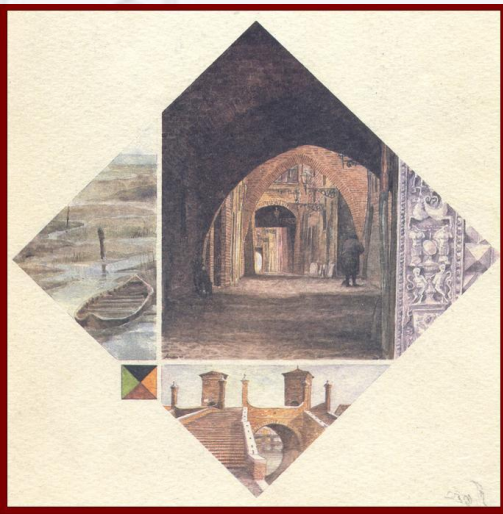


DISORDINI DEL MOVIMENTO IPERCINESIE

- Prof. ENRICO GRANIERI
- Direttore della Clinica Neurologica
- Università di Ferrara



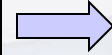
Accademia delle Scienze e delle Lettere,
Oslo, Norvegia



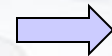
FISIOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

5 GRANDI NUCLEI SOTTOCORTICALI: porzione ventro-mediale degli emisferi cerebrali (**sistema extrapiramidale**)

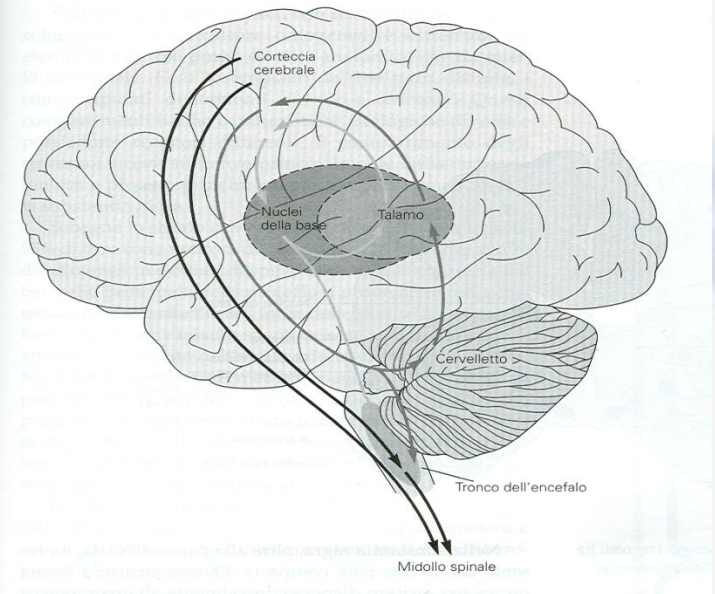
- nucleo caudato
- putamen
- globo pallidus
- nucleo subtalamico
- substantia nigra
- nucleo peduncolopontino (PPN) ??



Derivazione telencefalica:
neostriato



diencefalo

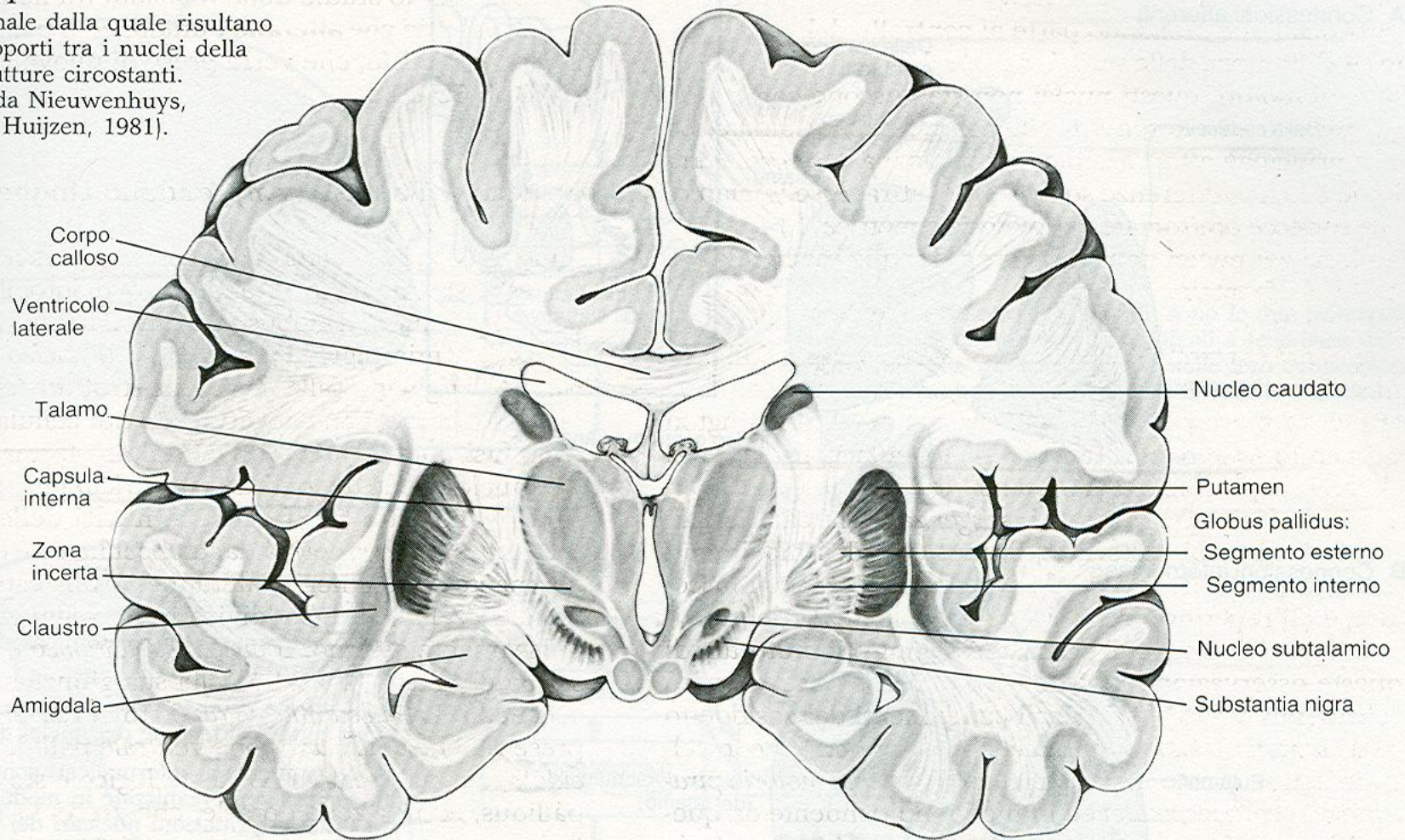


FISIOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

FIGURA 42-1

Sezione coronale dalla quale risultano evidenti i rapporti tra i nuclei della base e le strutture circostanti.

[Modificata, da Nieuwenhuys, Voogd e van Huijzen, 1981].



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.

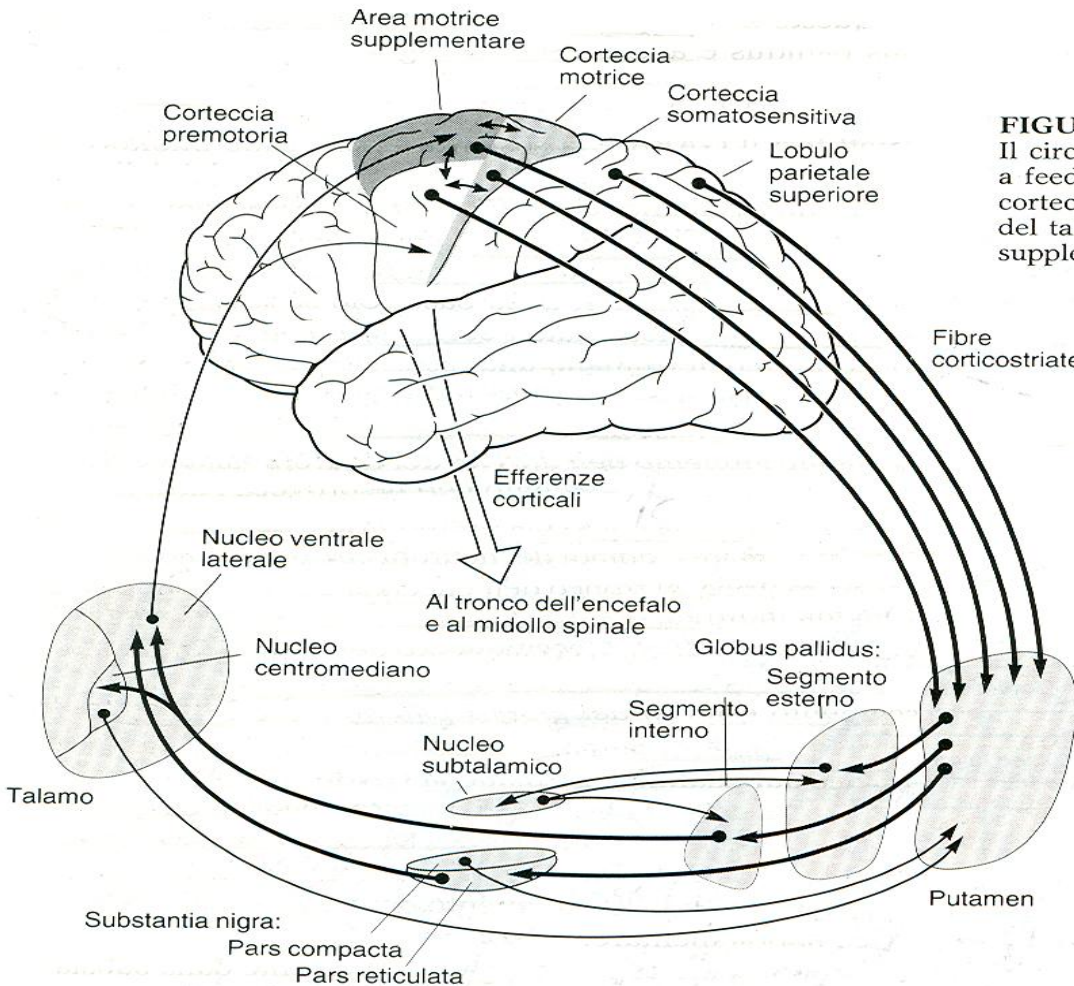


FIGURA 42-4

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

Sistema della via diretta e indiretta:

Via diretta:
facilitatrice

Via indiretta:
inibitrice.

