA FAMILIARE DI MH



CLINICA:

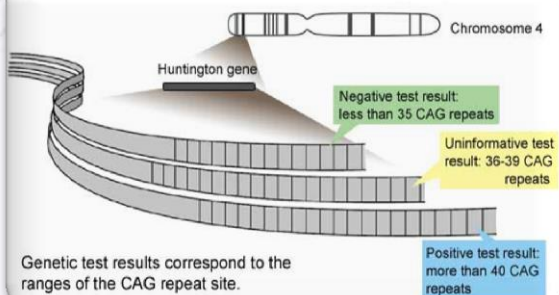
- MOVIMENTI COREIFORMI E/O RIGIDITÀ INGRAVESCENTI

- PROGRESSIVO DETERIORAMENTO MENTALE (DISTURBI DELL'UMORE, DISTURBI DELLA PERSONALITÀ E DEMENZA)

Malattia di Huntington



Figure S-3: CAG Repeat Counts on the Huntington gene



TEST DIRETTO DEL DNA



Differential Diagnosis: CHOREA

- Huntington's disease
 - Neuroacanthocytosis
 - Wilson's disease
 - Hepatocerebral degeneration
 - OPCA
 - DRPLA
 - Vascular disease
 - Polycythemia
 - Paraneoplastic
 - Mass
 - Idiopathic
 - Systemic lupus erythematosus
- Metabolic
 - hyperthyroidism
 - Pregnancy
 - Toxic/iatrogenic
 - carbon monoxide
 - drug
 - anticolvulsants
 - Oral contraceptives
 - antiparkinsonian
 - antidopaminergic
 - amphetamine
 - Sydenham's chorea



TERAPIA

Attualmente non esiste una terapia che possa modificare il decorso della MH

Farmaci sintomatici:

- 1) Antidopaminergici (tetrabenazina, neurolettici tipici e atipici)
- 2) Benzodiazepine
- 3) Antidepressivi
- 4) Dopaminoagonisti nelle forme rigido-acinetiche

Terapie in corso di studio:

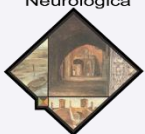
- 1) Trapianto di cellule staminali
- 2) Coenzima Q10 e creatina (processi di produzione dell'energia intracellulare)
- 3) ASO-HTT-Rx (oligonucleotide antisenso che mira a ridurre i livelli di huntingtina mutata)
- 4) Terapia genica



Xenazina[®] (tetrabenazina)

- **PRINCIPI ATTIVI:** bloccante del recettore dopaminergico,





TEST GENETICO PRESINTOMATICO

(Flow-Chart nella malattia di Huntington)

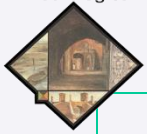
- **Sessione 1** : Storia familiare, Eleggibilità, Informazioni sulla malattia una settimana
- **Sessione 2** : Consenso informato, Questionari, Es. Neurol. e Psichiatr., Prelievo di sangue una settimana
- **Sessione 3** : Es. Neuropsicologico, Counseling Genetico una settimana
- **Sessione 4** : Risultato (a circa un mese dall'inizio)
- **Sessione 5** : Counseling e supporto psicologico (dopo una settimana se il risultato è positivo per presenza di mutazione, un mese se negativo)



COREA DI HUNTINGTON

• PROBLEMI ETICI SOLLEVATI DAI TESTS PRESINTOMATICI

- 1) Utilità tests pre-sintomatici in situazioni non prevedibili e non curabili
- 2) Effetti del risultato positivo del test nell'individuo
- 3) Chi ha diritto di conoscere l'altrui genoma e chi lo decide?
- 4) Possono essere posti limiti al diritto di conoscere il proprio genoma. Chi lo decide?
- 5) Problema dell'aborto in caso di feto portatore. Se si, chi lo decide?



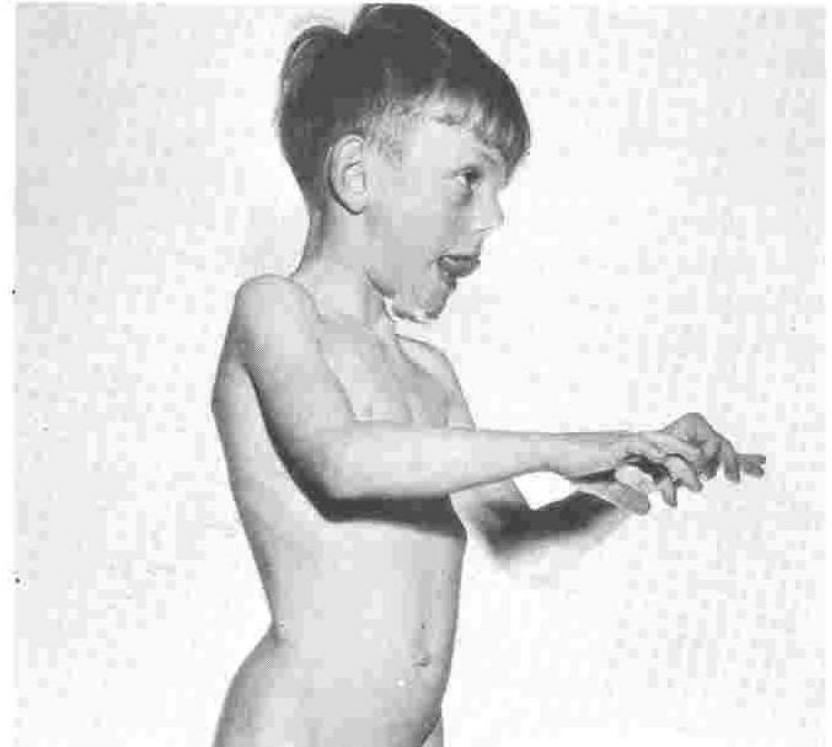
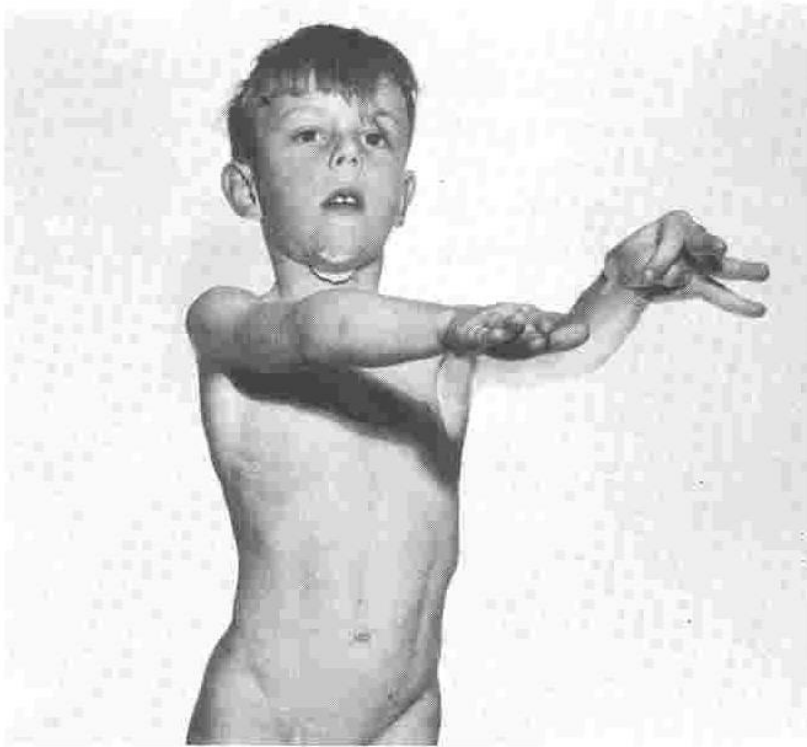
Corea minor di Sydenham

- **Complicanza della malattia reumatica**
- Esordio infanto-puberale
- In genere post-reumatismo articolare acuto o cardite reumatica
- **Streptococco β -emolitico**
- Lesioni nel caudato, ma anche nella corteccia, nella sostanza nigra e nel nucleo dentato cerebellare



218 DISORDERS CHARACTERIZED BY INVOLUNTARY MOVEMENTS

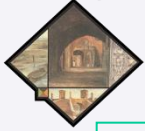
Sydenham's Chorea



294. Rheumatic chorea (Sydenham's)

A continued endless series of movements of the hand and wrist, the lips, the face and the tongue; occasional movements of the right foot. Voluntary movements were all performed rapidly and smartly; the protruded tongue flies back into the

mouth; the arms shoot out in front on request; he jumps out of bed like a 'jack-in-the-box'; he frequently falls (note dressing on chin). His limbs were hypotonic, posture was impaired and voluntary movements were clumsy.



Corea minor di Sydenham

- Ipercinesie con spesso sovrapposti incoordinamento cerebellare e ipotonia
- Evolve in genere a guarigione in 1-20 settimane
- Talora ricadute, anche dopo anni, scatenate da altri fattori:
 - **Gravidanza,**
 - **Pillola,**
 - **Farmaci (dintoina, antipsicotici, anfetamine, metadone,..)**



293. Rheumatic chorea (Sydenham's)
Choreic movements, posture and hypotonia of right upper limb. Note involuntary pronation of right hand in (a); flexion of wrist and grimacing in (b); deviation of arm when eyes are closed in (c).

These 'little signs' in chorea may persist when the characteristic spontaneous movements have subsided. (Courtesy of Dr. C. E. C. Wells.)

Terapia sintomatica: Tetraidrobenazina, Neurolettici, antagonisti della Dopamina, *esempio aloperidolo*

293a



293b



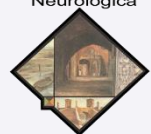
293c



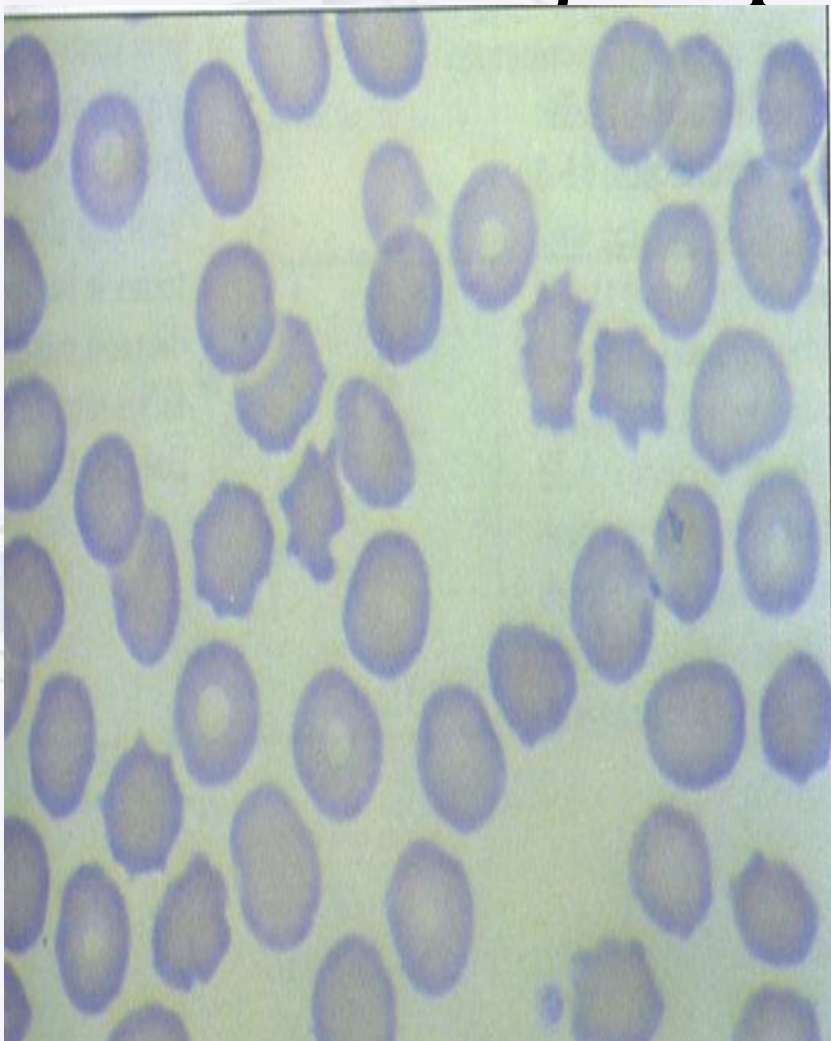


Altre sindromi coreiche

- Da farmaci: **Dopaminergici**, imipramina, fenotiazine, carbamazepine,...
- **Da contraccettivi orali**: gli estrogeni sono coinvolti nella modulazione dopaminergica
- **Etilismo cronico**
- **Squilibri elettrolitici**,
- **Ipertiroidismo**
- **Stati anossici severi**
- **Ischemie o emorragie del Nucleo Ventro-Postero-Laterale del talamo**
- **LES, Policitemia e Porpora Reumatoide**
- ***Sindrome da trattamento a lungo termine con L-DOPA nel morbo di Parkinson***



Eritrociti a forma spinosa. Acantocitosi, forme ereditarie di $\alpha\beta$ -lipoproteinemia



Sindromi coreiche lentamente progressive.

Spesso anche discinesie oro-mandibolari, neuropatia periferica.

Atrofia del nucleo caudato.

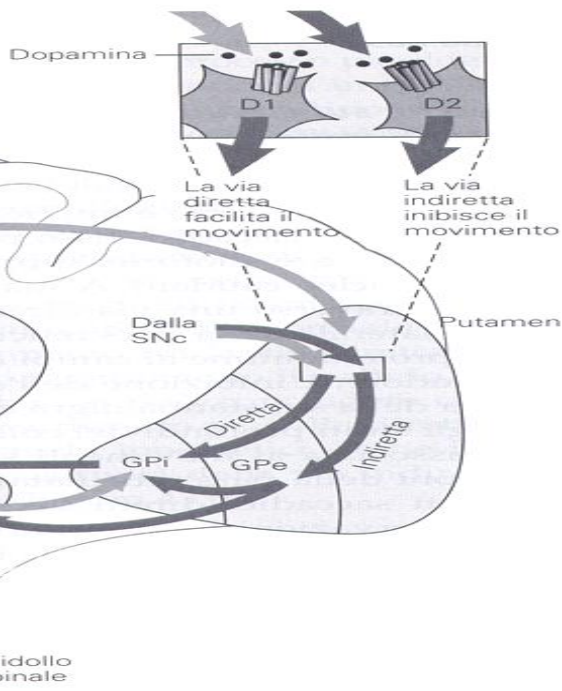
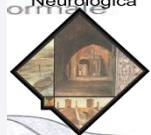
Non identificato(i) il gene(i) responsabili.



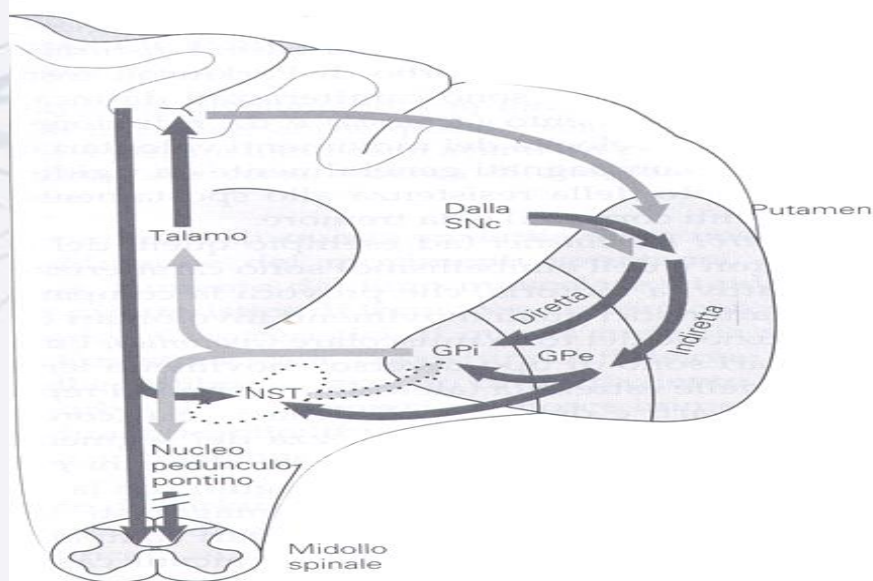
MOVIMENTI

INVOLONTARI ANORMALI

- **MOVIMENTI COREICI** : χορεία = danza. Movimenti brevi, di breve durata, aritmici, continuamente mutevoli di aspetto. “Danza di San Vito”
- **MOVIMENTI BALLICI** : βάλλω = scaglio, getto. Movimenti di grande ampiezza e rapidità, che interessano soprattutto gli arti. Sono i movimenti patologici più violenti.
- **MOVIMENTI ATETOSICI** : άζητος = non fisso. Movimenti lenti e prolungati, per lo più presenti alle estremità distali degli arti : movimenti tentacolari delle dita (ogni dito compie lente flessione-estensioni e rotazioni, in modo asincrono rispetto agli altri). Possono manifestarsi anche ai muscoli della faccia e della lingua.
- **TREMORI**: Oscillazioni di un segmento corporeo attorno al proprio asse



Emiballismo



EMIBALLISMO

- **MOVIMENTI BALLICI**: βάλλω = scaglio, getto.
- **Movimenti di grande ampiezza e rapidità, che interessano soprattutto gli arti.**
- **Sono i movimenti patologici più violenti.**



EMIBALLISMO

Lesione del **nucleo subtalamico**,
in genere vasculogenica,
unilaterale

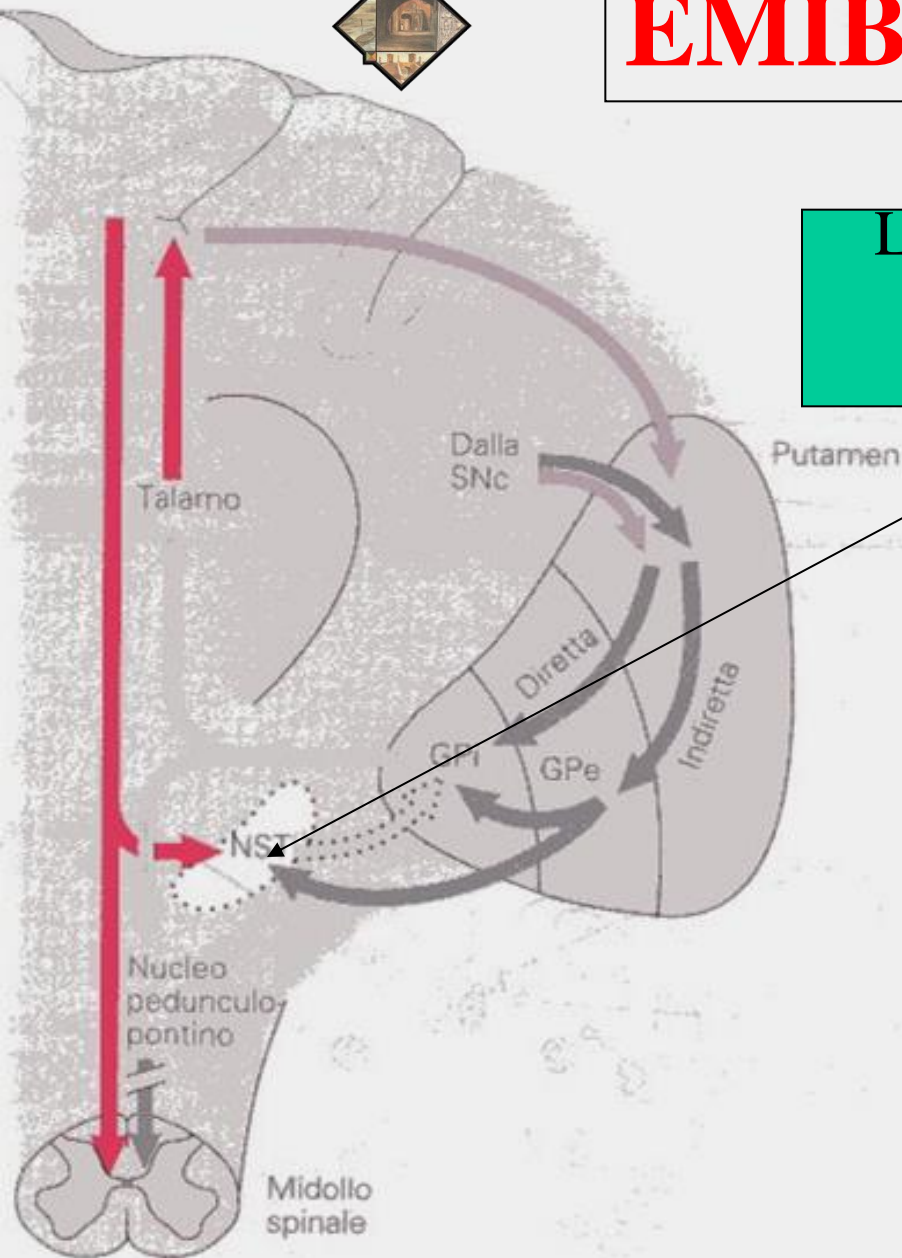
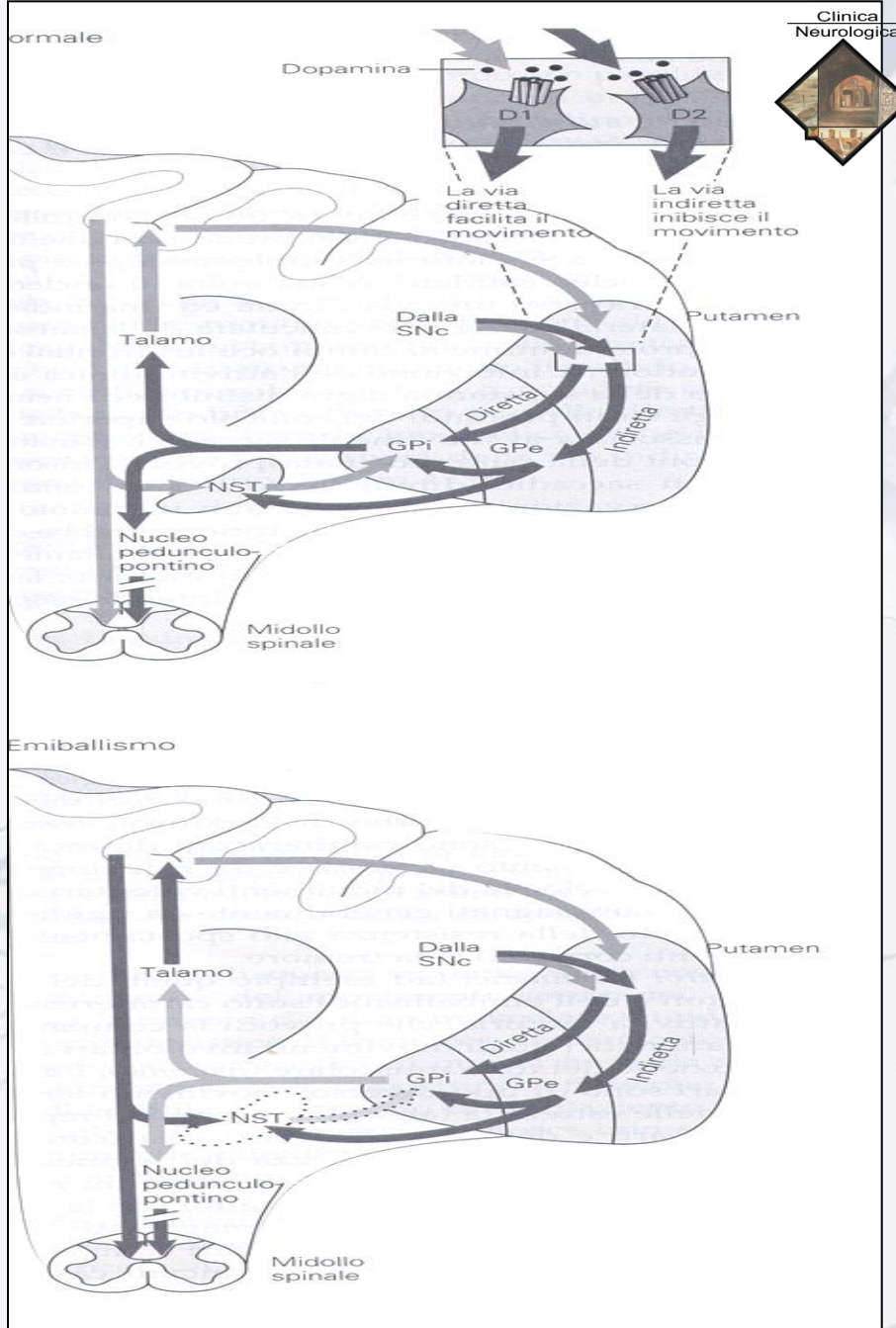


Figura 43.3 Schema delle connessioni del circuito che dai nuclei della base raggiunge le proiezioni talamo-corticali, nel quale sono messe in evidenza le vie diretta ed indiretta che dallo striato si portano ai nuclei di uscita dei nuclei della base. I due gruppi di neuroni efferenti dello striato dai quali si originano la via diretta e quella indiretta possiedono due diversi tipi di recettori per la dopamina (D1 e D2). Le vie inibitorie sono indicate da frecce in grigio scuro; le vie eccitatorie da frecce in grigio chiaro. GPe = segmento esterno del globus pallidus; GPi = segmento interno del globus pallidus; NST = nucleo subtalamico; SNc = pars compacta della substantia nigra.

EMIBALLISMO

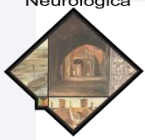


- **MOVIMENTI BALLICI**: βάλλω = scaglio, getto.
- Quadro clinico ad insorgenza acuta,
- Condizione grave, può portare alla morte,
- Poco sensibile ai farmaci antidopaminergici,
- **Steroidi ad alte dosi, tetraidrobenazina, clorpromazina,...**



Atetosi άζητος = non fisso

- Malattie genetiche associate a difetti metabolici
- Morbo di Wilson (metabolismo rame)
- Sindr. Lesch-Nyhan (metabolismo purine)
- Sclerosi tuberosa di Bourneville,
- M. Hallervorden-Spatz
- Atassia Telangiectasia
- SPESSO COREO-ATETOSI
- **MOVIMENTI ATETOSICI : άζητος** Movimenti lenti e prolungati, per lo più presenti alle estremità distali degli arti : movimenti tentacolari delle dita (ogni dito compie lente flessione-estensioni e rotazioni, in modo asincrono rispetto agli altri). Possono manifestarsi anche ai muscoli della faccia e della lingua.

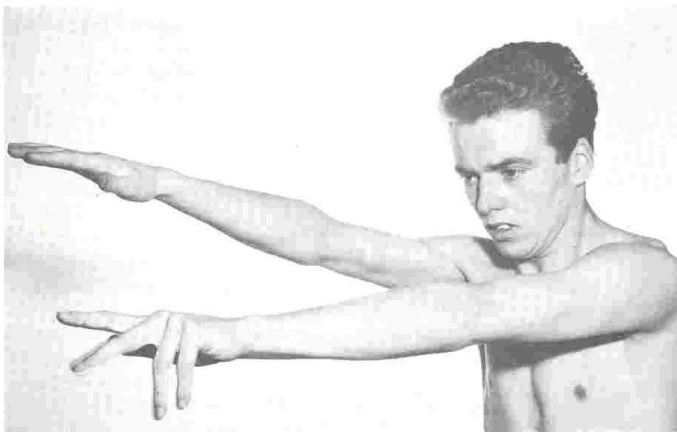
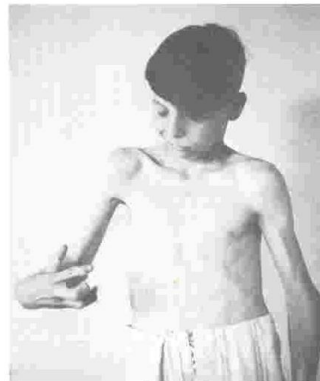


289. Double athetosis ◁

Age 41; negative family history, normal birth, no neonatal jaundice. Bilateral labile athetosis affecting all four limbs, face, neck and mouth. Increasing muscular rigidity has tended to produce flexion of upper limbs and extension of lower limbs in recent years. Dysarthria of 'pseudobulbar' type; extensor plantar reflexes; little muscular weakness but mobile spasm interferes with activity. Autopsy in this type of case usually shows a well localized marbled scar in the putamen on both sides.

291. Athetosis of right upper limb ▽

Age 11; premature birth, prolonged difficult labour. Clumsiness of right arm noticed in infancy. Writhing, twisting movements of the right arm and right side of face. Learned to write with the left hand; fair intelligence; mild spastic signs in lower limbs with slight dysarthria. A form of cerebral diplegia.



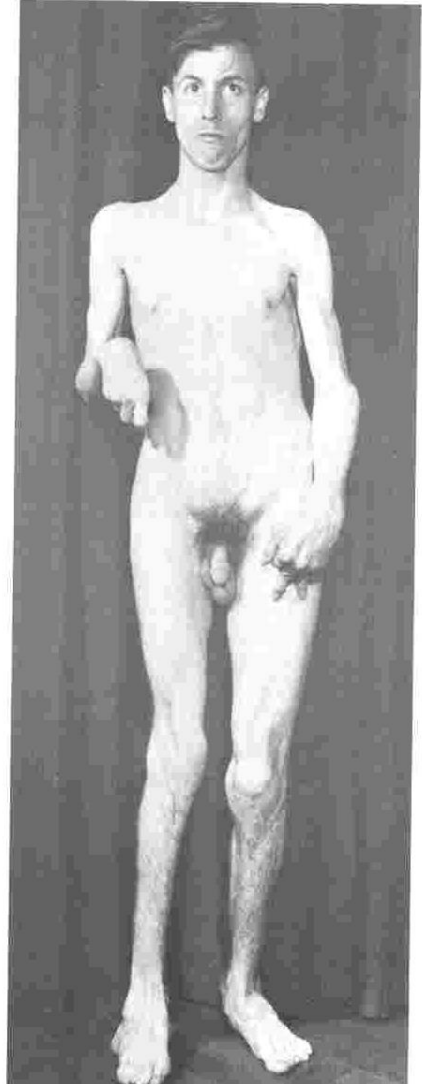
290. Athetosis of left arm △

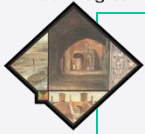
Age 25; onset at age 15 of clumsiness of left hand. Voluntary movements of the limb were interrupted by tremor, grasping or extension movements of the fingers and wrist. Later these movements appeared spontaneously and there was increasing

dysarthria. Slight progression over a period of 9 years; aetiology unknown. No evidence of Wilson's disease. With arms outstretched there are alternating movements of flexion and extension at left wrist and finger joints.