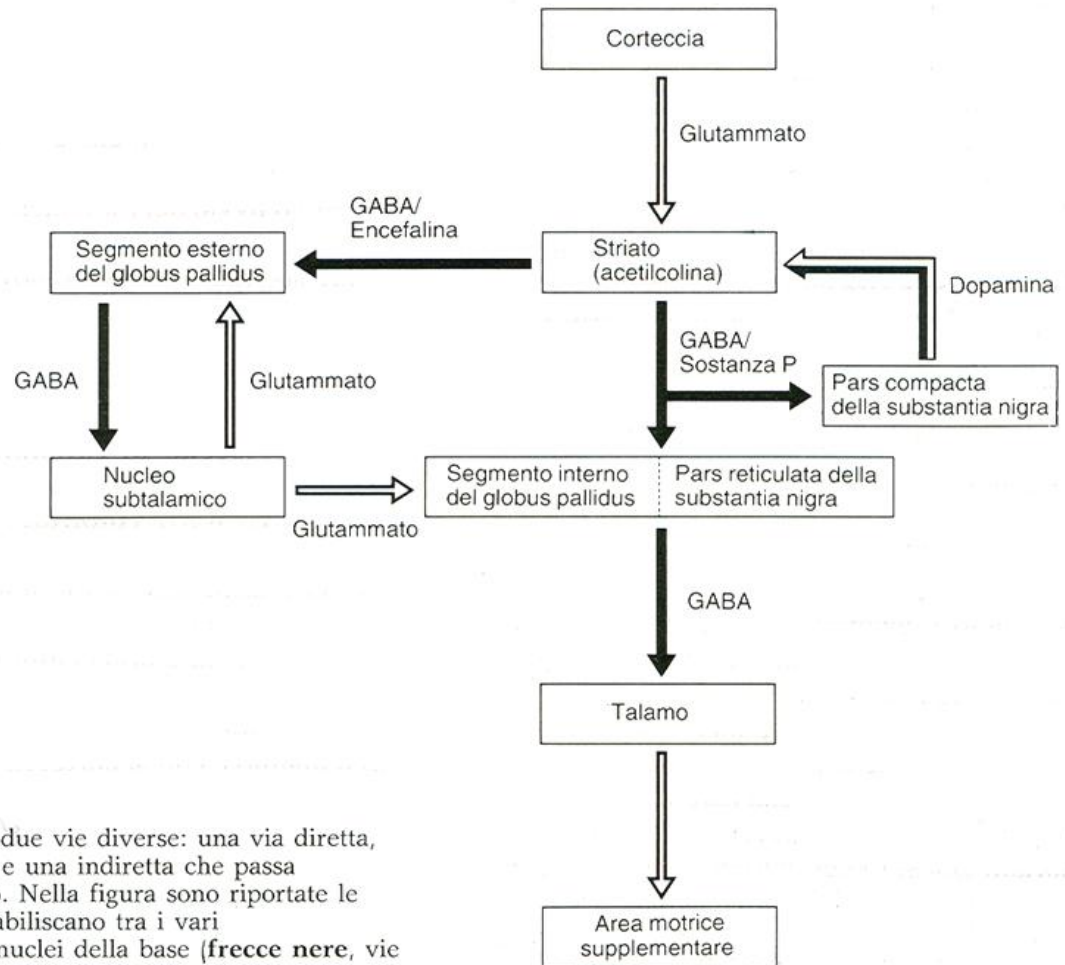


FIGURA 42-5

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

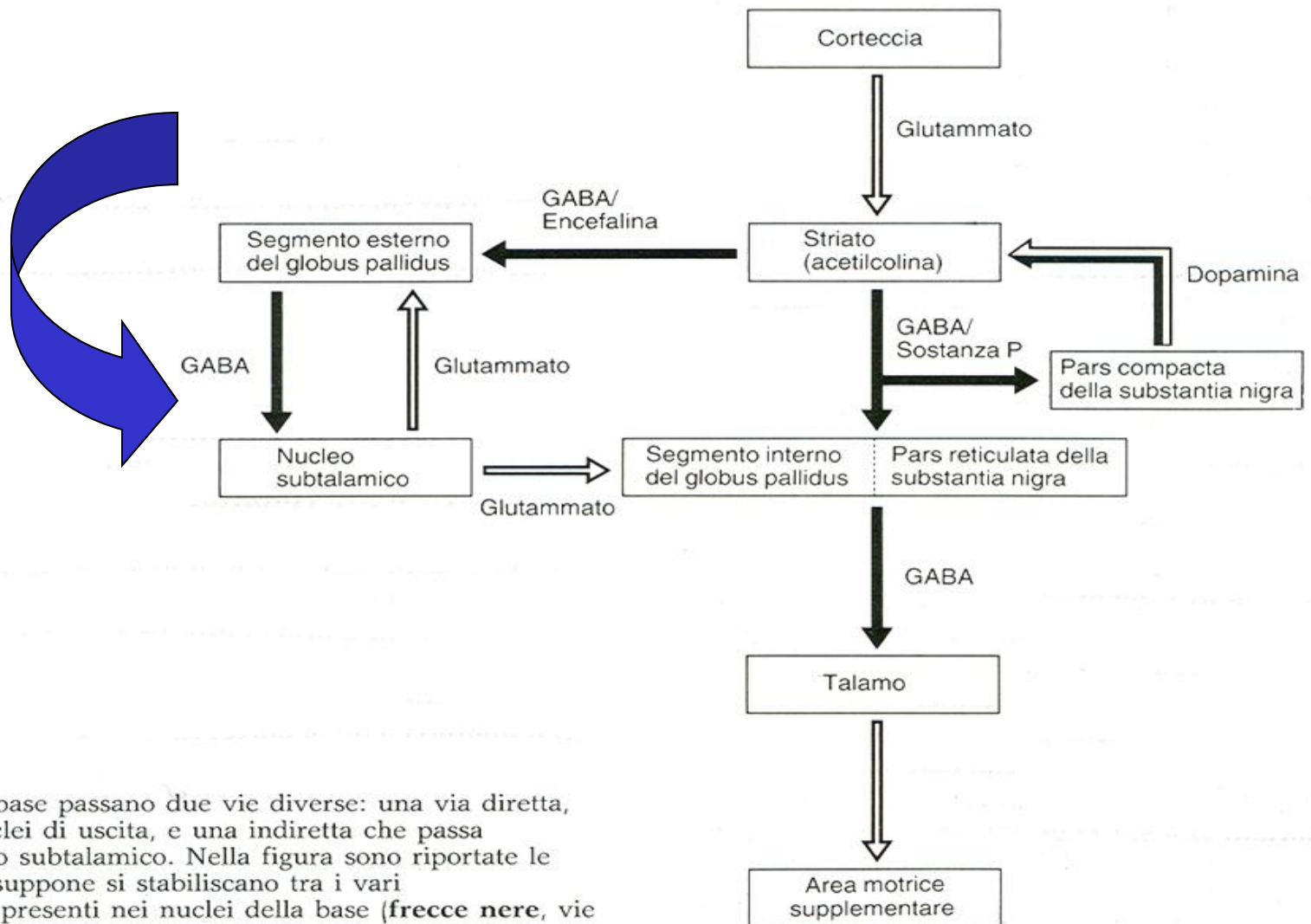


FIGURA 42-5

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.

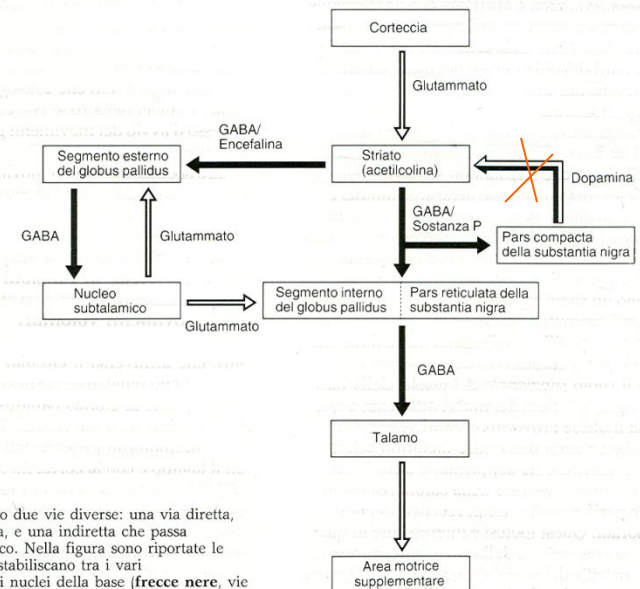


FIGURA 42-5
Per i nuclei della base passano due vie diverse: una via diretta, dallo striato ai nuclei di uscita, e una indiretta che passa attraverso il nucleo subtalamico. Nella figura sono riportate le interazioni che si suppone si stabiliscano tra i vari neurotrasmettitori presenti nei nuclei della 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
- Tics
- Ballismus
- Dystonia
- Myoclonus
- Stereotypies

IPERCINESIE O MOVIMENTI INVOLONTARI PATOLOGICI

- Contrazioni non volontarie parcellari o complete, di muscoli o gruppi muscolari (mm.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 la postura, con l'attività volontaria e l'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,...)**

IPERCINESIE “extrapiramidali”

- TREMORI
- MOVIMENTI COREICI
- MOVIMENTI BALLICI
- MOVIMENTI ATETOSICI
- DISTONIE
- DISCINESIE
- TICS
- *MIOCLONIE*

MOVIMENTI

INVOLONTARI ANORMALI

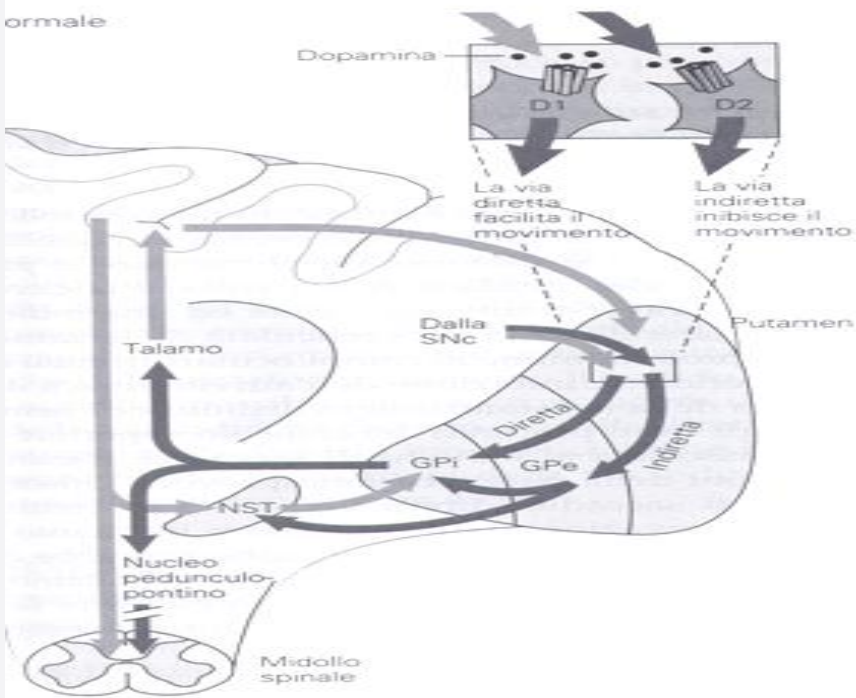
- **MOVIMENTI COREICI** : χορεία = danza. Movimenti brevi, di breve durata, aritmici, continuamente mutevoli di aspetto. “Danza di San Vito”
- **MOVIMENTI BALLICI** : βάλλω = scaglio, getto. Movimenti di grande ampiezza e rapidità, che interessano soprattutto gli arti. Sono i movimenti patologici più 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

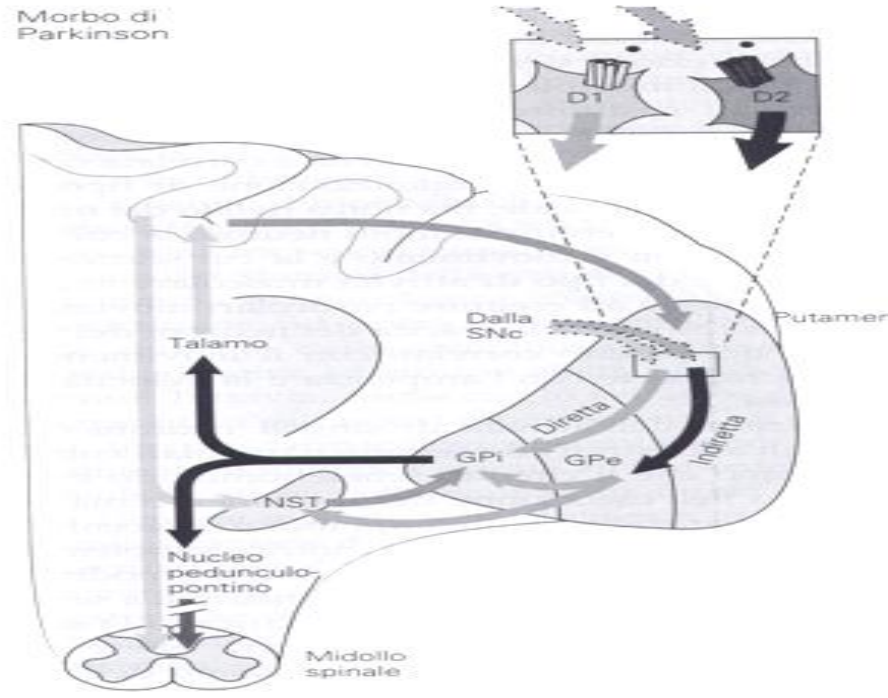
ANORMALI

- **DISTONIA DI NATURA EXTRAPIRAMIDALE** :
contrazioni involontarie lente e sostenute che fissano transitoriamente (qualche secondo) un segmento corporeo in una postura abnorme.
- 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.

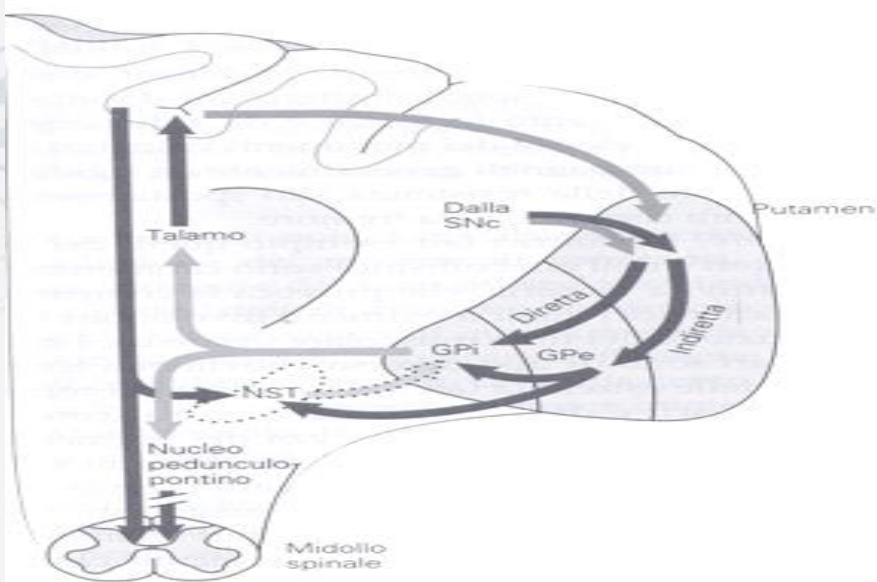
ormale



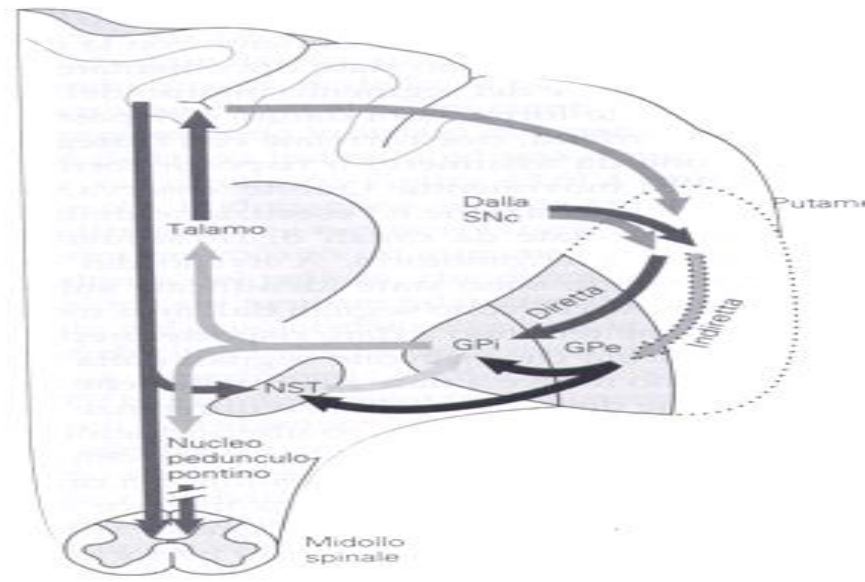
Morbo di Parkinson



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, sindr, 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”

- La sindrome coreica è caratterizzata da movimenti involontari rapidi e irregolari, ad esordio improvviso, non ritmici, che possono interessare tutti i distretti corporei.
- La caratteristica principale della corea consiste nella fluidità del movimento, che dà l'impressione di “scorrere “ lungo tutto il segmento colpito.