292. Choreo-athetosis

Age 22; asphyxia neonatorum. Retarded development, clumsy, stiff right limbs noted in infancy. Involuntary movements of both arms and right leg noticed at the age of 5. Grimacing face, tremor of lips and tongue, spastic dysarthria with athetoid and choreic movements of all limbs, particularly on the right which were less developed. Cerebral diplegia.





IL TREMORE

- **Tremore:** oscillazione generalmente ritmica, prodotta dalla contrazione alternata, o talora anche sincrona di muscoli tra loro antagonisti.
- **Tremori:** possono essere classificati in base alla frequenza o al loro rapporto con i movimenti volontari (tremore a riposo, posturale o cinetico).
- La combinazione di questi due criteri consente di effettuare un inquadramento semeiologico preciso.

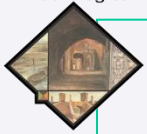


TREMORI :

- oscillazioni rapide e ritmiche di un segmento corporeo attorno a una posizione di equilibrio, prodotte da contrazioni alterne di agonisti e antagonisti:
- è rispettata l'innervazione reciproca.
- Si distinguono in neurologia tre tipi di tremore :

**STATICO,
POSTURALE,
INTENZIONALE.**

Da segnalare anche il “*flapping tremor*” .



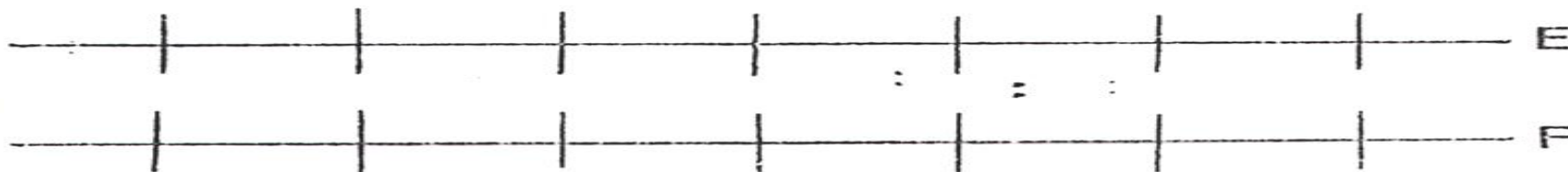
CLASSIFICAZIONE DEL TREMORE

- **Tremore fisiologico** Posturale
- **Tremori patologici**
 - A) **Statico, A riposo** (o parkinsoniano): malattia di Parkinson, tremore mesencefalico
 - B) **Posturale**: tireotossicosi, alcolismo, epatopatie, tremore essenziale, tremore ortostatico, sindrome paleocerebellare, malattia di Parkinson (in genere in fase avanzata), tremore mesencefalico, neuropatie periferiche.
 - C) **Cinetico (o intenzionale o atassico)**: sindrome neocerebellare, lesioni tegmentali, tremore mesencefalico.
- **Frequenza** *1-4 Hz tremore cerebellare*
- *4-5 Hz tremore parkinsoniano*
- *5-8 Hz tremore essenziale*
- *7-8 Hz tremore da freddo o da paura*
- *8-12 Hz tremore ortostatico*
- *10-16 Hz tremore tireotossico*

A



B



C

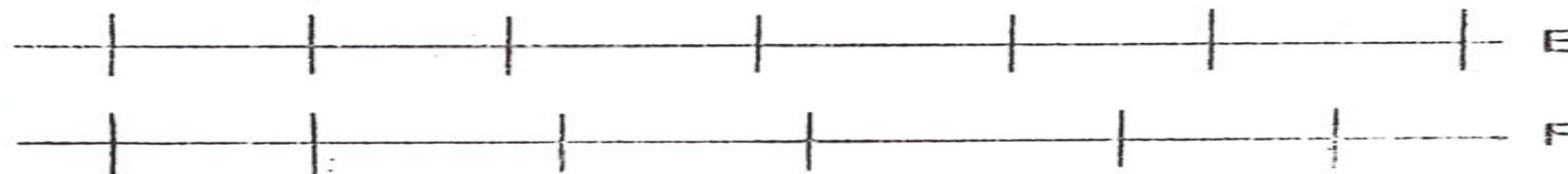
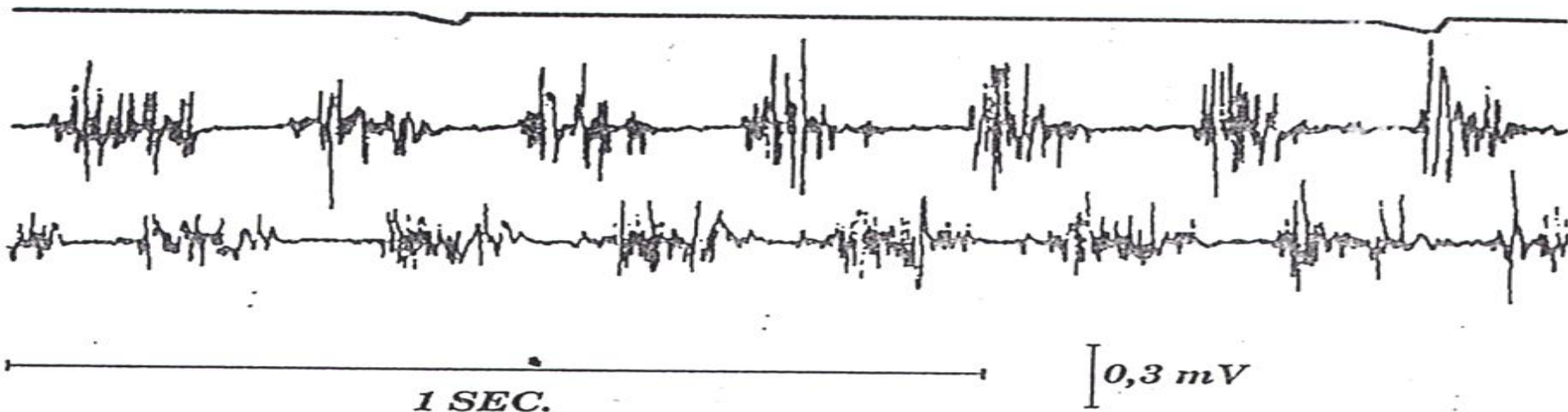


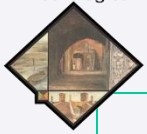
Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'attività EMG negli estensori (E) e nei flessori (F) dell'avambraccio, in caso di tremore a riposo (A), tremore essenziale (B), tremore neuropatico (C) (da Shahani e Young, 1976 [29], modificata).





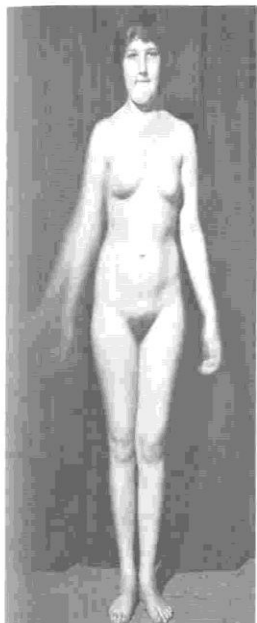
TREMORE ESSENZIALE

- Frequenza superiore alla Malattia di Parkinson.
 - Esordio a tutte le età (*più comune in senectus*)
 - Eziologia ignota
 - Non anomalie neuropatologiche
- Tremore posturale e d'azione, assente a riposo
 - Agli arti superiori,
 - Difficoltà nelle manualità
 - Talora muscoli laringei (*voce belante*)
 - Mento, lingua,
 - Collo: *tremore di assenso o di diniego*



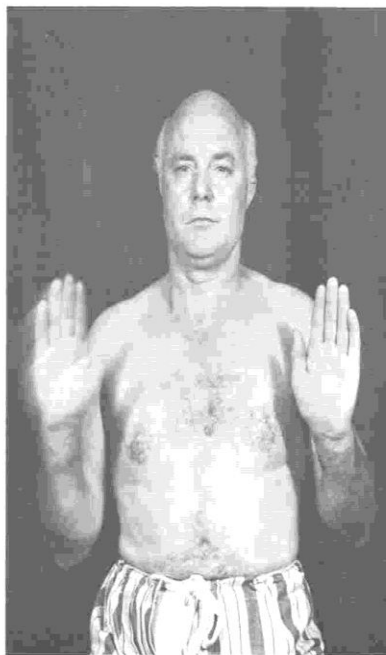
TREMORE ORTOSTATICO

- Rara varietà di tremore: tremore molto rapido (14-16 Hz), agli arti inferiori.
- Insorge durante la stazione eretta, e può renderla impossibile: malato costretto a far qualche passo, per farla cessare.
- Risponde discretamente bene al Clonazepam (Rivotril ®)

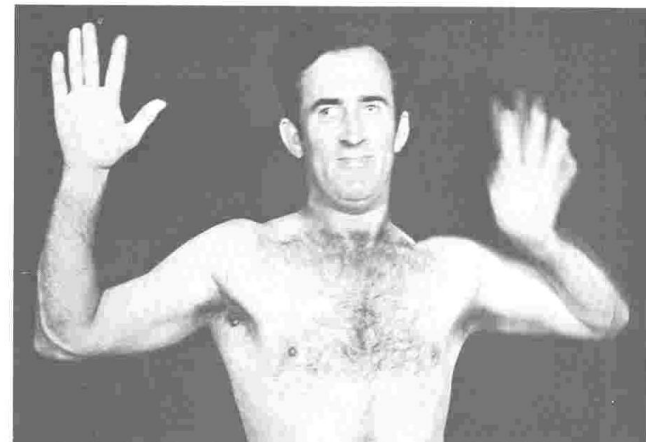


285. Tremor
Age 14; gross tremor of the right upper limb 3 months after 'encephalitis'. The latter was characterized by the subacute onset of right hemiparesis, confusion, headache, initial pyrexia, but a normal spinal fluid. E.E.G. showed a left parietal delta focus. The tremor subsided in 3 months and there was full recovery. A subsequent left carotid arteriogram was normal.

286. Tremor
Age 43; onset of temporal lobe epilepsy with uncinat phenomena at the age of 40. Coarse tremor of the right hand for 5 months. Minimal right lower facial weakness, weakness of right grip, spasticity at the right wrist. No other signs. Investigation showed that he had a large glioma of the left temporal lobe, spreading to involve the basal ganglia on the same side.

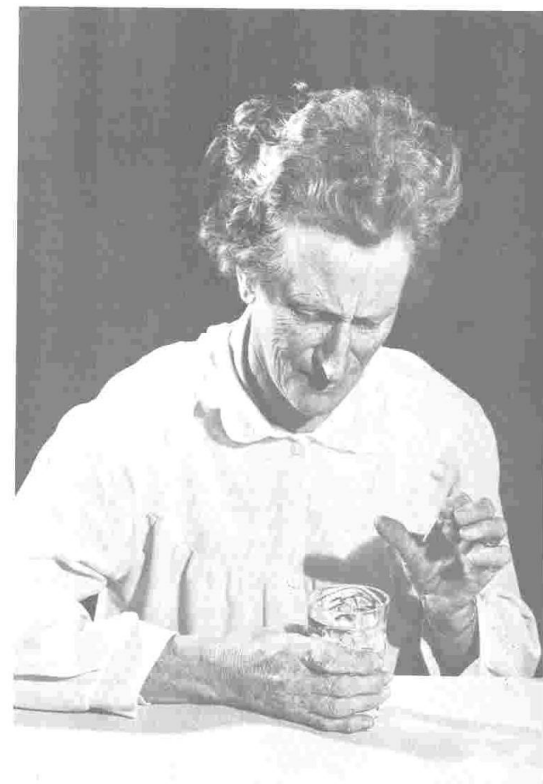


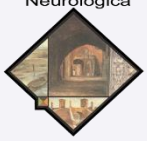
Essential Tremor



287. Tremor
Age 33; head injury at 5 followed by right external strabismus and coarse tremor of left arm; similar slight tremor of left leg. Left limbs smaller than right, moderate left spastic hemiparesis.

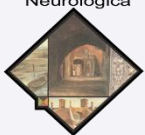
288. Bilateral essential tremor
Mother and maternal grandmother similarly affected. No tremor at rest. Raising a glass of water to her lips—without spilling—was impossible.