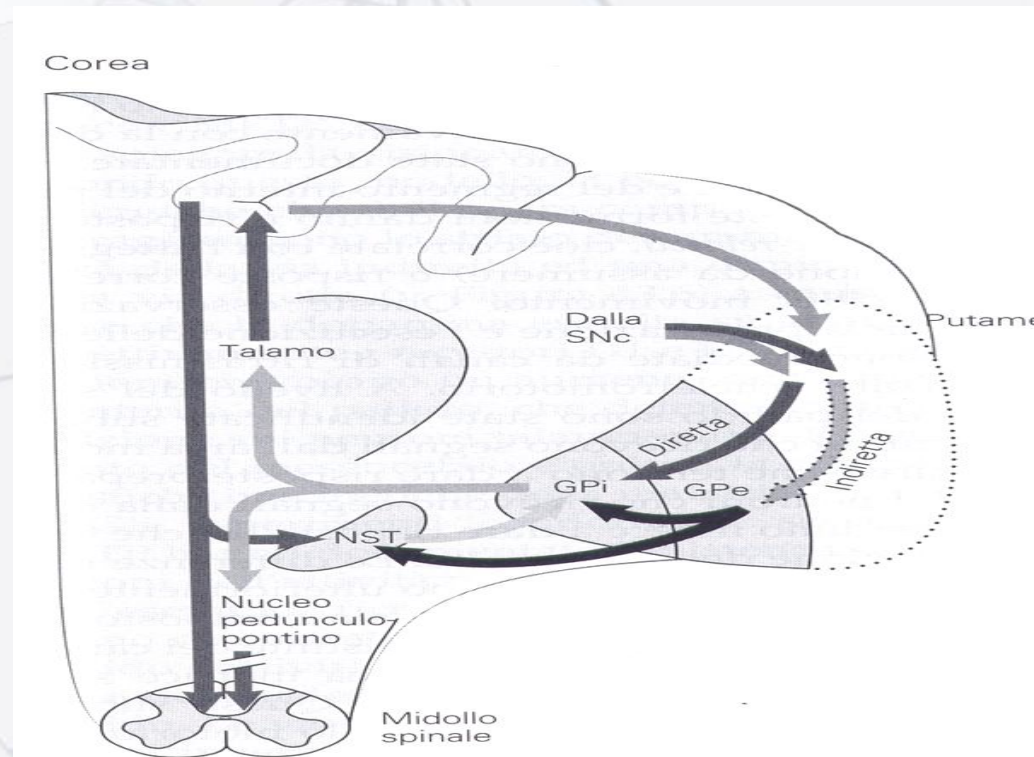
On Chorea

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



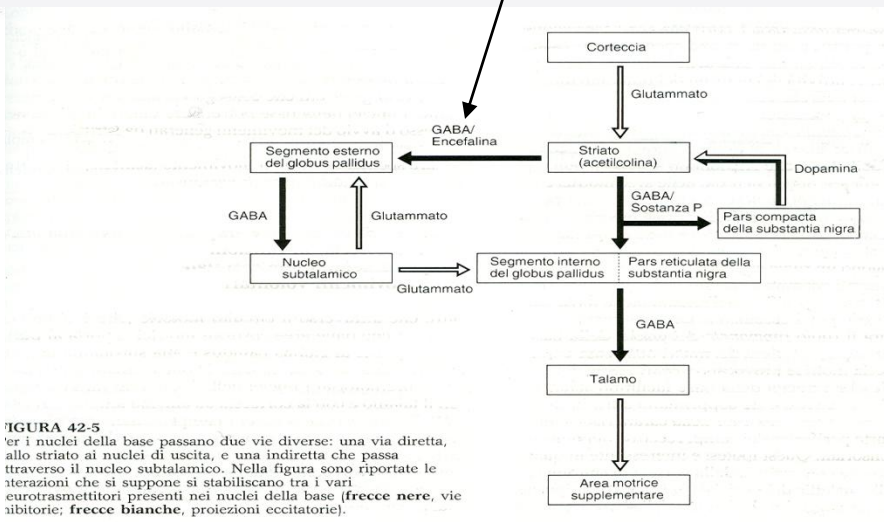
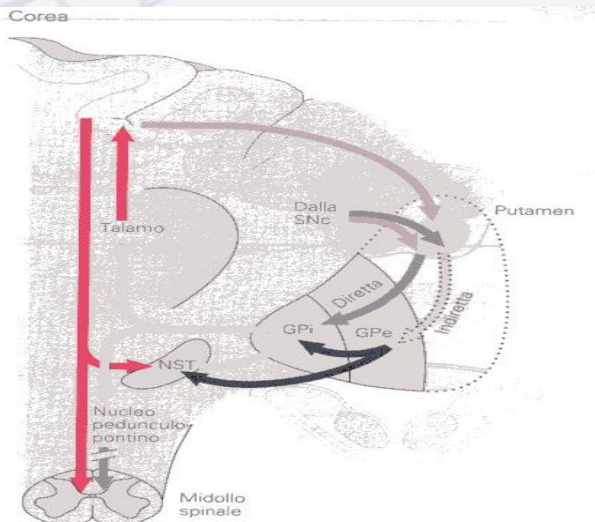
FISIOPATOLOGIA DEI NUCLEI DELLA BASE

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.



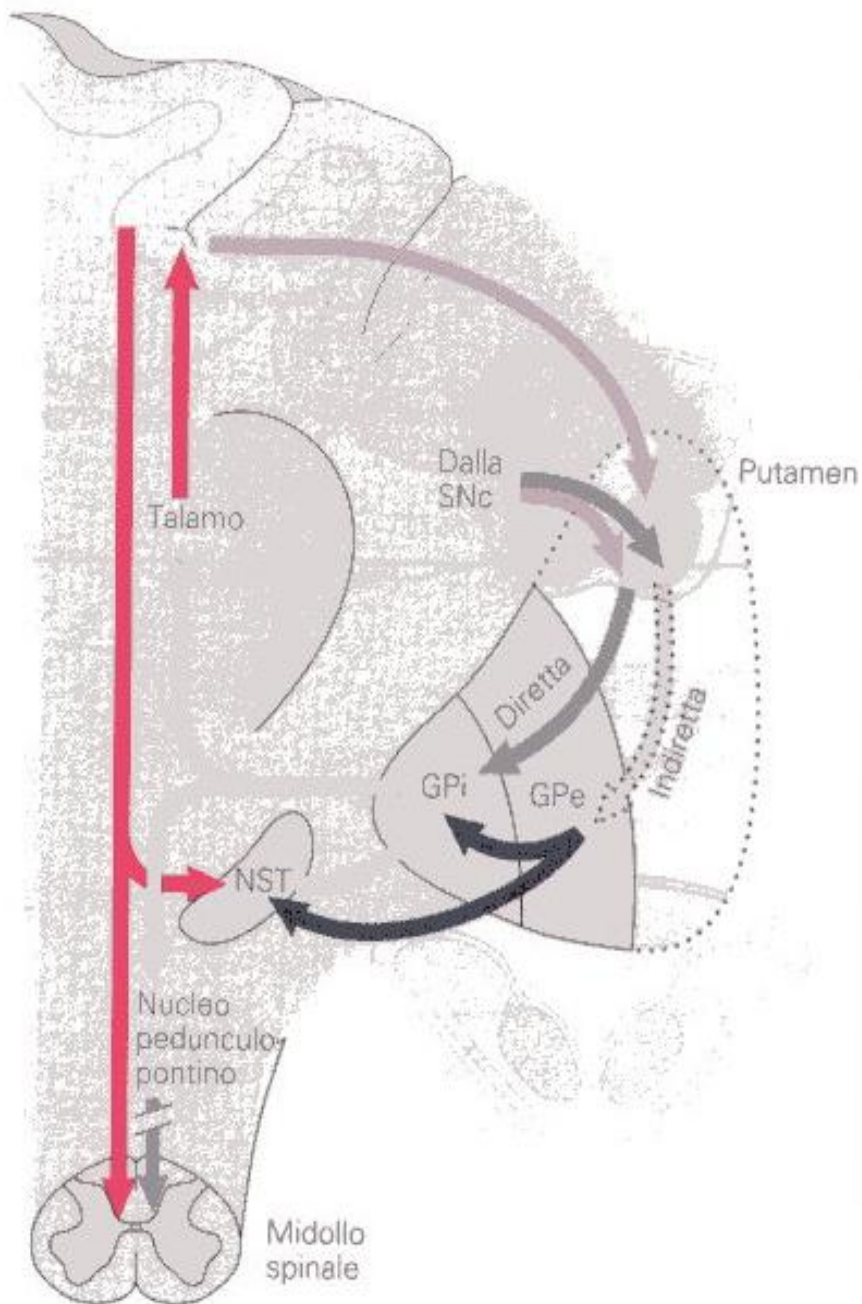


Figura 43.3 Schema delle connessioni del circuito che dai nuclei della base raggiunge le proiezioni talamo-corticali, nel quale sono messe in evidenza le vie diretta ed indiretta che dallo striato si portano ai nuclei di uscita dei nuclei della base. I due gruppi di neuroni efferenti dello striato dai 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.

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

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.



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**
- **Occasionali bruschi rilasciamenti tonici**
- **Demenza cognitiva e comportamentale**
- **Varianti con sintomi vegetativi “ipotalamici”:**
iperfagia, iperidrosi, edemi, scialorrea, ipogonadismo*,...
 - ***Anomale secrezioni di GH, PRL e insulina.**

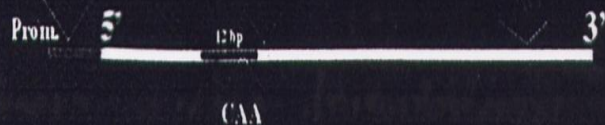
HD: Clinical features

- Motor disturbance
 - *Chorea*
 - *Athetosis*
 - *Dystonia*
 - *Bruxism*
 - *Tourettism*
- Emotional disturbance
- Cognitive disturbance

Malattia di Huntington

Degenerazione cortico-striatale

Gene IT15

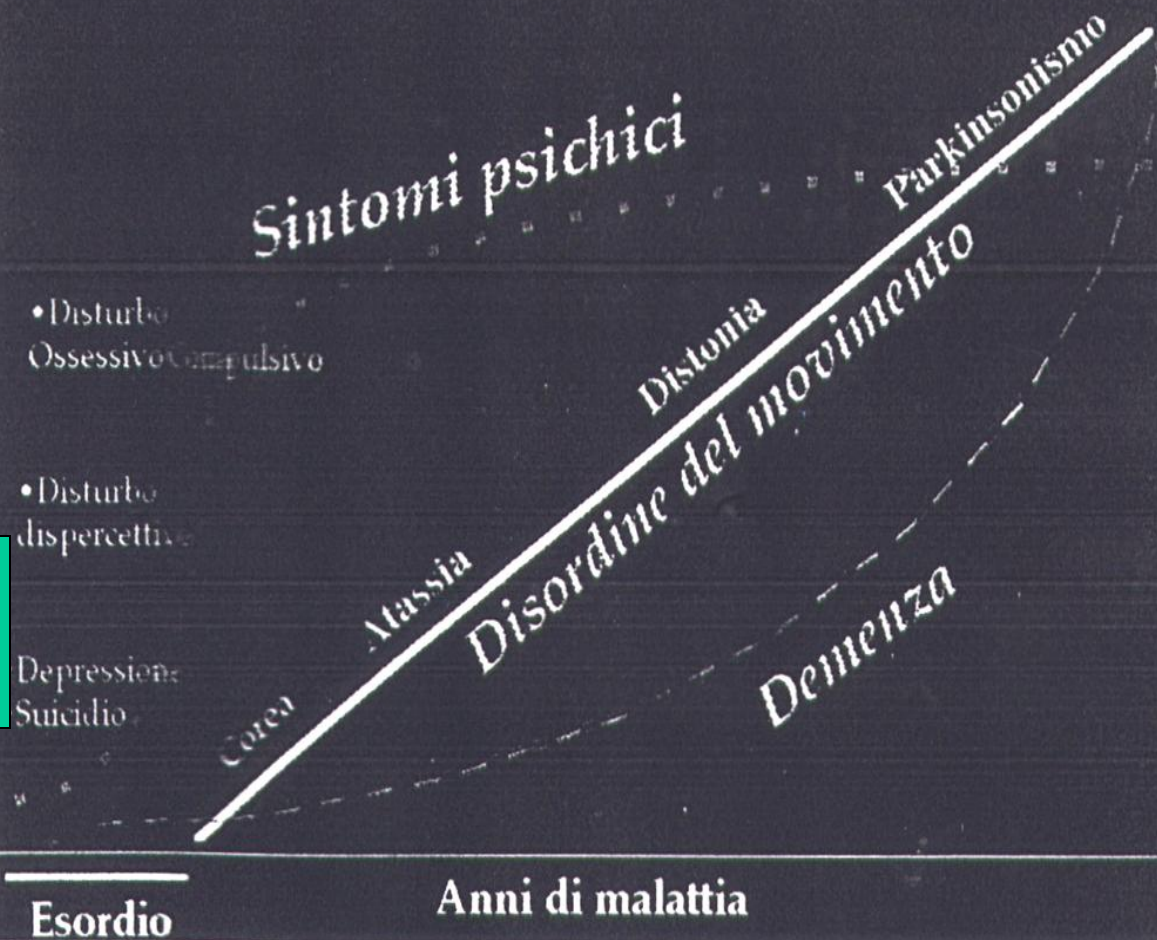


Gene nel cromosoma 4,
posizione 4p16.3.