Tremori

- TREMORE PATOLOGICO
in rapporto a malattie generali e stati tossici
- TREMORE ESSENZIALE
(o tremore posturale anormale), *variante del tremore fisiologico*
- TREMORE FAMILIARE



DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON **IL TREMORE ESSENZIALE**

	Malattia di Parkinson	Tremore essenziale
Tremore	a riposo posturale	intenzionale posturale
Tremore al capo	molto raro	frequente
Rigidità	presente	assente
Acinesia	presente	assente
Ereditarietà	rara	nel 50%
Risposta all'alcool	negativa	positiva
Risposta al primidone*	negativa	positiva
Risposta alla L-Dopa	positiva	negativa

*Mysoline ® (antiepilettico) //



LA DISTONIA

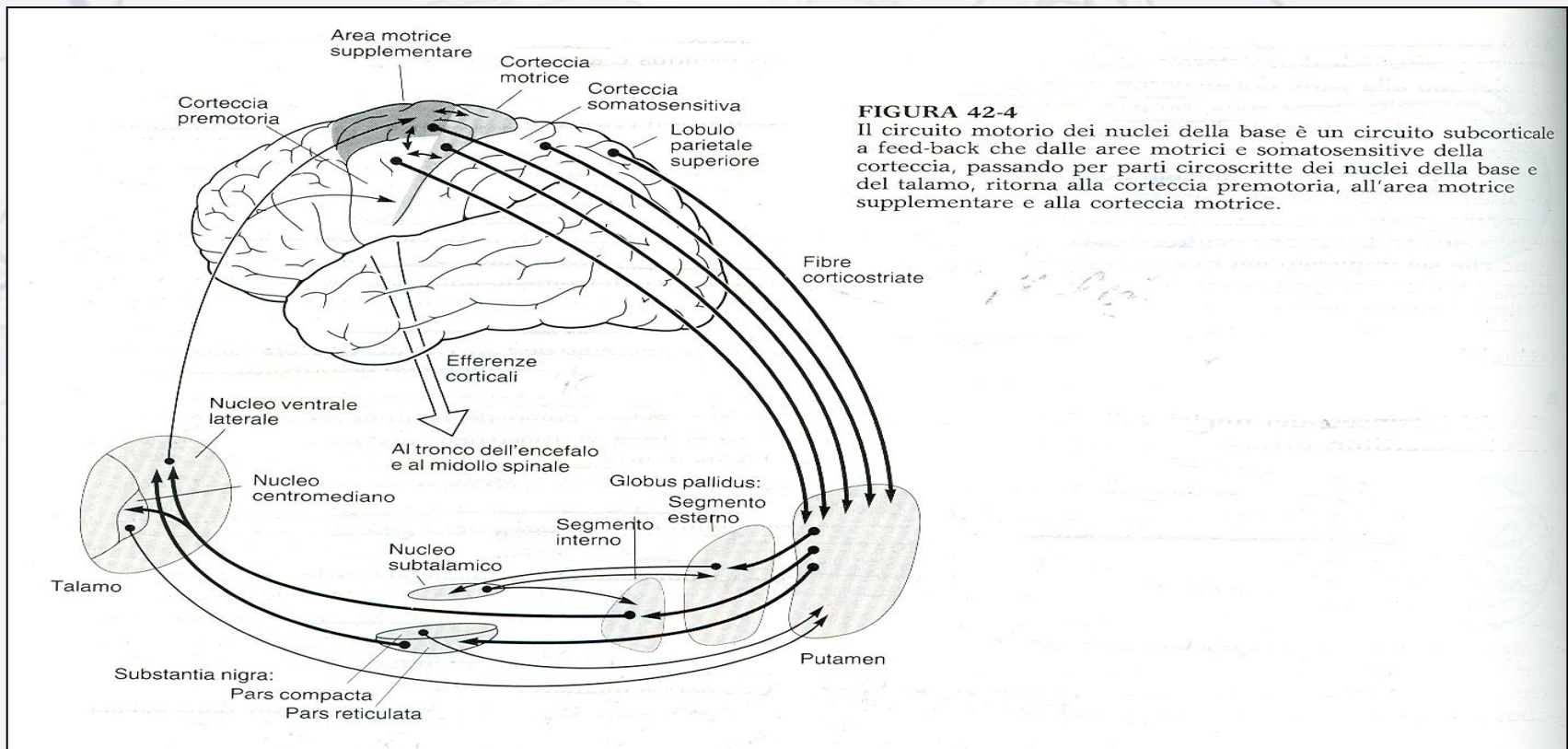
- **Distonia: termine usato per descrivere particolari tipi di movimento e posture involontarie anomale che insorgono a carico di una o più parti del corpo, solitamente in assenza di altri segni neurologici.**
- Distonia: disturbo del movimento che, di solito, non altera altre funzioni cerebrali; la personalità, la memoria, la vista e le funzioni sessuali di un paziente affetto da distonia risultano, per esempio, solitamente normali.

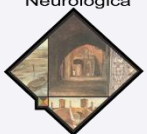


FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE DISTONIA

Alterazione dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali e l'alterazione dei meccanismi inibitori di tale circuito

influenzerebbe l'output dei NB destinato a controllare le strutture troncali e spinali (anche nucleo peduncolo-pontino implicato nella postura assiale) (*Berardelli, 1998*)



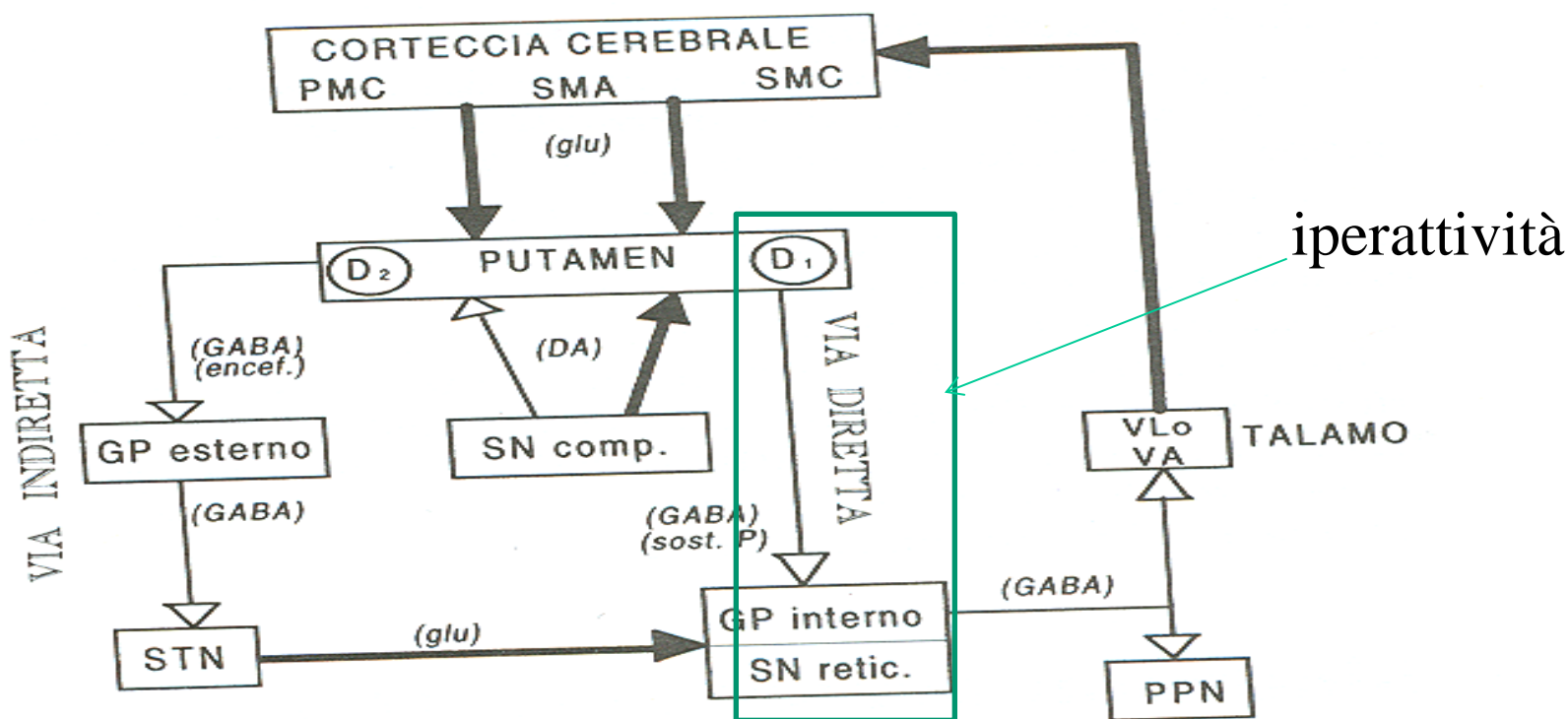


FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

DISTONIA

Nella distonia c'è **iperattività dalla via diretta strio-pallidale** (D1) e ridotta attività della via indiretta (D2) subtalamo pallidale:

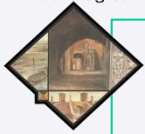
Risultato: ridotta inibizione esercitata dall'output del GPi sui nuclei talamici e eccessiva attivazione delle aree pre-motorie corticali (Zhuang, 2004).





LE DISTONIE

- Il termine **distonia** oggi è utilizzato senza alcun riferimento al tono muscolare.
- Le distonie sono caratterizzate dalla **presenza di contrazioni muscolari prolungate, che spesso provocano movimenti involontari ripetitivi, generalmente con caratteri di torsione.**
- Dal punto di vista semeiologico, quindi, la distonia è caratterizzata dalla combinazione di posture distoniche e di movimenti distonici.



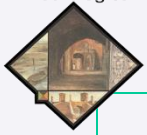
Distonie

La principale caratteristica neurofisiologica dei movimenti distonici è che, durante la loro esecuzione, si verifica generalmente una **contrazione simultanea di muscoli tra loro antagonisti.**



Distonie

- I movimenti distonici possono essere
 - **ritmici**,
 - **possono presentarsi in sequenze ripetitive** (il che avviene comunemente) oppure
 - **in forma isolata**,
 - **possono essere rapidi e di breve durata** oppure
 - **lenti e prolungati** (possono durare talora diversi minuti, oppure perfino poche ore);
in quest'ultimo caso producono posture distoniche.



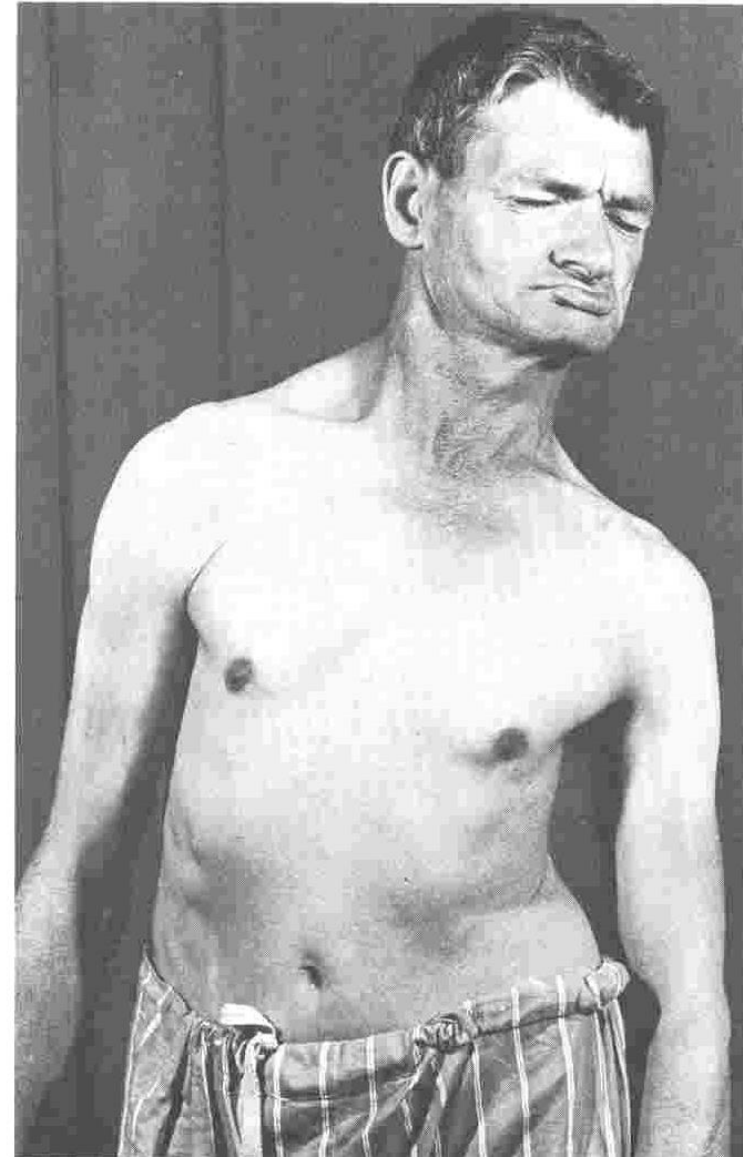
Bodily Distribution of Symptoms

- **Focal dystonia**
1 body part
- **Segmental dystonia**
adjacent body parts
- **Multifocal**
more than 1 non-adjacent body parts
- **Generalized**
involves both legs and trunk



Focal Dystonias:

- **Blepharospasm**
- **Cervical-torticollis**
- **Laryngeal-spasmodic dysphonia**
- **Oromandibular/Lingual**
- **Limb – e.g. writer's cramp**





CLASSIFICAZIONE DELLE DISTONIE

- **1) Per età di esordio :**
 - nell'infanzia, sino a 12 anni;
 - nell'adolescenza, 12-20 anni;
 - nell'età adulta, più di 20 anni
- **2) Per localizzazione :**
 - focale,
 - segmentale,
 - multifocale,
 - generalizzata,
 - emi-distonia.
- **3) Secondo l'eziologia :**
 - idiopatica (sporadica, familiare),
 - sintomatica associata a disturbi neurologici ereditari (es.: malattia di Wilson),
 - secondaria a cause ambientali note o a patologie acquisite (es.: lesione perinatale; trauma cranico; intossicazione farmacologica).



DISTONIE FACCIALI





DIFFERENTI TIPI DI DISTONIA

- Esistono numerosi tipi di distonia; tra i più comuni vi sono :
- **DISTONIA FOCALE**. Colpisce solo una parte del corpo quale, per esempio, gli occhi, il collo, un arto o i muscoli della gola. Le forme più comuni di distonia sono :
- **Blefarospasmo**: colpisce i muscoli che circondano gli occhi;
- **Distonia oro-mandibolare**: interessa i muscoli della mandibola, della lingua e della bocca;
- **Distonia laringea**: coinvolge i muscoli della gola responsabili della produzione della voce e rende difficoltosa l'emissione dei suoni (parole o suoni possono ridursi a sospiri);
- **Torcicollo spasmodico**, vengono colpiti i muscoli del collo, costringendo la testa a rimanere ruotata da una parte o piegata in avanti o indietro;



TOPOGRAFIA DEI MOVIMENTI DISTONICI

- **Distonie focali.** E' interessata una sola parte del corpo: palpebre (blefarospasmo), bocca (distonia oromandibolare), laringe (disfonia spasmodica), collo (torcicollo), braccio (crampo dello scrivano, alcune distonie dei musicisti o di altri lavoratori), «distonia dell'imboccatura» (musicisti di strumenti a fiato).
- **Distonie segmentali.**
- **Craniocervicali:** colpiti due o più territori muscolari del cranio e del collo.
- **Assiali:** colpiti il collo e il tronco.
- **Brachiali:** colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del tronco.
- **Crurali:** colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco.



DISTONIE

- **Crampo dello scrivano:** compromette la funzionalità dei muscoli della mano e dell'avambraccio rendendo difficoltosa la scrittura (esistono altre distonie focali associate a particolari attività o occupazioni quali il crampo della dattilografa, quello del pianista, quello del golfista ecc.);
- **Malattia di Meige:** combinazione di blefarospasmo e distonia oro-mandibolare.



Distonie focali

- **Denominazione**

- **DISTONIE CERVICALI**

- Distonia laringea

- Distonia faringea

- Distonia linguale

- Torcicollo

-

- Crampo dello scrivano etc.

-

Muscoli interessati

Muscoli laringei

Muscoli faringei

Muscolatura della
lingua

{ Sternocleidomastoideo,
Trapezio, splenio e altri
muscoli del collo

{ Muscoli della mano,
dell'avambraccio e del
braccio



DENOMINAZIONE DELLE FORME DISTONICHE NON GENERALIZZATE

- | <u>Denominazione</u> | <u>Muscoli interessati</u> |
|------------------------------------|---|
| <u>DISTONIE CRANICHE</u> | |
| • Blefarospasmo → | Orbicolare dell'occhio e muscoli faccia limitrofi |
| • Distonia oromandibolare → | Muscoli innervati dal V, dal VII, dal X e dal XII nervo cranico |
| • Sindrome di Meige → | Blefarospasmo associato a distonia oromandibolare |



FORME DISTONICHE **GENERALIZZATE o** **MULTIFOCALI**

- **DISTONIE GENERALIZZATE.**

Consistono in una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento.