Esordio
30-50 anni

Figura 2

Malattia di Huntington

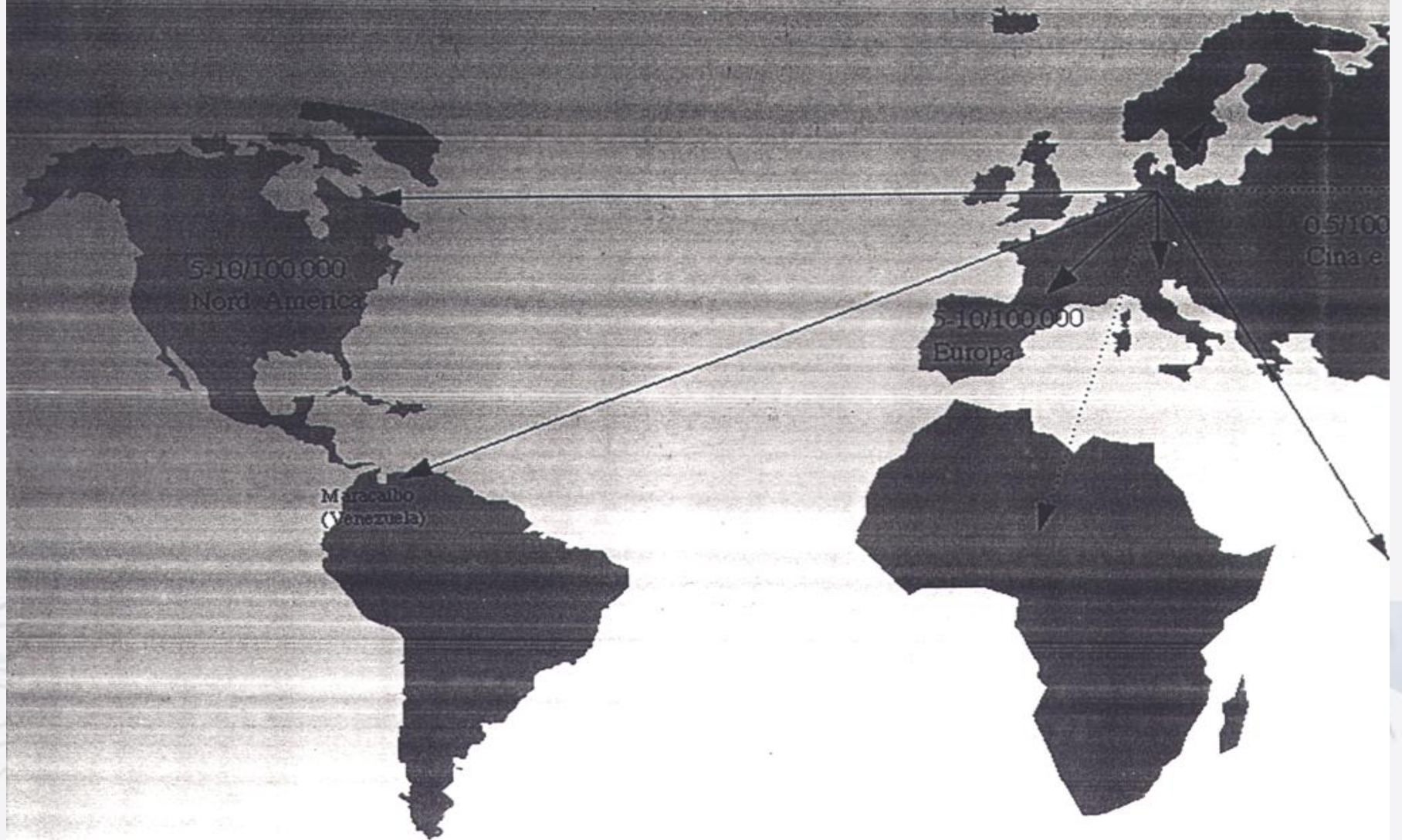


Abnormalities of voluntary movement

- Bradykinesia
- Rigidity
- Dysphagia
- Dysarthria
- Gait disturbances
- Abnormal saccades
 - Early finding
- Functional disability in HD is generally correlated with the severity of the disordered voluntary movements rather than the severity of the chorea.

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**



La Malattia di Huntington

MALATTIA DI HUNTINGTON

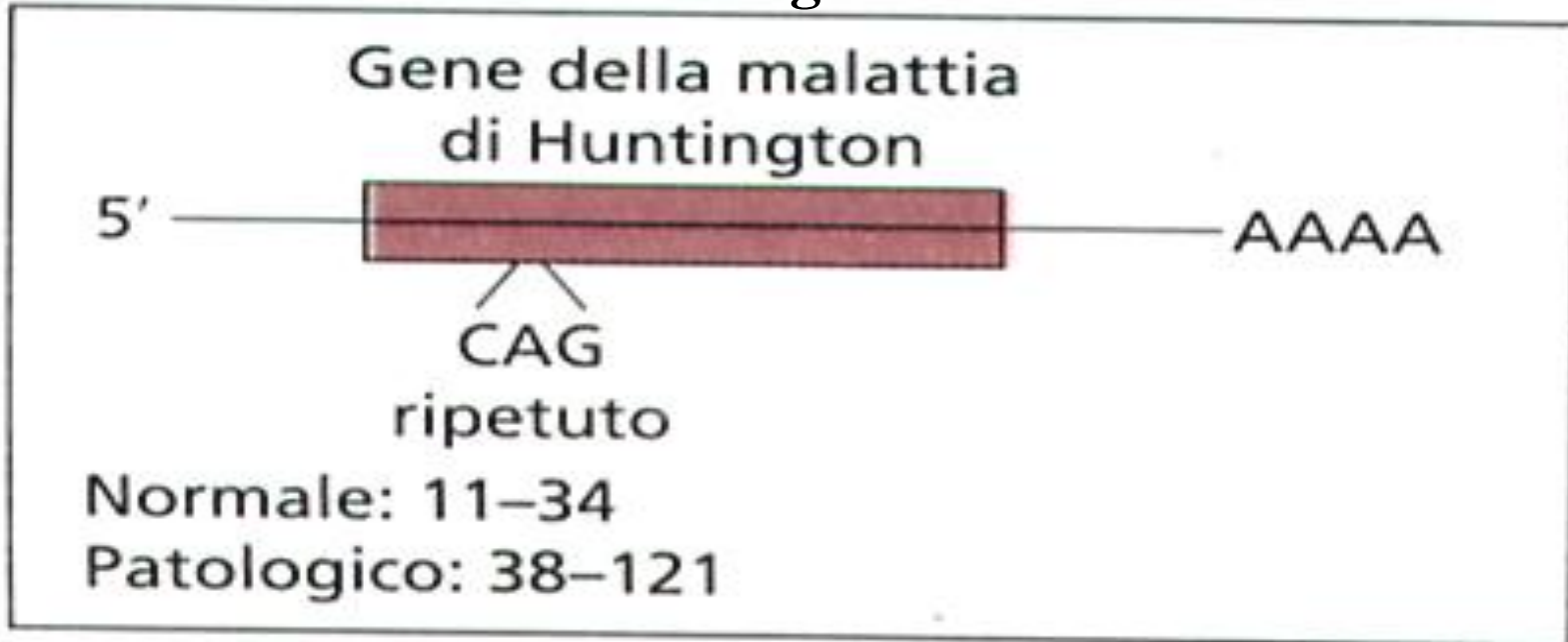
Gene nel cromosoma 4, posizione 4p16.3.

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.



The underlying genetic defect in HD

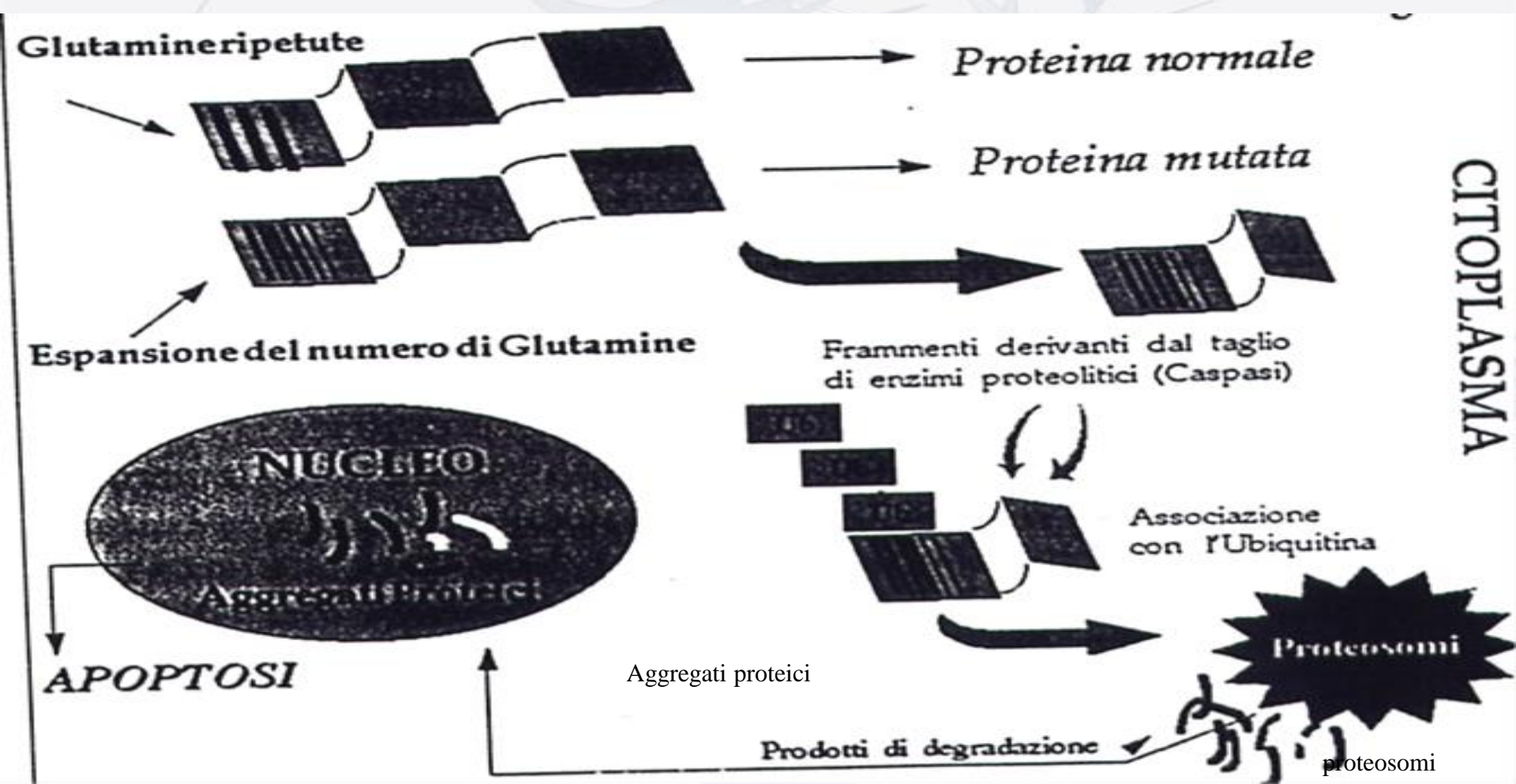
- Huntingtin protein (Chromosome 4 – 4p16.3)
 - Relative molecular mass of 350,000(M[®] 350K)
 - Also know as IT15 and htt
- **CAG trinucleotide repeat expansion in the first exon of the 9 exon HD gene produces protein with expanded polyglutamine, poly(Q), tract**
- **Alleles with >35 CAG repeats** usually 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

HD Penetrance

- Previously Considered Autosomal Dominant Disorder That Was 100% Penetrant
 - “ Fraction of gene carriers who will manifest the diseases in an expected lifetime “
- Complete penetrance for CAG repeat size of 42,
- Incomplete penetrance CAG repeat sizes 36 – 41.
- Nonpenetrance particularly common CAG sizes of 36 – 38.

Mutazione gene IT15 **braccio corto cromosoma.4**, espansione di un tratto di tre nucleotidi oltre il numero di 35 CAG.

Produzione di una proteina (**Huntigina**) più lunga del normale che determina apoptosi nei neuroni del Corpo Striato.

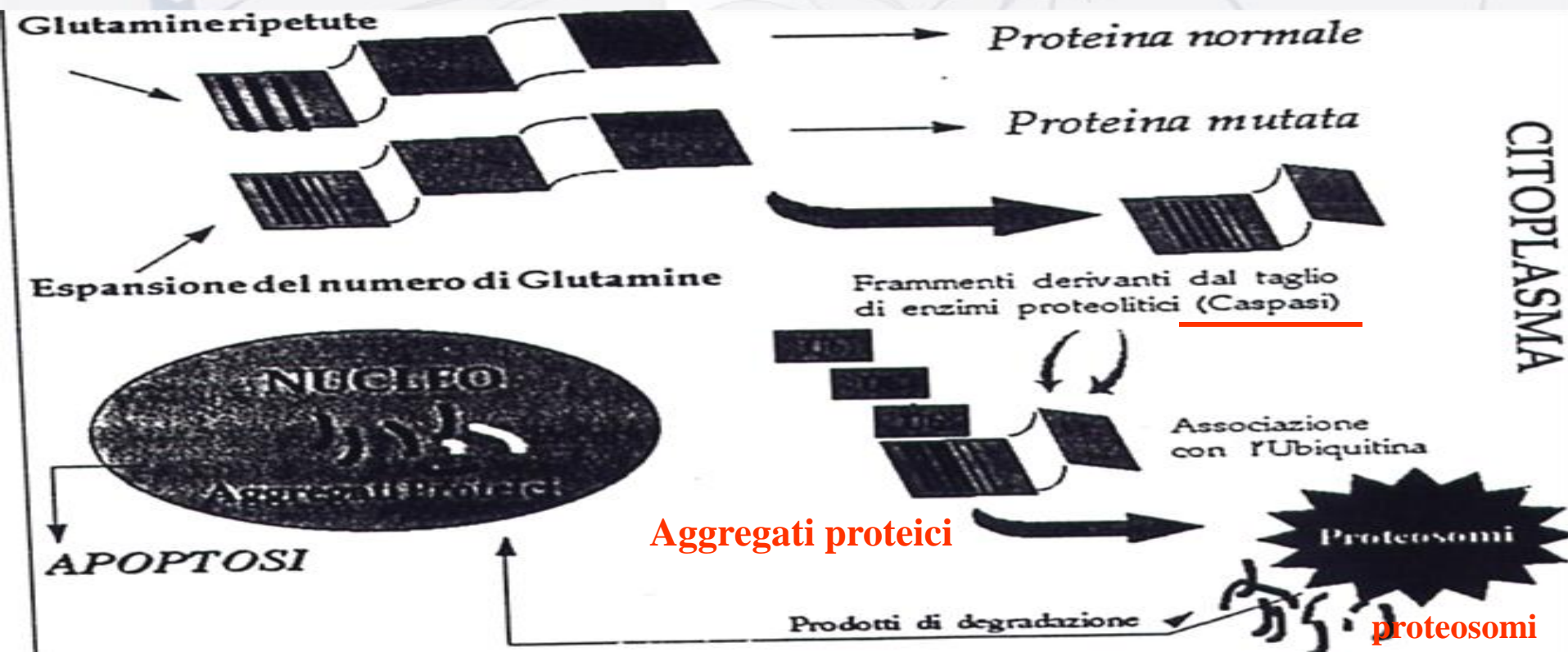


Alcune proteine (CASPASI) interagiscono con l'Huntingtina quando questa è più lunga del normale, talora operando "tagli" nel tentativo di ridurne la lunghezza per evitare effetti tossici legati alla sua struttura.