- **DISTONIE MULTIFOCALI.**

Sono colpite da o più parti del corpo.

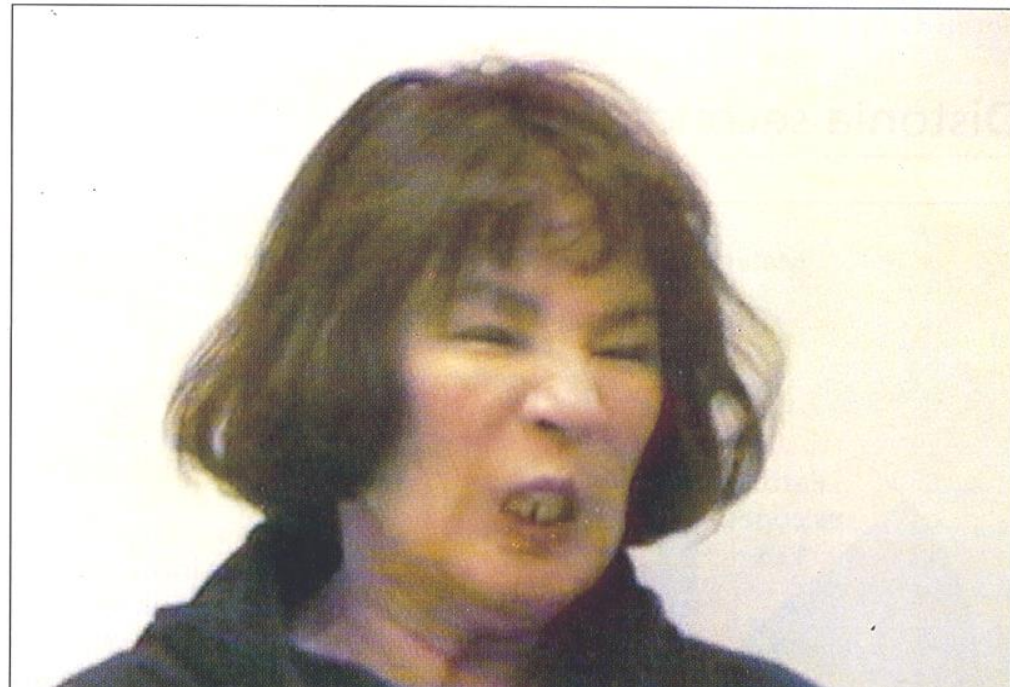
- **EMIDISTONIA.**

Sono colpiti due arti ipsi-laterali



Crampo del musicista

Sindrome di Meige:
distonia facciale-mandibolare-cervicale



Distonia tardiva:

flessione del tronco durante la marcia, gomiti estesi, polsi flessi



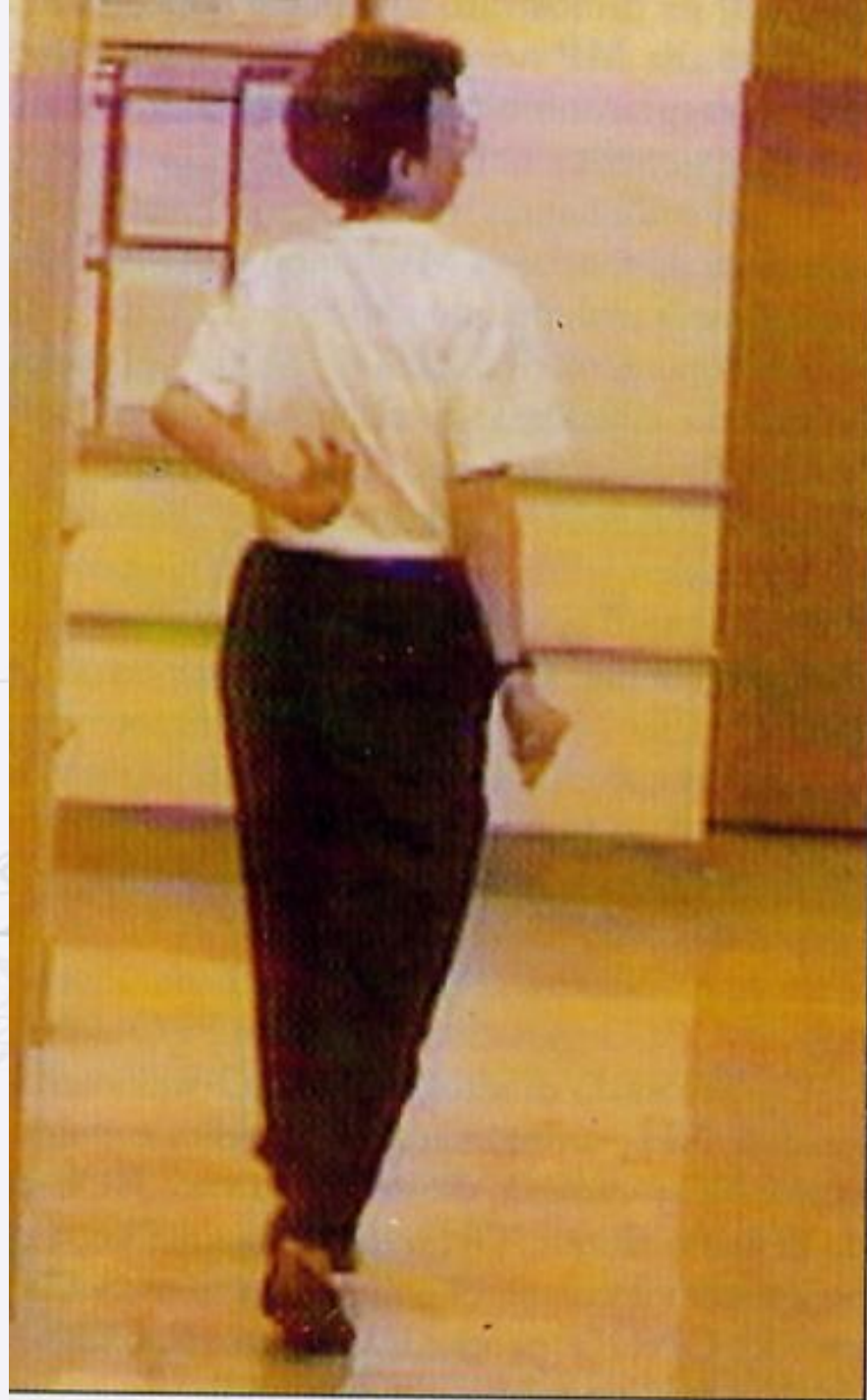


Distonia di torsione idiopatica in fase avanzata ad esordio infantile



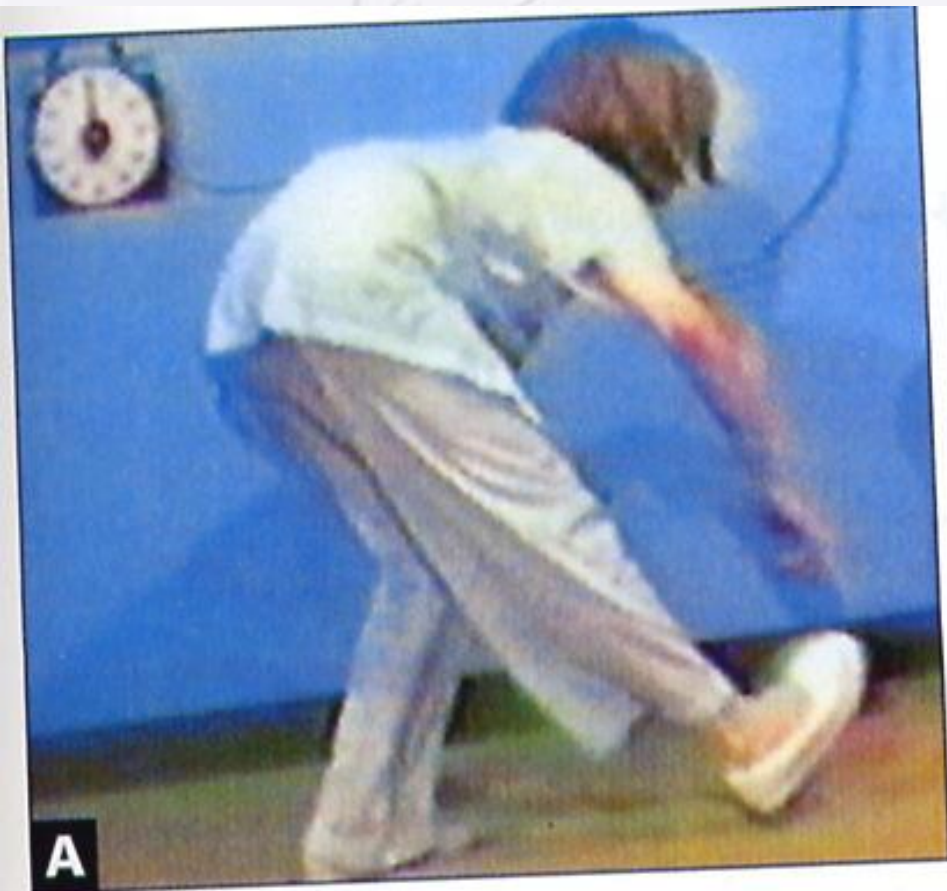
Distonia del tronco
e scoliosi







Distonia generalizzata: riduzione del fenomeno distonico con espediente sensitivo: manovre tattili e propriocettive



durante
riche
previe
contro
qual



Figura 9-22. Distonia e rigidità unilaterale dell'arto superiore destro, in un paziente con degenerazione gangliare cortico basale.
A, Il paziente ha difficoltà a muovere il braccio destro verso la direzione



desiderata.
B, Per porre o sollevare la mano destra, aprassica, dall'impugnatura di cyclette, il paziente deve guidarla con la mano sinistra.

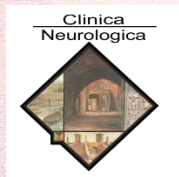
Distonia segmentale
e generalizzata

Distonia focale

levodopa/carbidopa (per la
gnosi e il trattamento RDB)

Tossina botulinica A

Anticolinergici
Baclofene
Benzodiazepine
Depletori di dopamina-
tetrabenazine o
reserpina
Tripla terapia con
depletori di dopamina,
bloccanti e dei recettori
della dopamina e
anticolinergici



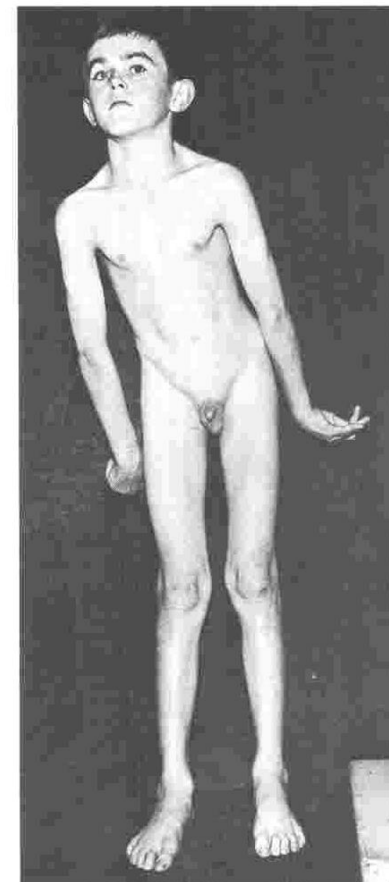
sina botulinica (se una
gione specifica è sensibile
trattamento iniettivo e le
ntrazioni di questi muscoli
no la causa principale di
abilità o di dolore)
lofene per via intratecale
amotomia
idotomia

Chirurgia periferica



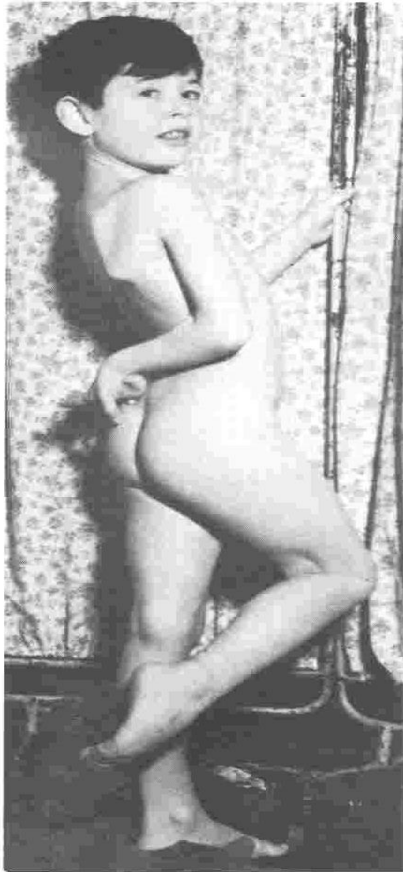
297. Torsion dystonia ▽

Powerful muscular spasms flexing the toes and feet and turning the head and opening the jaw. There were twisting movements of the neck, shoulder and pelvis, with lordosis. The disease began in childhood with clumsiness of gait and hands. For many years there were no visible spontaneous involuntary movements. No history of encephalitis.



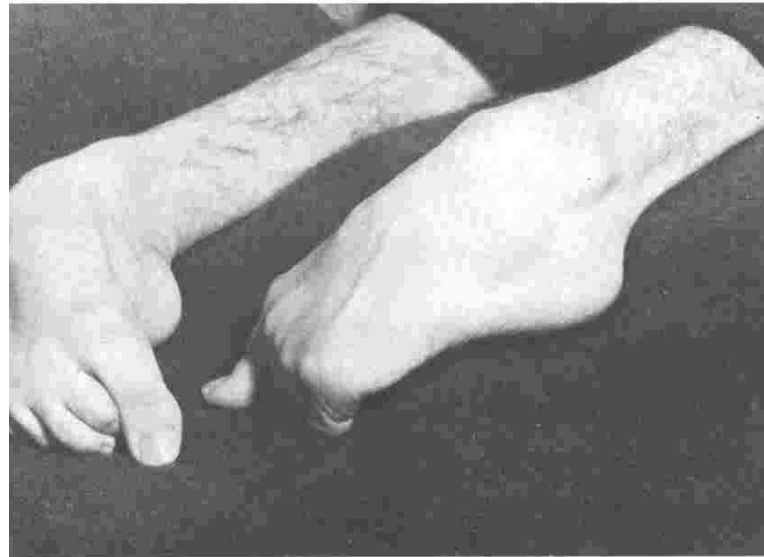
298. Torsion dystonia △

Age 10; onset of fidgety movements and clumsiness at age of 6; frequent falls, awkward gait, athetoid and choreic movements of limbs were followed by torsion movements of head and trunk. Head pulled back or to one side, trunk arching backwards or to the right. Spasms in arms; extended at the elbows rotating them internally and often bending them behind his back. Voluntary movements such as walking induced a variety of contortions. No history of encephalitis; no evidence of Wilson's disease.



299. Habit spasms △

Age 9; onset of involuntary movements of right arm and leg at 8 years. Normal intelligence, no previous illnesses, no evidence of Wilson's disease. Muscular development, strength and tone were normal. Periodic flexion of right elbow and wrist, right knee and ankle; arm would twist behind his back. Torsion dystonia considered likely but movements gradually subsided and ceased by the time he was 12 years. Further development normal and last seen when he was 20. Delinquent behaviour in his teens, unstable family background, subsequently suggested the original movements were psychologically determined.



movements of head and trunk, legs pulled back or to one side, trunk arching backwards or to the right. Spasms in arms; extended at the elbows rotating them internally and often bending them behind his back. Voluntary movements such as walking induced a variety of contortions. No history of encephalitis; no evidence of Wilson's disease.



300. Facial dyskinesia ▽

Age 50; onset of dysarthria at the age of 40 with visible abnormality of the movements of lips and tongue during speech. Then followed facial grimacing, spasmodic torticollis and twisting movements of trunk. Age 43 in (a); age 50 in (b).



300a

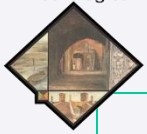
300b





I. Primary Dystonia

- **A. Sporadic**
- **B. Inherited** (all autosomal dominant)
 - *Classic (Oppenheim's) dystonia (common in the Ashkenazi Jews, DYT1 –9q34)*
 - *Childhood- and adult-onset cranial-cervical-limb dystonia (DYT6 – 8p21-22)*
 - *Adult-onset cervical and other focal dystonia (DYT7 - 1 8p)*



II. Dystonia-plus syndromes

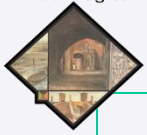
- **A. Sporadic**

- **Parkinson's disease**

- **Progressive supranuclear palsy**

- **Multiple system atrophy**

- **Cortico-basal ganglionic degeneration**



II. Dystonia-plus syndromes (2)

- B. Inherited

- 1. **Autosomal dominant**

- Dopa-responsive dystonia (DRD) (DYT5-GTP cyclohydrolase I 14q22.1)*

- Dystonia-Myoclonus (alcohol responsive, chromosome – 18)*

- 2. **Autosomal recessive**

- Tyrosine hydroxylase deficiency (chromosome – 21)*

- Biopterin deficient disease*

- Aromatic amino acid decarboxylase deficiency (dopamine-agonist responsive dystonia)*



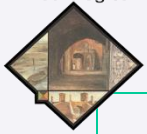
III. Heredogenerative Diseases (Typically not pure dystonia)

- A. X-linked recessive
 - *Lubag (X-linked dystonia-parkinsonism, DYT3 – Xq13), nelle Filippine*
 - *Pelizaeus-Merzbacher disease*
 - *Lesch-Nyhan syndrome X-linked*
 - *Deafness, dystonia, retardation, blindness*



III. Heredogenerative Diseases (Typically not pure dystonia)

- B. Autosomal dominant
 - *Rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP)*
 - *Juvenile Parkinsonism-Dystonia*
 - *Huntington disease (IT15 - 4p16.3)*
 - *Spinocerebellar degenerations (SCA1 – SCA8)*
 - *Dentato-rubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)*
 - *Hereditary spastic paraplegia with dystonia*
 - *Thalamo-olivary degeneration with Wernicke's encephalopathy*



III. Heredogenerative Diseases (Typically not pure dystonia)

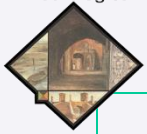
- C. Autosomal recessive
 - *Wilson disease (cu-ATPase – 13q14.3)*
 - *Neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 (NBIA 1)*

(Hallervorden-Spatz disease – 20p12.3 – p13)
 - *Hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome)*
 - *Ataxia telangiectasia*



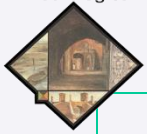
Associated with metabolic disorders

- 1. Amino Acid disorders
 - *Glutaric acidemia*
 - *Methylmalonic acidemia*
 - *Homocystinuria*
 - *Hartnup's disease*
 - *Tyrosinosis*



Associated with metabolic disorders (2)

- 2. Lipid disorders
 - *Metachromatic leukodystrophy*
 - *Ceroid lipofuscinosis*
 - *Niemann-Pick type C (dystonic lipidosis, “sea blue” histiocytosis)*
 - *Gangliosidoses GM1-, GM2-variants*
 - *Hexosaminidase A and B deficiency*



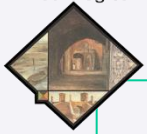
Associated with metabolic disorders (3)

- 3. Other metabolic disorders
 - *Tyrosine hydroxylase deficiency (chromosome – 21)*
 - *Biopterin deficient diseases*
 - *Triosephosphate isomerase deficiency*
 - *Aromatic amino acid decarboxylase deficiency (dopamine-agonist responsive dystonia)*
 - *Biotin-responsive basal ganglia disease*



Hereditogenenerative Diseases (Typically not pure dystonia)

- D. Unknown inheritance
 - *Neuroacanthocytosis*
 - *Rett syndrome*
 - *Intraneuronal inclusion disease*
 - *Infantile bilateral striatal necrosis*
 - *Familial basal ganglia calcifications*
 - *Hereditary spastic paraplegia with dystonia*
 - *Deletion of 18q*
 - *E. Mitochondrial*
 - *Leigh's disease*
 - *Leber's disease*



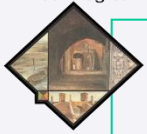
Due to a known specific cause (1)

- **Perinatal cerebral injury and kernicterus:** athetoid cerebral palsy,
delayed onset dystonia
- **Infection:**
 - Viral encephalitis,
 - Encephalitis lethargica,
 - Reye's syndrome;
 - Subacute Sclerosing Panencephalitis;

HIV infection

Jakob-Creutzfeldt disease;

- **Other:**
 - Tuberculosis,
 - Syphilis,
 - Acute infectious torticollis,



Due to a known specific cause (2)

- **Drugs:** levodopa and dopamine agonists, dopamine receptor blocking drugs, fenfluramine, anticonvulsants, flecainide, ergots, certain calcium channel blockers
 - **Toxins:** MN, CO, CS₂, cyanide, methanol, disulfiram, 3-nitropropionic acid, wasp sting
 - **Metabolic:** hypoparathyroidism
 - Paraneoplastic brainstem encephalitis,
 - Vitamin E deficiency
- **Cerebral vascular or ischemic injury**
 - **Multiple sclerosis**
 - **Central pontine myelinolysis**
 - **Brain tumor**
 - **Arteriovenous malformation**
 - **Head trauma and brain surgery (thalamotomy)**
 - **Peripheral trauma (with causalgia)**
 - **Electrical injury**



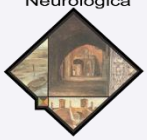
Discinesie / Distonie Oro-Mandibolari

Movimenti involontari ripetitivi, rapidi o lenti: apertura e chiusura della bocca, masticazione, leccamento delle labbra, protrusione e retrazione della lingua. Notevole l'imbarazzo quando ci si trova in pubblico.

301. Facial dyskinesia

Mother of above patient. Age 73. Progressive dysarthria and dysphagia with involuntary movement of lips, tongue and palate; 16 years' duration. Palatal myoclonus; spasms of diaphragm. Cerebration normal; limbs normal. In neither mother nor daughter was there any history of prior medication with phenothiazines.





Dystonia - Treatment

- Oral Medications
 - Levodopa (100-600 mg/d)
 - Anticholinergists
 - Baclofen (Lioresal) /intratecal
 - Benzodiazepines – e.g. Clonazepam (0.25-4 mg/d)
- Botulinium Toxin
- Surgery
 - Denervation
 - Deep Brain Stimulation (Gpi)

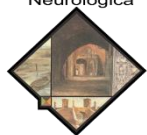


Dystonia – Surgical Treatments

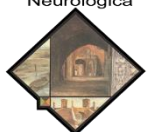
- Central Nervous System
 - **Thalamotomy/Thalamic stimulation**
 - **Pallidotomy/Pallidal stimulation**
- Peripheral
 - **Selective peripheral denervation**
 - **Myectomy**

Distonie e discinesie

Clinica
Neurologica



	Localizzazione	Causa	Terapia
Discinesia indotta da farmaci (discinesia tardiva)	Orale, faringea, raramente agli arti	Neurolettici, difenilidantoina, anticolinergici, L-Dopa, dopaminergici, timolettici triciclici	Eliminazione del farmaco scatenante; nelle discinesie precoci: anticolinergici (biperidina); Cronica: sulpiride, tetrabenazina, tiapride, clozapina, valproato
Discinesie orali senili	Orale, faringea	Idiopatica	Pimozide, tetrabenazina
Torcicollo spasmodico	Muscoli del collo	Idiopatica, lesione perinatale	Aloperidolo, lisuride, triesifenidile, biofeedback
Sindrome di Meige	Orale, mandibolare e muscoli oculari	Idiopatica, nella sindrome di Parkinson	Tetrabenazina, triesifenidile, lisuride, baclofen, litio
Blefarospasmo	Chiusura coatta degli occhi	Idiopatica, talora psicogena	Iniezione locale della tossina botulinica, clonazepam, triesifenidile
Emiballismo	Braccio (e gamba) unilaterale	Infarto, emorragia (subtalamo)	Tetrabenazina, aloperidolo, progabide
Atetosi	Mani e piedi, uni- o bilaterale	Lesione cerebrale perinatale, infarto cerebrale (striato), familiare, morbo di Wilson	Tetrabenazina, aloperidolo



	Localizzazione	Causa	Terapia
Coreoatetosi parossistica	Braccia, gambe; spesso scatenata dall'alcol	Familiare, raramente sporadica	Carbomazepina, difenilidantoina
Corea	Orale, arti	Ereditaria (Huntington) infezione da streptococchi (Sydenham), gravidanza	Aloperidolo, tetrabenazina, clorpromazina, sulpiride, penicillina nella corea di Sydenham, benzodiazepina nella corea gravidica
Distonia da torsione	Tronco e estremità	Idiopatica, lesioni cerebrali perinatali morbo di Wilson encefaliti	Triesifenidile, tetrabenazina, L-Dopa, biofeedback
Morbo di Wilson	Estremità faccia	Disturbo del metabolismo del rame, ereditaria	D-penicillamina, solfato di zinco, dimercapolo
Sindrome di Gilles de la Tourette	Generalizzata coprolalia	Idiopatica	Pimozide, aloperidolo, clonidina



DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

- Malattia familiare autosomica recessiva,
-**mutazione genica nel cromosoma 13**,
-mancata sintesi di **ceruloplasmina**, proteina plasmatica che trattiene e veicola il rame (Cu) di origine esogena, alimentare.
- Accumulo di Cu nel fegato e nel cervello, da aumentato assorbimento intestinale o diminuito metabolismo della **ceruloplasmina** (una globulina contenente Cu).
- **Diminuzione di ceruloplasmina nel sangue**,
- **Ipercupremia libera**, *non legata alla ceruloplasmina*
- **Ipercupruria**



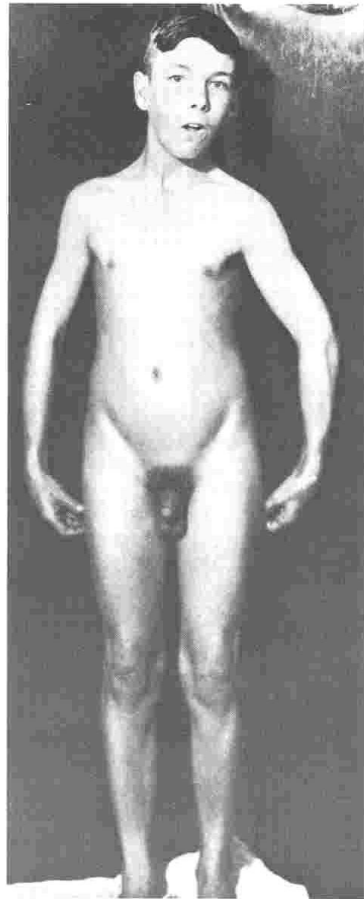
DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

- Anatomia-patologica:

- **Fegato:** cirrosi
- **Reni:** insufficienza renale cronica
- **Cute:** melanodermia (in fase avanzata)
- **Cervello:** edema, poi stato spongioso fino a formazioni cistiche, con iperplasia gliare, astrociti giganti:
 - prevalgono nel **putamen**, ma sono presenti anche nel rimanente **corpo striato** (pallidus, caudatus), nonché nel **nucleo dentato** del cervelletto.