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 in questo caso, 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.



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**.

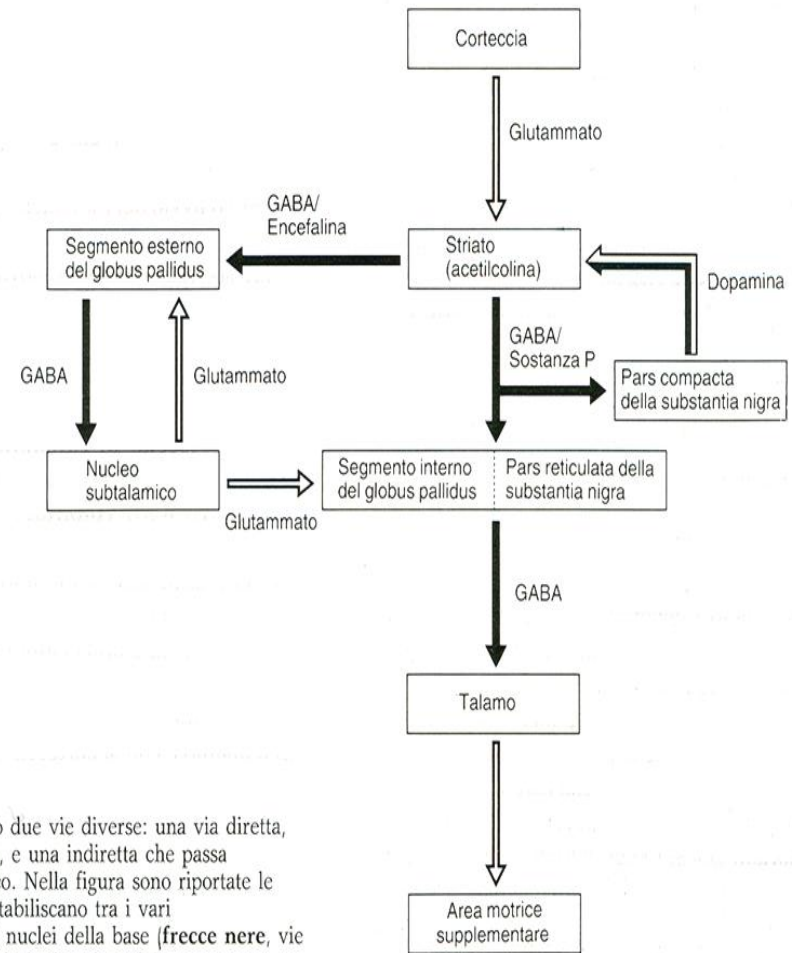


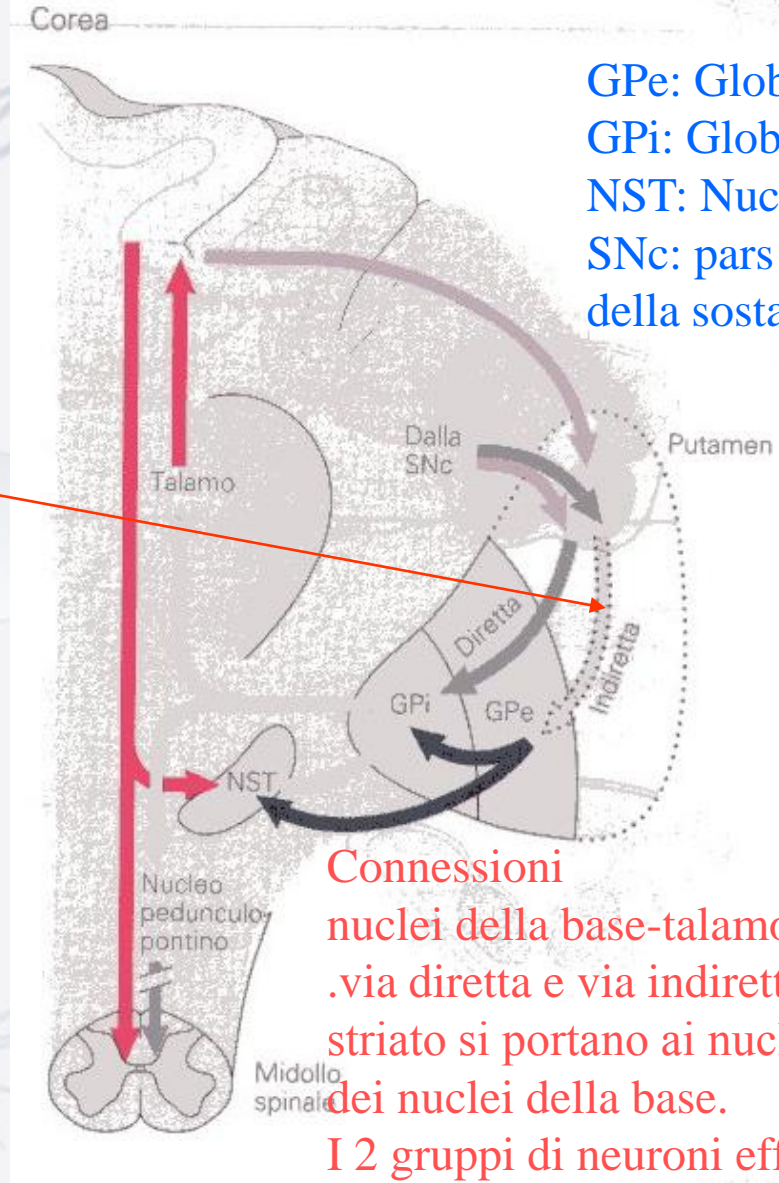
FIGURA 42-5

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 (frecce nere, vie inibitorie; frecce 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.



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.

Diagnosi

- Quadro clinico
- Anamnesi genetica e familiare
- RM cerebrale: atrofia del nucleo caudato e in fasi più avanzate atrofia corticale, soprattutto in aree prefrontali,
- Test genetico-molecolare del DNA

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

TEST GENETICO PRESINTOMATICO

(Flow-Chart nella malattia di Huntington)

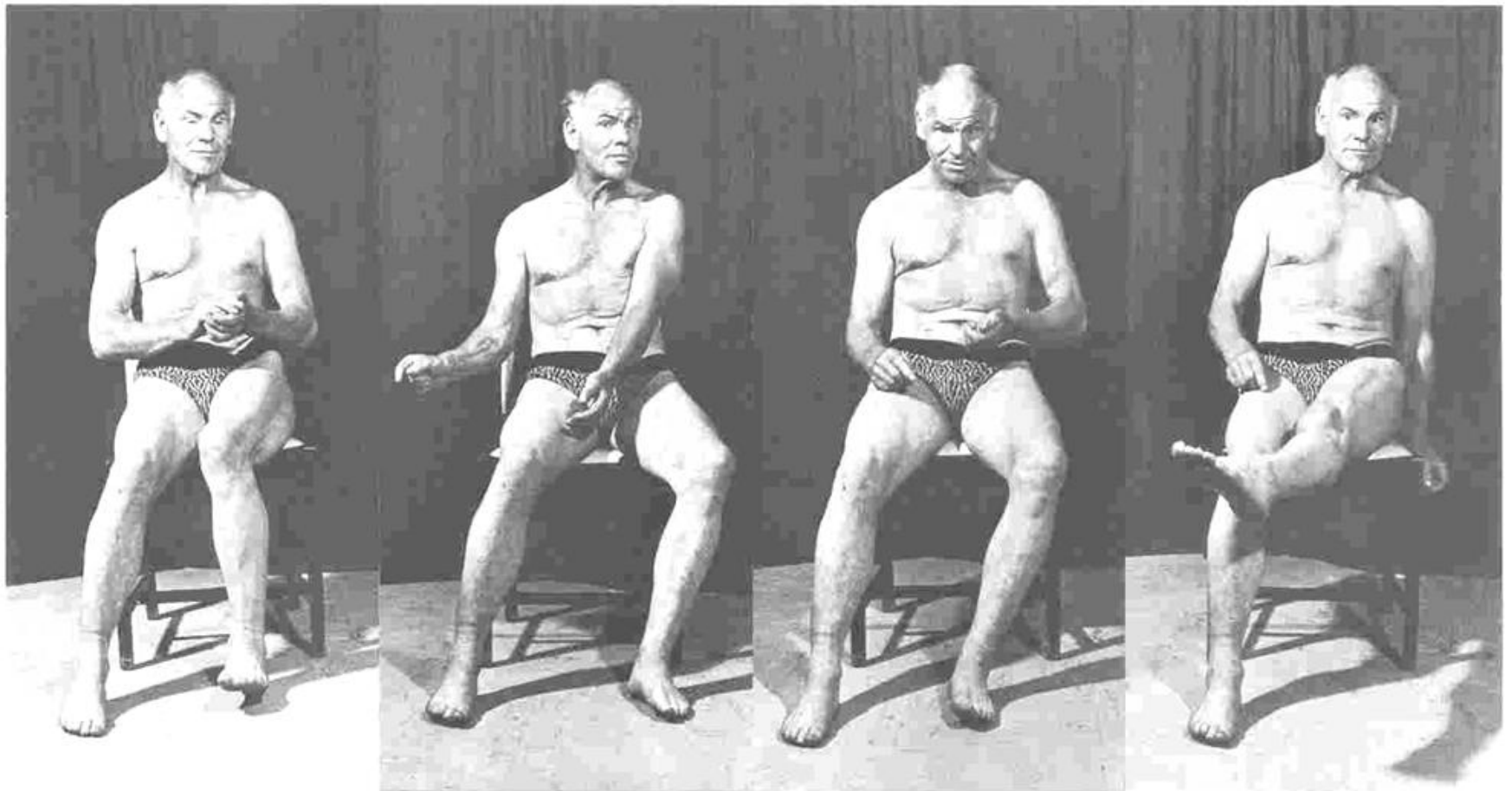
- **Sessione 1** : Storia familiare, Eleggibilità, Informazioni sulla malattia una settimana
- **Sessione 2** : Consenso informato, Questionari, Es.Neurol. e Psichiatr., Prelievo di sangue una settimana
- **Sessione 3** : Es.Neuropsicologico, Counseling Genetico una settimana
-
- **Sessione 4** : Risultato (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)

Differential Diagnosis: CHOREA

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

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.



COREA DI HUNTINGTON

- PROBLEMI ETICI SOLLEVATI DAI TESTS PRESINTOMATICI

- 1) Utilità tests presintomatici 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?

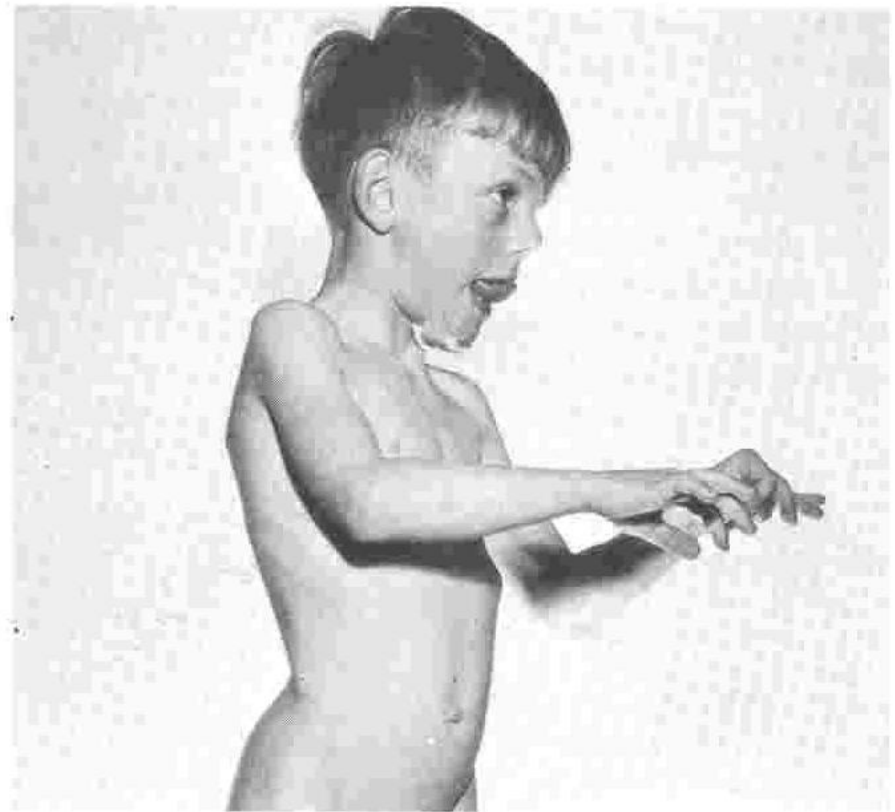
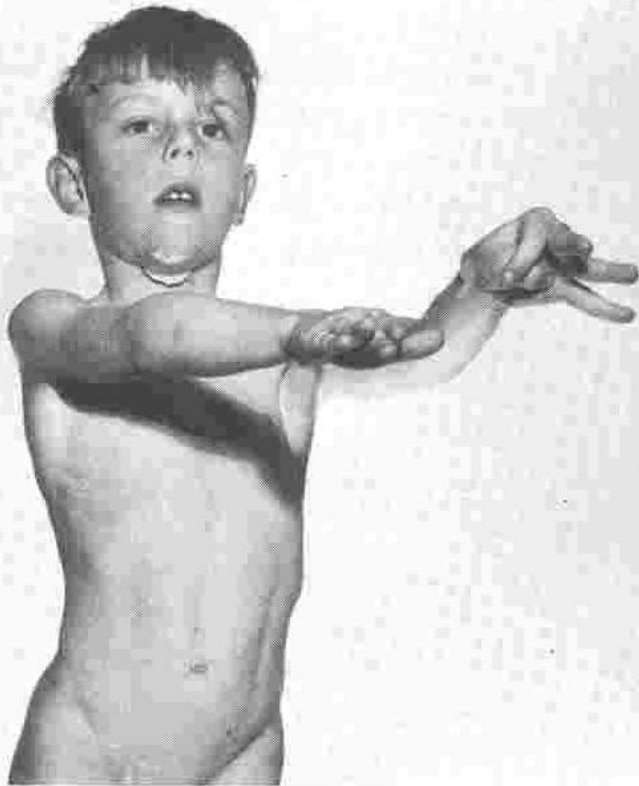
Xenazina[®] (tetrabenazina)