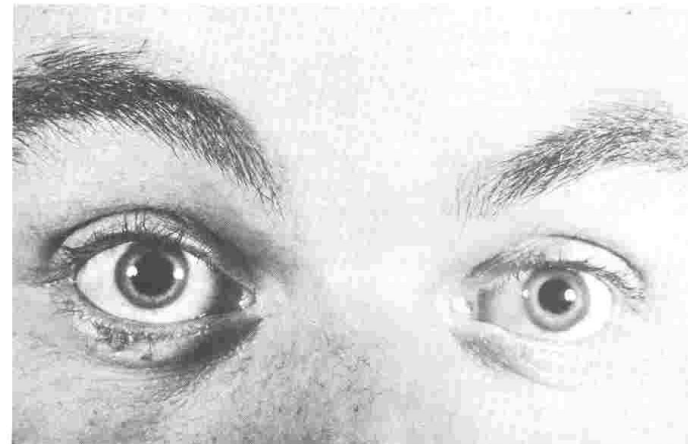


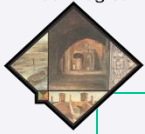
Wilson's Disease



302. Wilson's disease

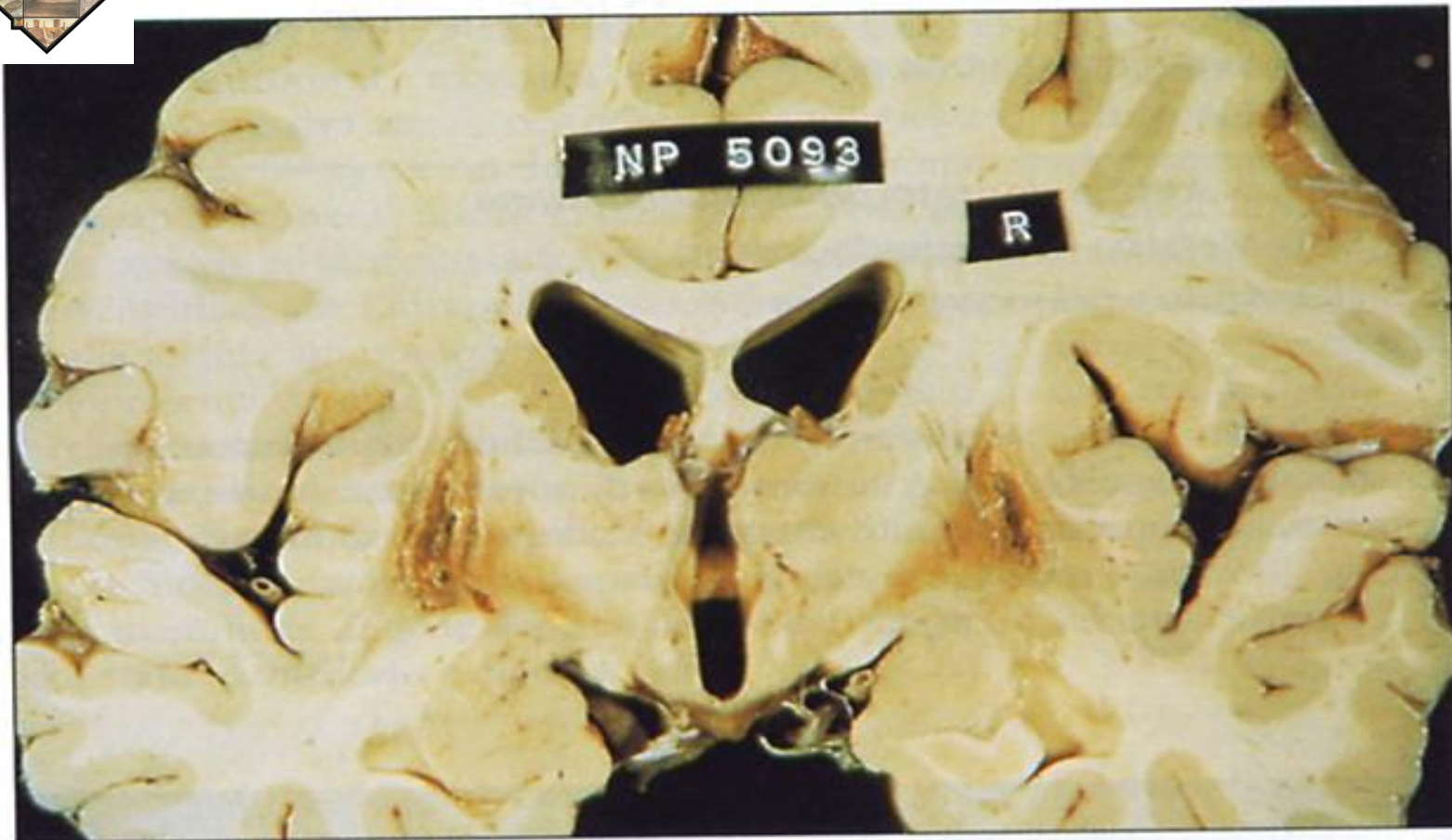
Age 14; negative family history. Jaundice at 7 years; clumsiness and falling from the age of 10; difficulty in writing, could not close his mouth. Characteristic grinning expression with tight mouth and bared teeth. Well marked Kayser-Fleischer ring in each eye. Episodes of tremor and agitation; flexor spasms of left arm and left leg. Powerful generalized tetanic muscle spasms with opisthotonos in final stage of illness. Speaking and swallowing impossible. Aminoaciduria, large amounts of copper in the urine, increased by the administration of B.A.L. At autopsy hepatic cirrhosis and excessive amounts of copper in brain and liver tissue.





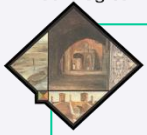
DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

- Distonia,
- Coreo-atetosi,
- Tremore e dismetria,
- Disfagia,
- Rigidità,
- Turbe cognitivo/comportamentali



Wilson

Figura 2-22. Cervello di un uomo di 35 anni affetto da malattia di Wilson che mostra una grave, bilaterale, degenerazione cistica del putamen. La malattia viene definita *degenerazione epato-lenticolare* in relazione alla associazione di disfunzione epatica e cerebrale. Il gene responsabile della malattia di Wilson è localizzato nel cromosoma 13 e codifica per una ATPasi di trasporto del rame. La patologia può essere trattata con agenti chelanti del rame quali la penicillamina.



MORBO DI WILSON

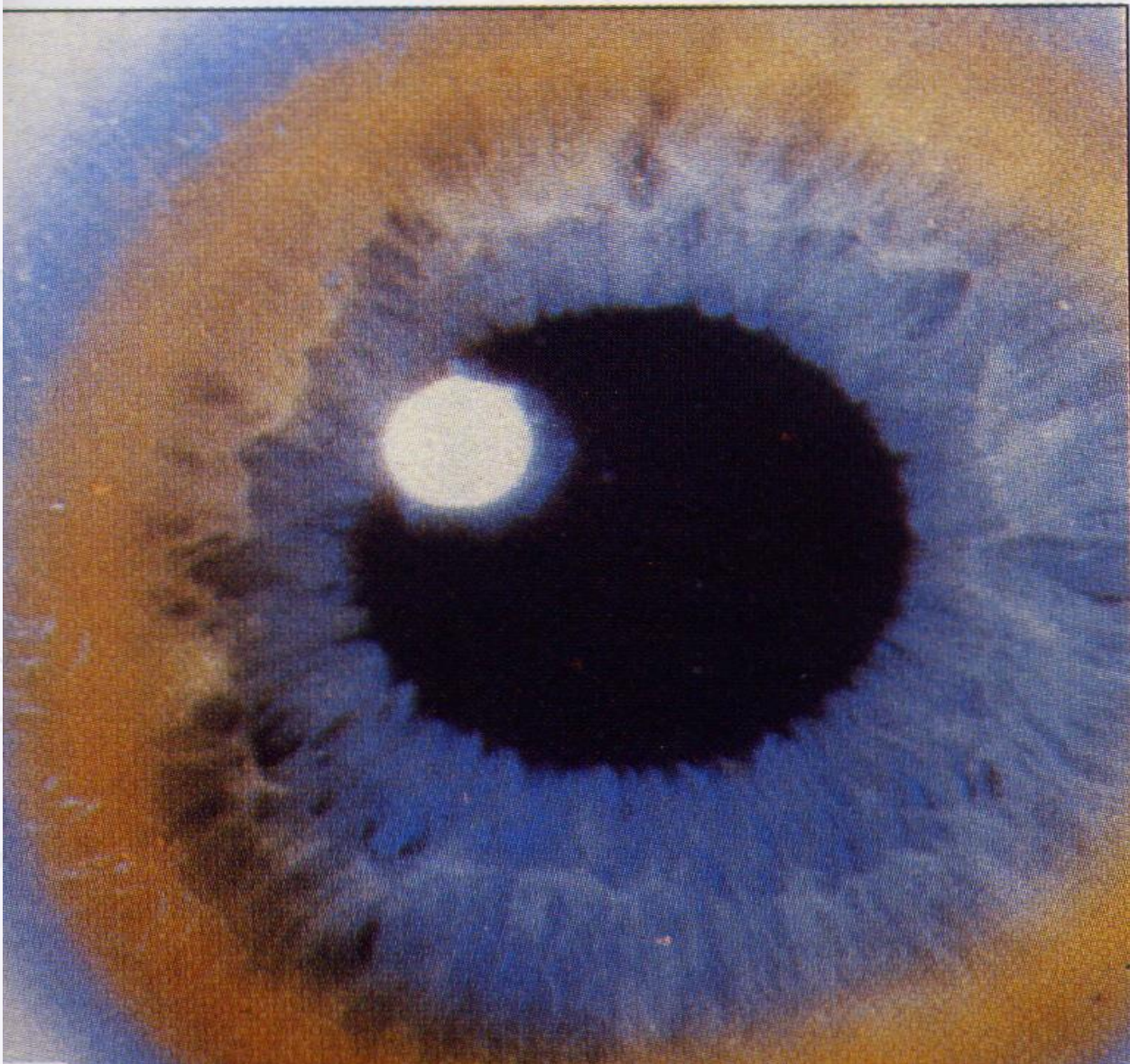
- Esordio con crampi muscolari dolorosi, movimenti coreici ampi e disordinati, rigidità muscolare, atteggiamenti abnormi e stereotipati (“**pose ginniche**”), spasmi di torsione accessuali, sorriso coatto, disartria fino all’anartria.
- Caratteristico l’**anello peri-corneale di Kayser-Fleischer**, di colorito brunastro, dovuto a deposito di Cu.
- Talora **pseudocataratta «a fiore di girasole»**.
- A volte pigmentazione cutanea brunastro grigia
- A prevalenza rigida (tipo Wilson) o ipercinetica (tipo Strümpell) o tipo Parkinson, o tipo spasmo di torsione.
- Diagnosi differenziale (con m. Parkinson, spasmo di torsione, atetosi doppia) di solito facile in presenza di sintomi epatici e/o oculari.



Morbo di Wilson

Anello di Keiser-Fleischer

21. Anello di Kaiser-Fleischer. La malattia di Wilson è un difetto del metabolismo del rame ad ereditarietà autosomica recessiva che si manifesta con compromissione della funzionalità epatica, disturbi psichiatrici o della personalità, o segni neurologici che includono distonia, rigidità e tremore. I livelli della ceruloplasmina serica e urinaria ed epatica sono elevati, ed il valore del rame epatico è basso. L'anomalia caratteristica è rappresentata dalla presenza in periferia degli occhi dell'anello marrone-oro in contrasto con l'iride blu-verde [13].



Deposito di rame a carico dell'area periferica della membrana di Desmedt (anello di Kayser- Fleischer in Malattia di Wilson.

Morbo
di Wilson:



a



b



c

EVOLUZIONE DEGLI ASPETTI EXTRAPIRAMIDALI IN UN CASO DI M WILSON.

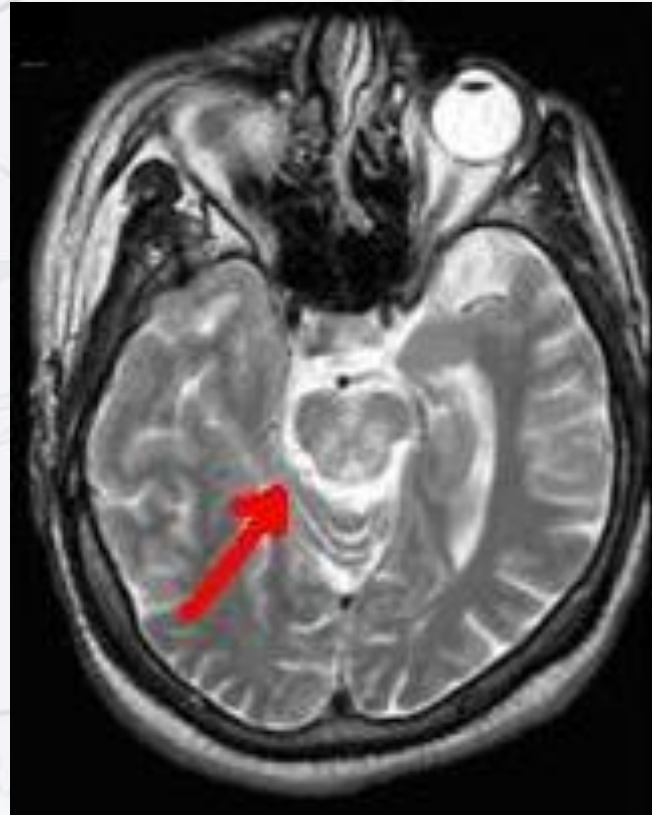
a nei primi mesi di malattia

b dopo un anno

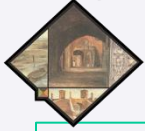
c dopo due anni, nella fase preterminale.



Malattia di Wilson



- a livello mesencefalico le alterazioni degenerative configurano un aspetto detto “*testa di panda gigante*”.



MORBO DI WILSON

- La **cirrosi epatica** presenta aspetto multi-lobulare senza caratteristiche particolari; può associarsi con splenomegalia.
- Può decorrere senza sintomi, o manifestarsi dapprima con ittero, poi coi sintomi propri della cirrosi (ascite, caput Medusae, ematemesi da varici esofagee, ecc.).
- **TERAPIA** : Risultati discreti, talora solo transitori, con i farmaci chelanti che fissano il rame e ne impediscono l'accumulo nei tessuti: B A L, **penicillamina**.
Sali di zinco: riducono l'assorbimento del Rame a livello gastroenterico
- **Trapianto di fegato**. Trattamento di elezione nelle forme aggressive, poco reattive alle terapie mediche.



TIC

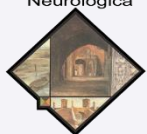
DEFINIZIONE:

I **TICS**: movimenti involontari, stereotipati, improvvisi, rapidi (ma talora anche lenti), ricorrenti, che possono essere controllati mediante la volontà solo per breve tempo.

I **tics motori** colpiscono più frequentemente il viso (*occhi, sopracciglia, naso*) e la parte prossimale degli arti superiori, ma possono qualunque distretto corporeo.

Possono manifestarsi anche come un'assenza di movimento (**tics negativi**), che produce la postura statica di una parte del corpo.

I **tic vocali** producono suoni, che consistono generalmente in *raschiamenti di gola, mugugni, rumori gutturali (verso del piccione)* o anche *urli e vocalizzazioni improvvise*.



TIC MOTORI SEMPLICI

Clonici: - Brevi (di solito < 100 msec), a scatti

" Esempi: lampeggianti, spasmi nasali, scatti della testa

Distonici: - Sostenuti (di solito > 300 msec), torsioni o posture con movimenti tipo stretta o spremitura

" Esempi: blefarospasmo, movimenti oculogiri, bruxismo, apertura della bocca, torcicollo, rotazione della spalla.

Tonici: - Sostenuti (di solito > 500 msec), contrazioni isometriche

"Esempi: tensione e torsioni addominale o degli arti



Tics Motori Complessi

- Movimenti coordinati, sequenziali che possono sembrare normali atti motori o gesti, ma sono inappropriatamente intensi e non calibrati; possono essere ripetitivi. (stereotipati)
- **1. Apparentemente non propositivi:**
 - Esempi: agitare il capo, piegare il tronco,...
- **2. Apparentemente propositivi:** può essere difficile differenziare dalle compulsioni
 - Esempi: toccare, lanciare, colpire, saltare, dare una pedata, coproprassia, ecoproprassia



Altri tics

- **Tics fonici semplici:** singoli, suoni e rumori privi di significato,
- Esempi: **schiarirsi la gola, grugnire, annusare, strillare, tossire, abbaiare, urlare, fischiare, soffiare, succhiare**
- **Tics fonici complessi:** linguisticamente espressioni significative e verbalizzazioni
- Esempi: **coprolalia, ecolalia, palilalia**
- **Tics compulsivi:** movimenti o suoni che compaiono in risposta a spinta interna o sensazione o impulso



TICS: CHARACTERISTICS

- **Premonitory feelings or sensations**
- **Increase during relaxation after stress**
- **Temporary suppressibility**
- **Decrease with distraction and concentration**
- **Suggestibility**
- **Waxing and waning, transient remission**
- **Increase with stress**
- **Persist during sleep**



TICS: CAARATTERISTICHE

Sensazioni o sentimenti premonitori,
Aumentano durante il relax dopo lo stress,
Sopprimibilità temporanea,
Diminuiscono con distrazione e

concentrazione

Suggestionabilità

Crescenti e calanti, remissione transitoria,
Aumentano durante lo stress

Persistono durante il sonno



Tics

- **TICS FISIOLÓGICI: Manierismo**
- **TICS PATOLÓGICI**
- **Primari**
- **Sporadici**
 - **1. Tics Transitori motori o fonici (<1 year)**
 - **2. Tics Cronici motori o fonici (>1 year)**
 - **3. Esordio in età adulta (tics ricorrenti)**
 - **4. Sindrome di Gilles De La Tourette**



Tics disorders

- Ereditati
 - **Tourette's syndrome** (*hereditary disease*)
 - **Primary dystonia**
 - **Huntington's disease**
 - **Neuroacanthocytosis**



Criteria diagnostici per le sindromi ticcose

SINDROME TICCOSA TRANSITORIA:

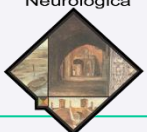
Presenza di tic gestuali e/o vocali multipli.