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



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

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: Neurolettici, antagonisti della Dopamina, esempio aloperidolo



293b



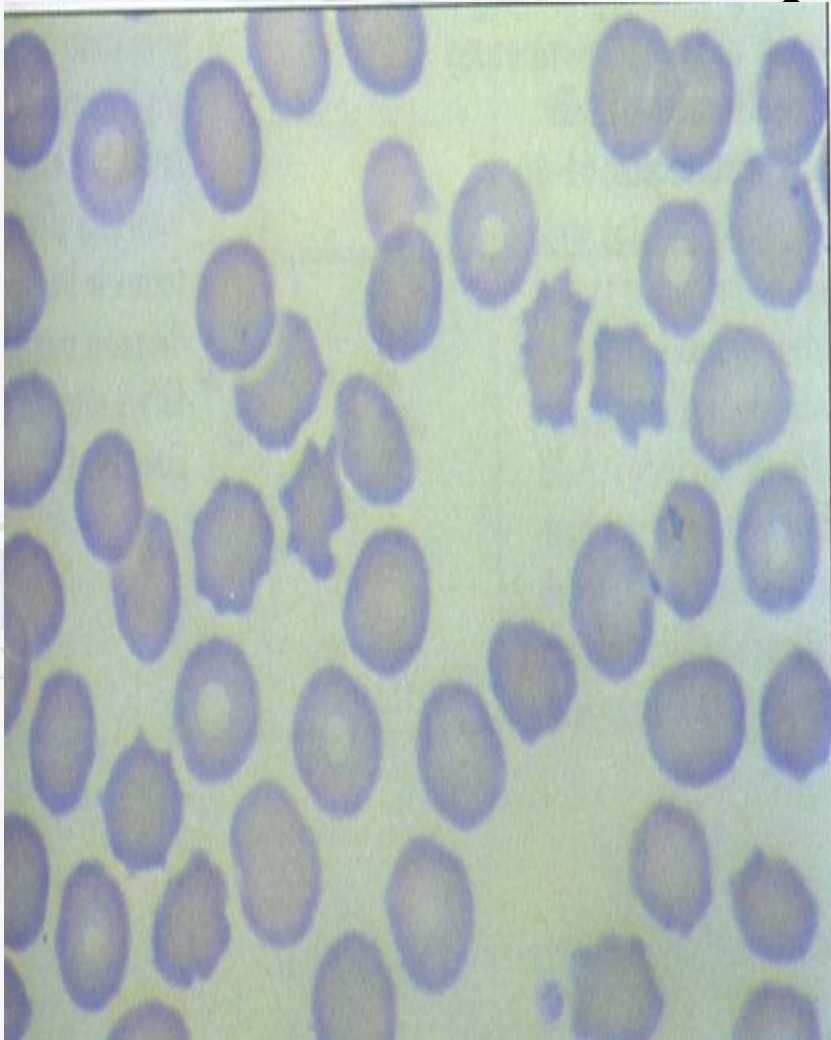
293c

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 NVPL 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 abetalipoproteinememia



Sindromi coreiche lentamente progressive.

Spesso anche discinesie oro-mandibolari, neuropatia periferica.

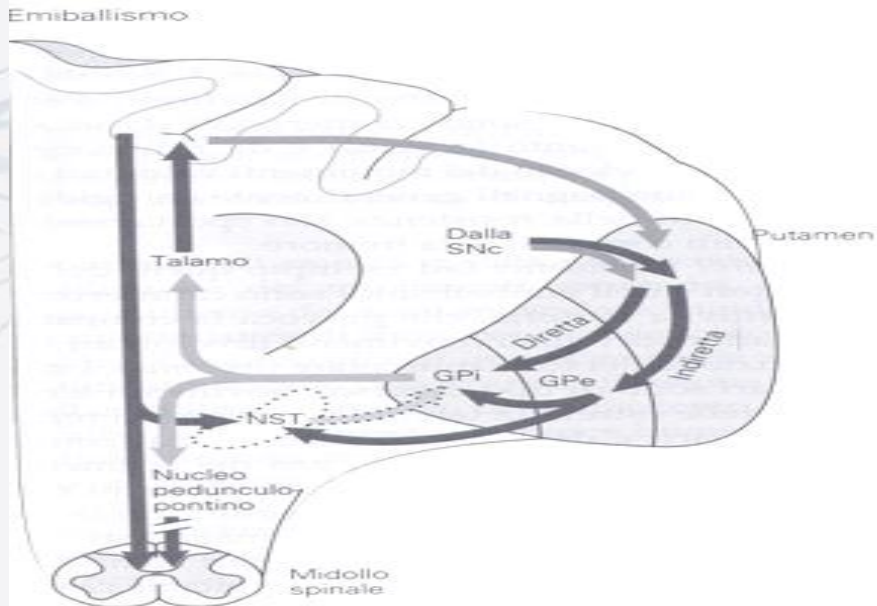
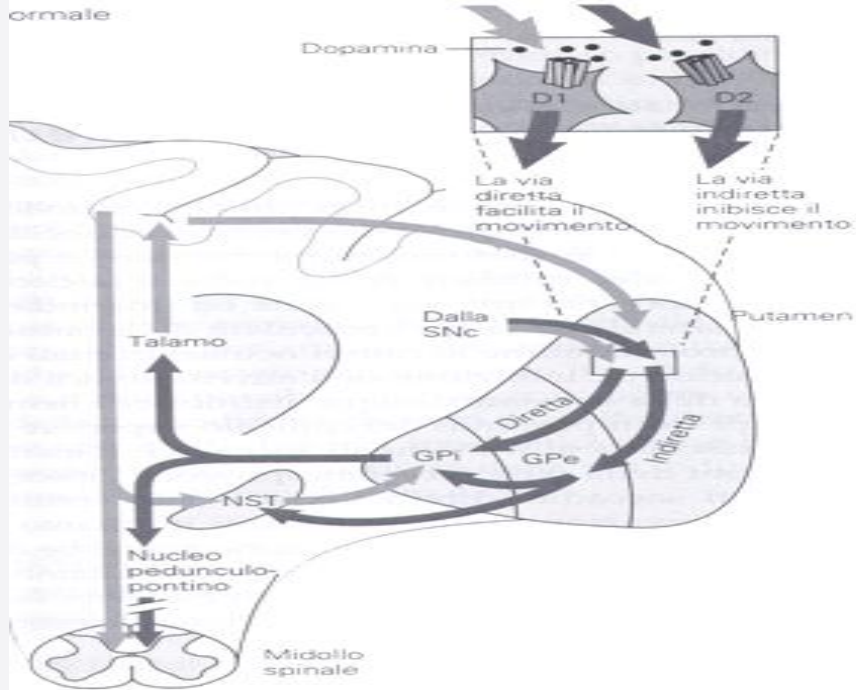
Atrofia del nucleo caudato.

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

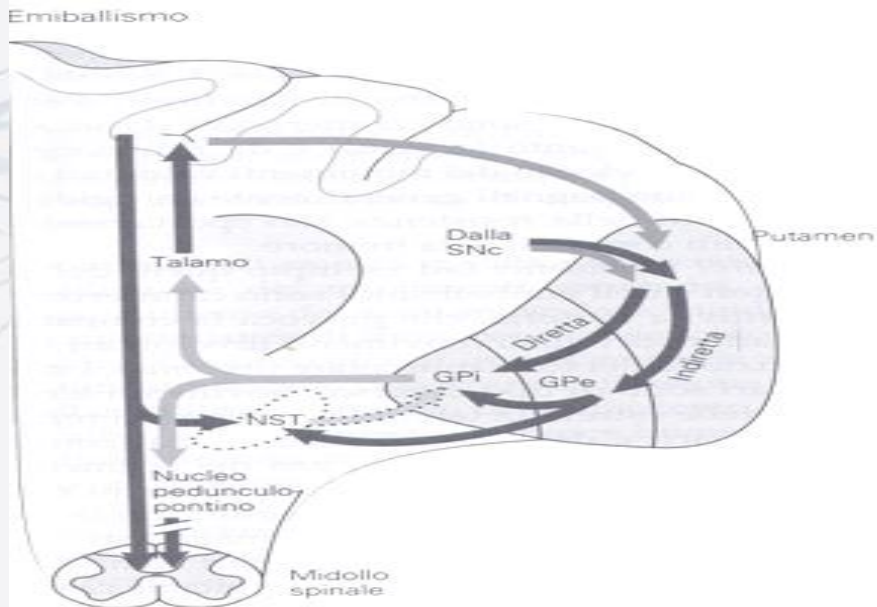
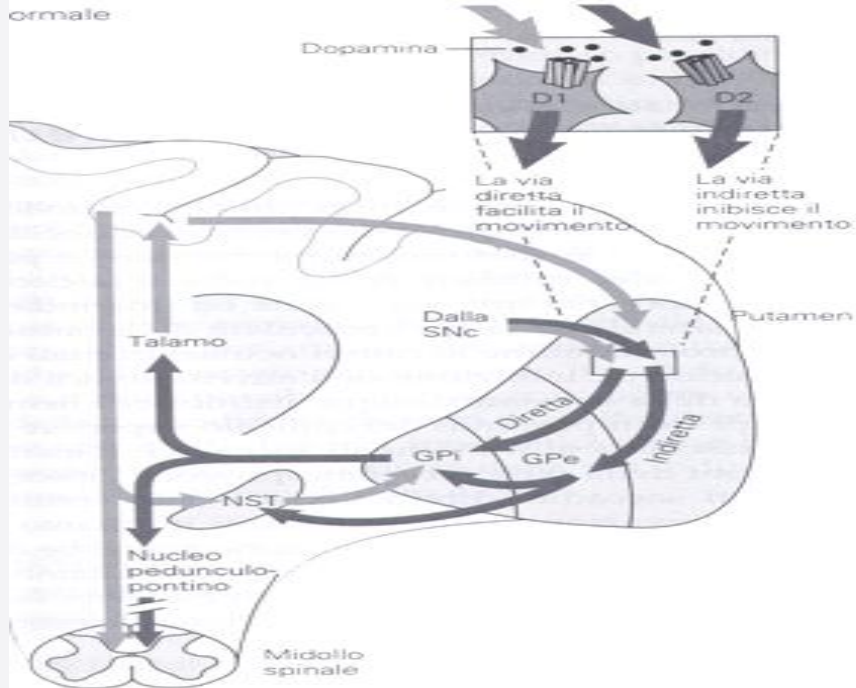
- **MOVIMENTI BALLICI**: βάλλω = scaglio, getto.
- Movimenti di grande ampiezza e rapidità, che interessano soprattutto gli arti.
- Sono i movimenti patologici più violenti.

EMIBALLISMO



Lesione del nucleo subtalamico,
in genere vasculogenica,
unilaterale

C **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 e clorpromazina (*Largactil*)

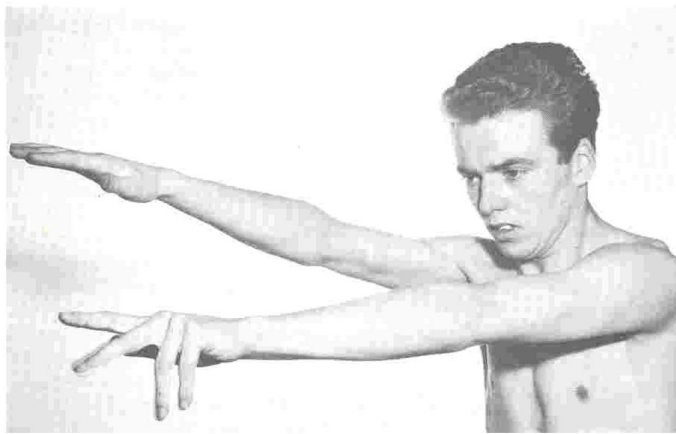
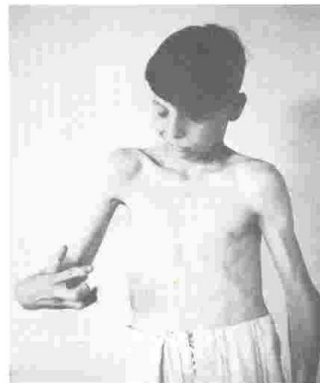
Atetosi άζητος = non fisso

- 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 'pseudo-bulbar' 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.

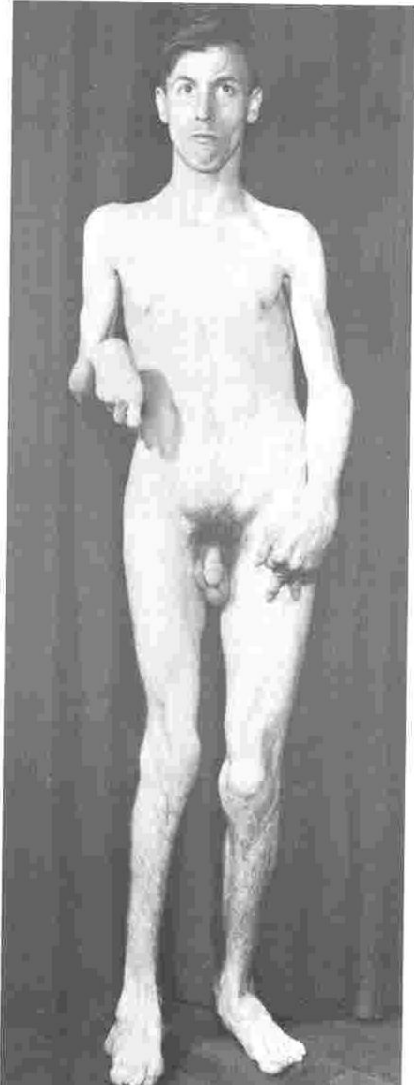


290. Athetosis of left arm △
 Age 25; onset at age 15 of clumsiness of left hand. Voluntary movements of the limb were interrupted by tremor, grasping or extension movements of the fingers and wrist. Later these movements appeared spontaneously and there was increasing

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.



- 
- The background of the slide features a repeating pattern of stylized, light blue neurons. Each neuron has a central cell body with a darker blue nucleus and several thin, radiating processes extending outwards. The neurons are interconnected by thin, light blue lines, creating a network-like structure across the entire page.
- Cominciare da qui
 - 31 ottobre 2013

IL TREMORE

- Il tremore è un'oscillazione generalmente ritmica, prodotta dalla contrazione alternata, o talora anche sincrona di muscoli tra loro antagonisti.
- I 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, a differenza delle mioclonie ritmiche. 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) **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): lesioni tegmentali, sindrome neocerebellare, 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*

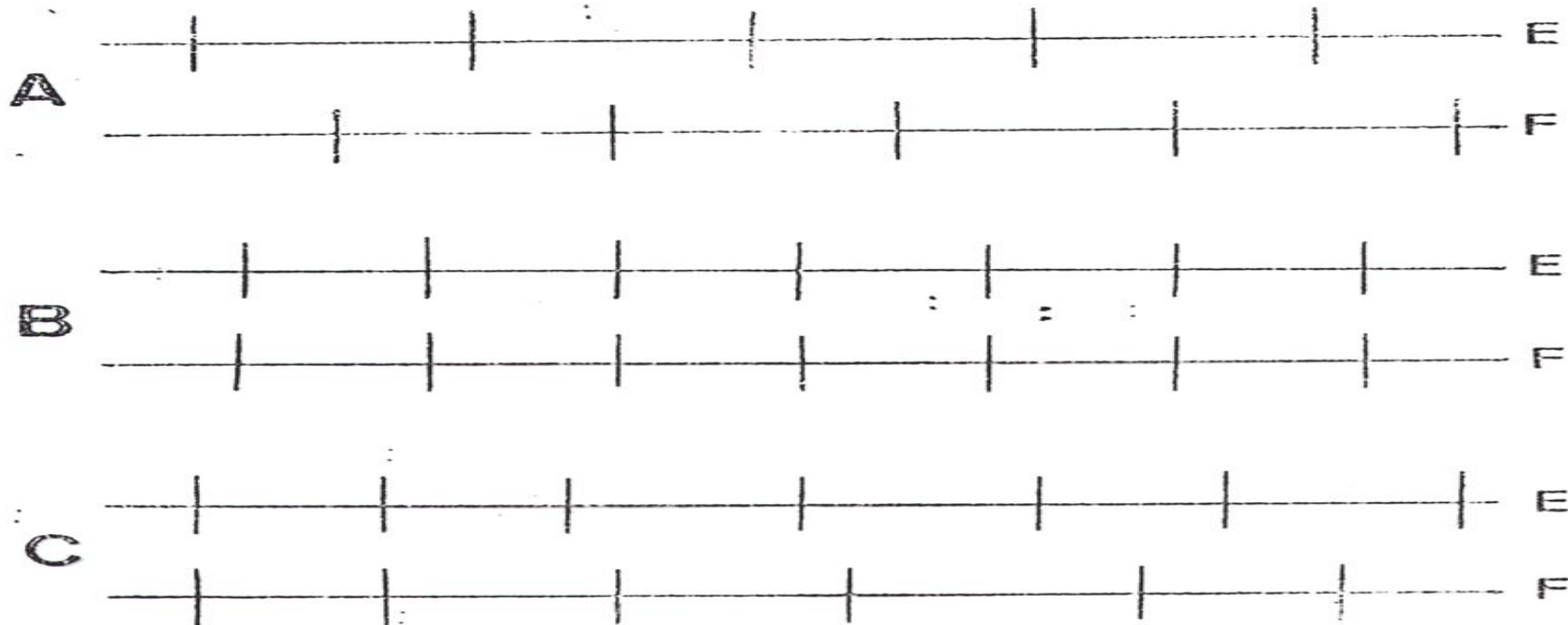
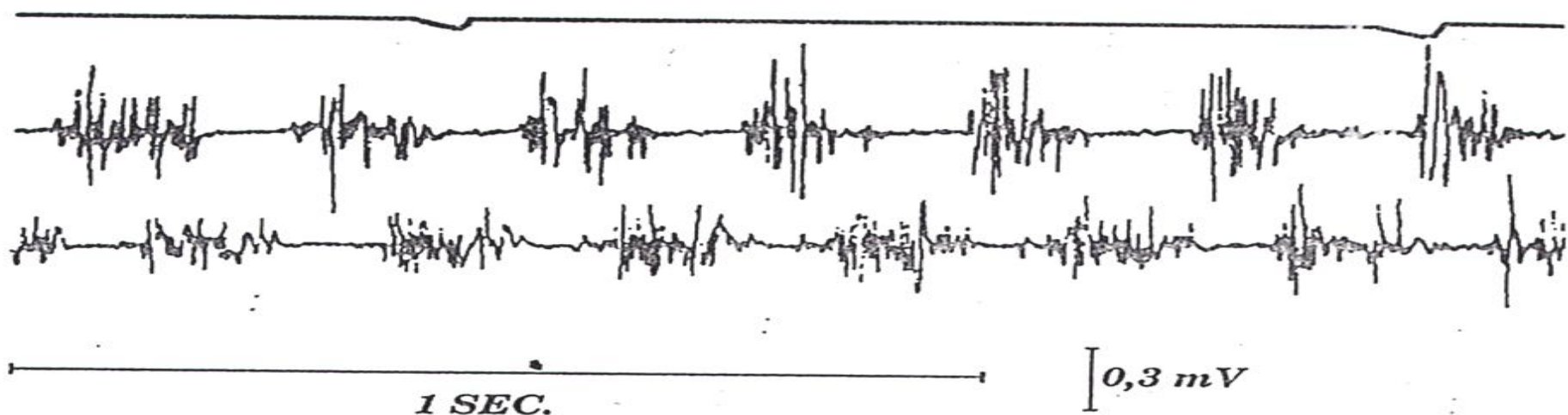
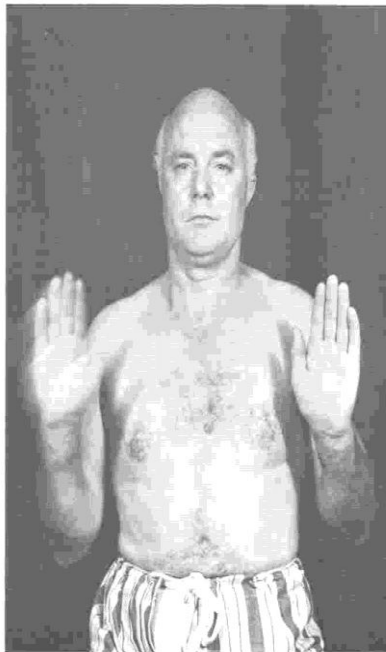


Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'attività EMG negli estensori (E) e nei flessori (F) dell'avambraccio, in caso di tremore a riposo (A), tremore essenziale (B), tremore neuropatico (C) (da Shahani e Young, 1976 [29], modificata).



286. Tremor

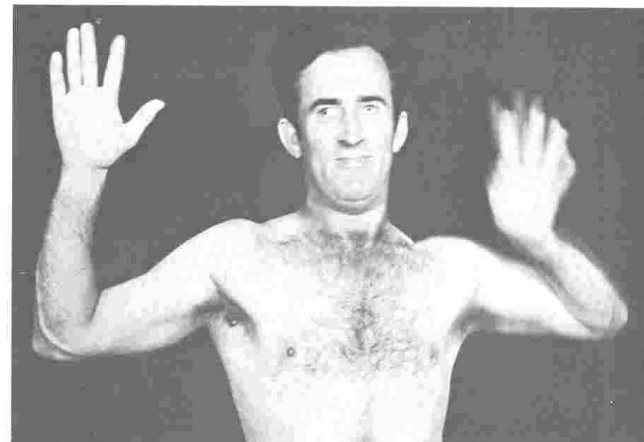
Age 43; onset of temporal lobe epilepsy with uncinat phenomena at the age of 40. Coarse tremor of the right hand for 5 months. Minimal right lower facial weakness, weakness of right grip, spasticity at the right wrist. No other signs. Investigation showed that he had a large glioma of the left temporal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



Essential Tremor

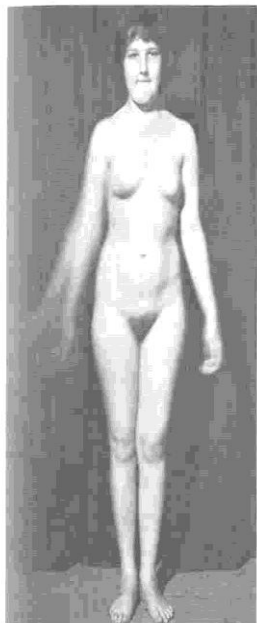
287. Tremor

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.



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.



Tremori

- TREMORE PATOLOGICO

in rapporto a malattie generali e stati tossici

- TREMORE ESSENZIALE

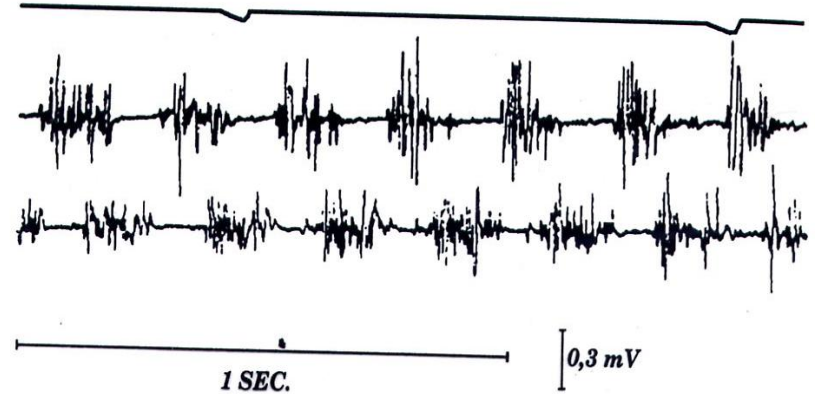
(o tremore posturale anormale), variante del tremore fisiologico

- TREMORE FAMILIARE

IL TREMORE NEL PARKINSONIANO

- A) La distruzione del **nucleo intermedio del talamo** determina la scomparsa del tremore parkinsoniano nell'emicorpo controlaterale.
- B) La **stimolazione del nucleo** lo inibisce per il periodo di stimolazione stessa.
- Oggi l'impianto di uno stimolatore controllato dallo stesso paziente costituisce il trattamento efficace in certe forme tremorigene.

*Figura 15
Caratteristiche
tomografiche
del tremore
parkinsoniano*



*Tabella V
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

IL TREMORE NEL PARKINSONIANO

- Molti dati non sono chiari.
- Es.: la distruzione o la stimolazione dello stesso nucleo producono lo stesso effetto.
- Il nucleo è inserito in circuiti che sono responsabili di diversi tipi di tremore.
- La patologia neurologica a quel livello determinerebbe un'amplificazione delle oscillazioni evidenziate all'interno di questo sistema.
- *(Durante gli interventi stereotassici, si registra attività ritmica e frequenza di tremore anche nella parte anteriore del nucleo ventro-laterale del talamo)*

Figura 15
*Caratteristiche
tomografiche
del tremore
parkinsoniano*

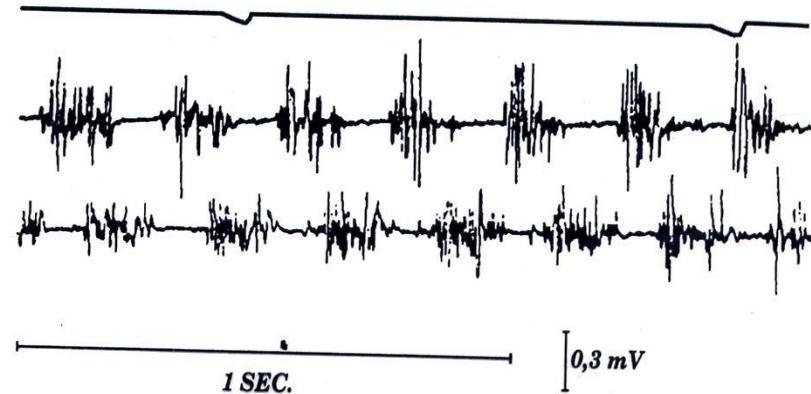


Tabella V
*Diagnosi
differenziale con il
Tremore Essenziale*

	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

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON IL TREMORE ESSENZIALE

Malattia di Parkinson

Tremore essenziale

Tremore	a riposo posturale	intenzionale post.
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

LA DISTONIA

- **Distonia è il 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.**
- La distonia è quindi un 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.