I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due settimane e per non più di dodici mesi consecutivi.

L'anamnesi non indica la presenza di tic cronici (gestuali o vocali), né di una sindrome di Gilles de la Tourette.

Esordio prima dei 21 anni di età.

Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazione da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.



Criteria diagnostici per le sindromi ticcose

- **SINDROME TICCOSA CRONICA:**

Presenza di tic gestuali o vocali (ma non di entrambi) che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa.

I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per un periodo superiore a un anno.

Esordio prima dei 21 anni di età.

Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.



SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE



- Presenza di tic gestuali multipli e di uno o vocali, che si sono resi manifesti nel corso di una malattia morbosa, non necessariamente in modo concomitante.
- Compaiono molte volte al giorno (generalmente in modo accessuale), quasi tutti i giorni o in modo intermittente per un periodo superiore a un anno.
- La topografia, il numero, la frequenza, la complessità e la gravità dei tic varia col tempo.
- Esordio prima dei 21 anni di età.
- Valutazioni da parte di esaminatore affidabile anche mediante registrazione (videocamera, etc.).
- **Associazione tra tic involontari e disturbi psichiatrici o del comportamento quali: disturbo ossessivo-compulsivo, crisi di panico e d'ansia, iperattività con disturbi dell'attenzione, disturbi del sonno e dell'apprendimento.**



Tourettismo Secondario

- **Infezioni:** encefaliti, Creutzfeldt-Jakob disease, Sydenham's chorea,
- **Farmaci:** stimolanti, L-dopa, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, antipsicotici.
- **Tossine:** monossido di carbonio
- **Disordini in Età Evolutiva:** encefalopatia statica, sindromi da ritardo mentale, anomalie cromosomiche.
- **Altre cause:** trauma cranico, stroke, sindromi neurocutanee, schizofrenia, neuroacantocitosi, disordini degenerativi



PANDAS

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections

- **Sindrome pediatrica: rapida insorgenza di disturbi ossessivo-compulsivi (DOC) e/o tic correlata con infezioni da streptococco β -emolitico di gruppo A.**
- **Iniziale reazione autoimmune scatenata dalla presenza del batterio, con produzione di anticorpi che, interferendo con i neuroni dei gangli della base, siano responsabili del quadro clinico.**



Discinesie oro-bucco-linguali

HEPATOLENTICULAR DEGENERATION 223



301. Facial dyskinesia

Mother of above patient. Age 73. Progressive dysarthria and dysphagia with involuntary movement of lips, tongue and palate; 16 years' duration. Palatal myoclonus; spasms of diaphragm. Cerebration normal; limbs normal. In neither mother nor daughter was there any history of prior medication with phenothiazines.



B

- a. Discinesia tardiva oro-bucco-linguale
- b. Discinesie buccali e chiusura delle palpebre



Movement Disorders Induced by Dopamine Blocking Agents

I. Acute

Acute Dystonia

Acute Akathisia

Drug Induced Parkinsonism

II. Chronic

Common: Tardive Dyskinesia

Tardive Dystonia

Tardive Akathisia

Perioral tremor (rabbit syndrome)

Uncommon: Tardive Myoclonus

Tardive Tics

Tardive Tremor

III. Miscellaneous

Neuroleptic Malignant Syndrome



Psychogenic Movement Disorders

- Clinical features incongruous with «organic» movement disorders
- Sudden onset
- Variability
- Evidence of underlying psychopathology
- Improvement with distraction or placebo
- Presence of incongruous sensory loss or false weakness



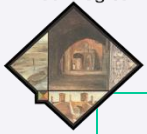
Movimenti involontari anormali

- MIOCLONIE:

Contrazioni muscolari involontarie, rapide e brevi, durano frazioni di secondo, con effetto motorio vario: non producono spostamento, se interessano soltanto un piccolo muscolo di un grosso segmento corporeo, viceversa, se interessano un piccolo muscolo di un piccolo segmento oppure un grosso muscolo, producono movimenti bruschi = Scossa Mioclonica.

Fisiopatologia: mioclonia espressione di scarica sincrona di un gruppo di motoneuroni periferici, può dipendere da una **disfunzione dei sistemi di moto** situati tra la corteccia motoria e i motoneuroni stessi:

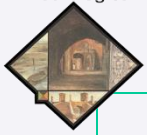
la presenza di mioclonie quindi ha scarso valore localizzatorio.



Mioclono

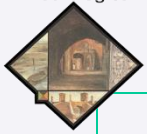
Fenomeno Elettrofisiologico

- **Myoclono Positivo**
 - contraction of a group of muscles
 - lasting < 300 msec
- **Myoclono Negativo (asterixis)**
 - sudden relaxation of a group of muscles



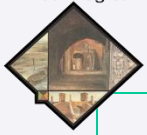
Body Parts Involved

- Focal
- Segmental
- Multi-focal
 - **multiple areas body affected at different times**
- Generalized



Origine Anatomica della scarica Elettrica

- Myoclonus Corticalis
 - *Mioclono Epilettico*
- Myoclonus Subcorticale
- Myoclonus Spinale o Segmentale
- Myoclonus Periferico
 - *eg. Spasm emifacciale*



Causes

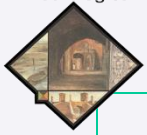
- Physiologic myoclonus
- Essential myoclonus
- Epileptic myoclonus
- Symptomatic myoclonus



Posthypoxic myoclonus

- **Cardiopulmonary arrest (Lance-Adams)**
 - **Conscious multifocal action myoclonus**
 - **Cerebellar ataxia, cognition**
 - **Later, improved gait & cognition**
 - **(+) myoclonus**
 - **(-) myoclonus falls**

Lance JW, Adams RD. The Syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. Brain 1963;86:111-136.



Spinal Myoclonus

- **Rhythmic**
 - **Spontaneous, persistent rhythmic movements**
 - **Usually unaffected by sleep**
- **Propriospinal**
 - **Symmetric flexion of neck, trunks, hips, knees**
 - **Spontaneous or stimulus-induced**



MIOCLONIE:

Spesso le mioclonie rapide causano oscillazioni regolari del segmento interessato, e semeiologicamente assomigliano ad un tremore.

Però, effettuando una registrazione EMG dei muscoli agonisti ed antagonisti, si osserva che nel caso di mioclonie ritmiche vengono registrate contrazioni simultanee di tutti i muscoli ad azione opposta, nel caso dei tremori è rispettata la alternanza delle contrazioni tra muscoli agonisti ed antagonisti.



Eziologia delle sindromi miocloniche

SINDROMI MIOCLONICHE ESSENZIALI

- **Mioclono notturno di Simmonds (spesso associato a Restless Legs' Syndrome).**
- **Mioclono essenziale familiare benigno (autosomico dominante).**
- **Malattia dei sussulti “sursauts”:** iperecpiessia, forma di malattia dei sussulti (startle syndrome).

SINDROMI MIOCLONICHE “Corticali” NELLE EPILESSIE

- **Epilessie miocloniche idiopatiche**
- **Epilessie miocloniche progressive**
- **Epilessie parziali continue**



EZILOGIA DEL MIOCLONO

- **Fisiologico**

- movimenti ipnici

- **Essenziale**

- Ereditario, in assenza di altre anomalie neurologiche

- **Ereditario**

- Facente parte di una sindrome epilettica generalizzata idiopatica (epilessia mioclonica giovanile)
- Facente parte di altre epilessie miocloniche spasmi infantili sindrome di Lennox-Gastaut
- Facente parte di un'encefalopatia mioclonica progressiva malattie da accumulo
 - di lipidi (es. m. Gaucher)
 - di pigmenti lipidici (es. m. Batten)
 - di mucopolisaccaridi (es. m. dei corpi di Lafora)
 - associato a degenerazioni spino-cerebellari

- **Metabolico** (es. uremia, insufficienza epatica)

- **Farmacoindotto** (es. amitriptilina)

- **Infettivo** (es: PESS, CJD)

- **Degenerativo** (es. M. Alzheimer)

- **Post-anossico** (es. dopo arresto cardiaco)

- **Segmentale**

- Palatino
- Spinale
- Corticale
- riflesso mioclonico corticale
- epilessia parziale continua di Kojevnikov



Eziologia delle sindromi miocloniche

SINDROMI MIOCLONICHE SECONDARIE

- Mioclono d'azione, associato a patologie cerebellari
- Mioclono nelle encefalopatie acute.
- Encefaliti (soprattutto erpetiche...)
- Encefalopatie metaboliche e tossiche
- Mioclono nella malattia focale cerebrovascolare (aree parieto-temporo-occipitali), spesso associate a turbe della vigilanza/coscienza.
- Mioclono nelle encefalopatie croniche
- Maletta di Creutzfeldt-Jakob e altre malattie da prioni
- Panencefalite Sclerosante Subacuta
- Demenze Alzheimer o *Alzheimer-type*



Eziologia delle sindromi miocloniche

- **Mioclono del velo** (talora del faringe, del laringe, ecc.): lesione olivo-dentato-rubrica a varia eziologia
- **Atassia-Mioclono-Opsoclono**: atassia cerebellare, mioclonie agli arti, movimenti oculari caotici
- **Infantili primari o secondari** (neuroblastomi, simpaticoblastomi paravertebrali toraco-addominali)
- **Singhiozzo**: Vie vagali-centri bulbari-frenico
- **Patologie viscerali “ipereccitanti”**
- **Patologie metaboliche “disinibenti”**
- **Patologie bulbari**
- **Ignote: “singhiozzo diabolico”**
- **Mioclono spinale**

**Mioclonie**

[Modificato da: Marsden C.D., Fahn S. (1987) Movement disorders. Butterworth, London]

1. **Mioclonie psicogene**
 Mioclonie in fase di addormentamento/risveglio
 Mioclonie da spavento
 Mioclonie dopo lavoro muscolare
 Singhiozzo
2. **Mioclonie essenziali**
 Mioclonie familiari
 Mioclonie benigne
 Mioclonie notturne
 Iperecplasia
3. **Mioclonie epilettiche**
 Attacchi neonatali, attacchi spasmi infantili
 Attacchi mioclonico-astatici
 Picnolessia
 Piccolo male mioclonico
 Epilessia parziale continua
 Epilessia riflessa (fotosensibile)
 Mioclonie mattutine idiopatiche nell'epilessia mioclonica progressiva
4. **Mioclonie in corso di malattie sistemiche e neurologiche**
 Lipidosi (Tay-Sachs e altre)
 Leucodistrofie
 Sclerosi tuberale
 Atrofie sistemiche (Friedreich, Pierre Marie)
 Paralisi progressive
 Morbo di Whipple
 Malattie extrapiramidali (corea, distonia da torsione Steele-Richardson-Olszewski, morbo di Wilson)
 Malaria
5. **Mioclonie sintomatiche**
 - a) **Nelle malattie d'accumulo**
 Epilessia mioclonica progressiva (con inclusi di Lafora)
 Ceroido-lipofuscinosi
 Sialidosi
 - b) **Degenerative (ereditarie)**
 Dissinergia cerebellare mioclonica (Ramsay-Hunt)
 Epilessia mioclonica progressiva (Unverricht-Lundborg)
 - c) **Virali**
 Encefalite (letargica, herpes simplex)
 Panencefalite subacuta
 Sindrome di Creutzfeldt-Jakob (slow virus)
 - d) **Paraneoplastiche**
 Sindrome mioclonica con opsoclono (neuroblastomi, carcinoma bronchiale)
 - e) **Metaboliche**
 Epatopatie
 Nefropatie (dialisi?)
 Iponatremia
 Ipoglicemia
 Iperglicemia senza acidosi
 - f) **Tossiche**
 Farmaci (L-dopa, bromocriptina, timoletici, triciclici, INI, difenilidantoina, diclofenac, piperazina, prostaglandine)
 Farmaci convulsivanti (stricnina, bimegride, pentetrazolo)
 Intossicazioni (bromuro di metile, piombo, mercurio)
 - g) **Lesione cerebrale diffusa o focale**
 Ipossia
 Trauma
 Colpo di caldo
 Elettroshock
 Malattia dei cassoni
 Tumore (angioma)
 Talamotomia

Terapia delle forme miocloniche

Clinica
Neurologica

1. Mioclonie psicogene

Mioclonie in fase di addormentamento/risveglio
 Mioclonie da spavento
 Mioclonie da lavoro muscolare
 Singhiozzo

2. Mioclonie essenziali

Familiare o sporadico
 (5°-20° anno di vita)
 Mioclonie notturne (disturbi del sonno)
 Iperreflessia

3. Mioclonie epilettiche

Epilessie neonatali e giovanili
 Epilessia parziale continua
 Epilessia riflessa (fotosensibile)
 Epilessia mioclonica progressiva
 Unverricht-Lundborg)

4. Mioclonie riflesse reticolari

Dissinergia cerebellare mioclonica
 (Ramsay-Hunt)
 Mioclonie riflesse post-anossiche
 (Lance-Adams)
 Mioclonie metaboliche
 (uremia, epatopatia)
 Encefalopatie tossiche
 (amipramina, mercurio, bismuto)

5. Mioclonie sintomatiche

Sindrome mioclonica con opsoclonocloroformia
 (parainfettiva o paraneoplastica)
 Mioclonie da lesioni focali
 (negli infarti del tronco encefalico)
 Mioclonie spinali
 (nelle mieliti, tumori midollari)

Terapia

Non necessaria

Metoclopramide, carbamazepina
clorpromazina

Clonazepam, baclofen, valproato

Valproato, clonazepam
Diazepam, fenobarbital, piracetamACTH, clonazepam, valproato,
difenilidantoina, carbamazepina

Clonazepam, fenobarbital

Clonazepam, valproato

Clonazepam, valproato

Clonazepam

Clonazepam

ACTH, clonazepam, fenobarbital,
propranololo

Clonazepam, carbamazepina,

Clonazepam, tetrabenazina



NECESSITÀ DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

- Farmaci
- Riabilitazione motoria
- Riabilitazione cognitiva
- Supporto psicologico
- Supporto socio-sanitario territoriale

RICERCA!!!