Dystonia

- (from Greek, $\delta\iota\sigma$ + $\tau\omicron\nu\nu\omicron\sigma$, “abnormal tone”)
- “ *a syndrome of sustained muscle contractions frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal postures* ”
- - Ad Hoc Committee, Dystonia Medical Research Foundation, 1984

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)

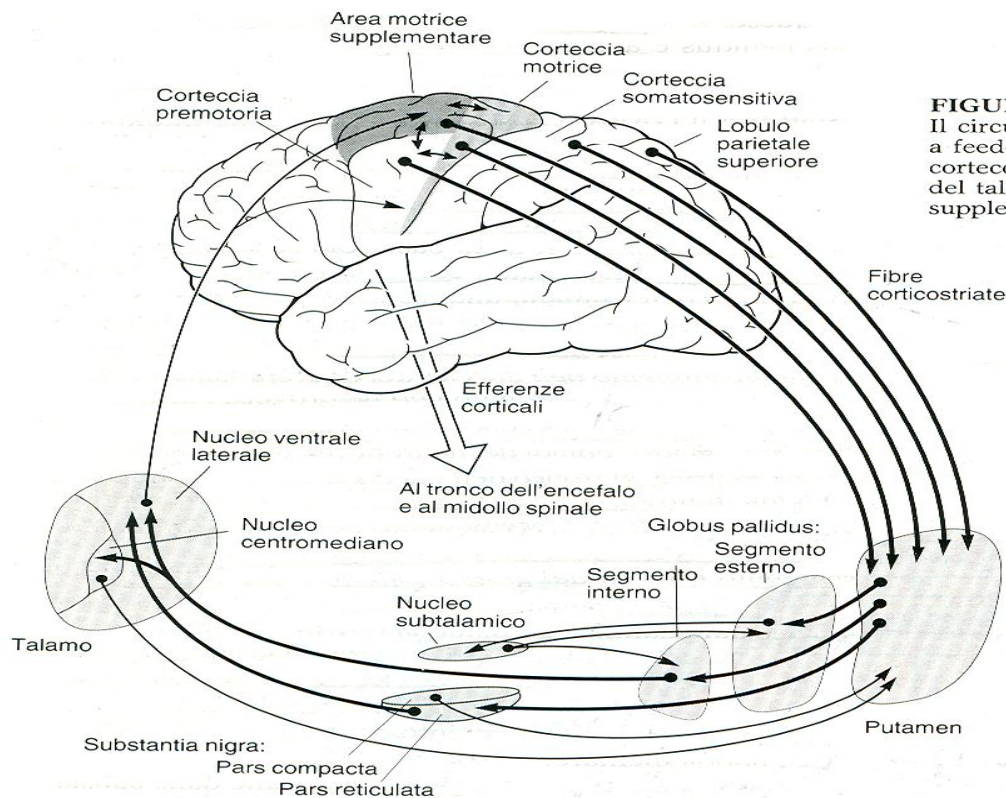


FIGURA 42-4

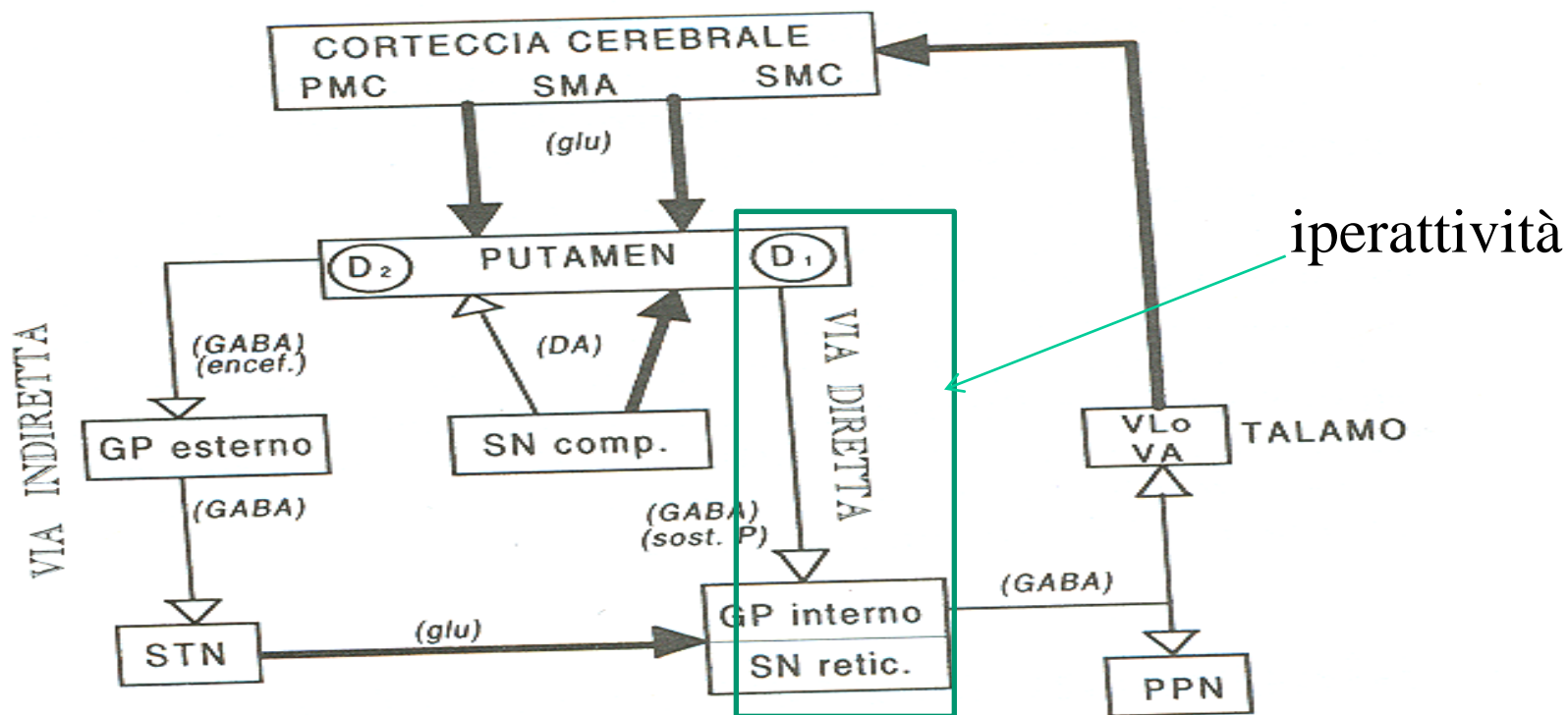
Il circuito motorio dei nuclei della base è un circuito subcorticale a feed-back che dalle aree motrici e somatosensitive della corteccia, passando per parti circoscritte dei nuclei della base e del talamo, ritorna alla corteccia premotoria, all'area motrice supplementare e alla corteccia motrice.

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 premotorie 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 (segue)

- 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 (segue)

- 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**

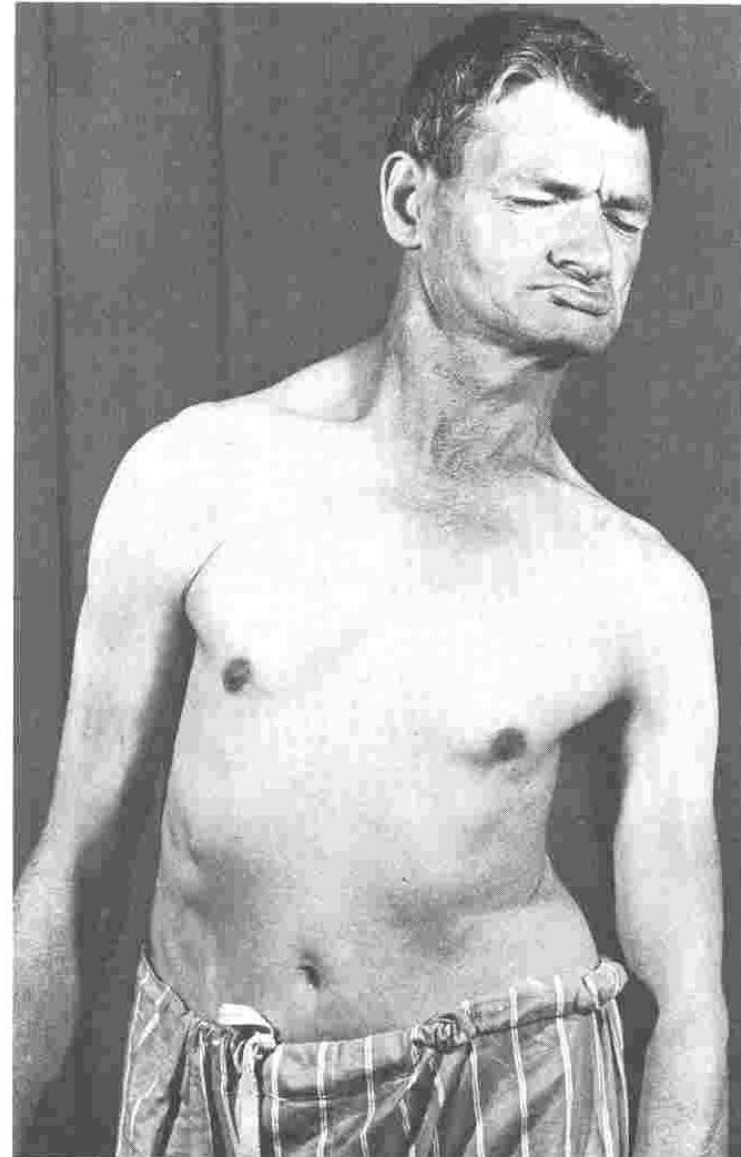
more than 1 non-adjacent body parts

- **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

TORCICOLLO VIDEO
BLEFAROSPASMO 2



ESISTONO 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**, che colpisce i muscoli che circondano gli occhi;
- **Distonia oromandibolare**, che interessa i muscoli della mandibola, della lingua e della bocca;
- **Distonia laringea**, che coinvolge i muscoli della gola responsabili della produzione della voce e rende difficoltosa l'emissione dei suoni (che possono ridursi a sospiri);
- **Torcicollo spasmodico**, in cui vengono colpiti i muscoli del collo, costringendo la testa a rimanere ruotata da una parte o piegata in avanti o indietro;

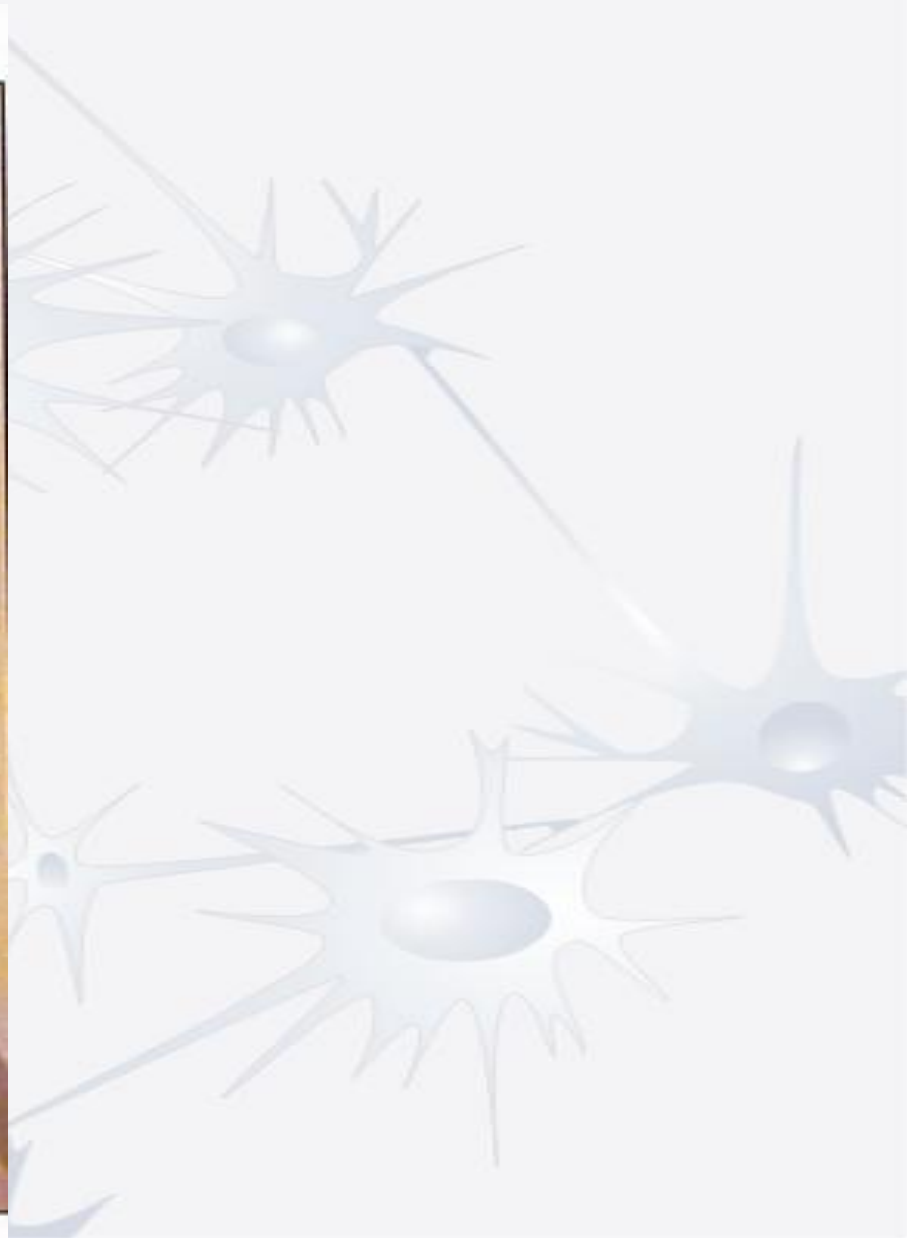
Crampo del musicista



Sindrome di Meige:
distonia facciale-mandibolare-cervicale



Distonia tardiva:
flessione del tronco durante la marcia, gomiti estesi, polsi flessi

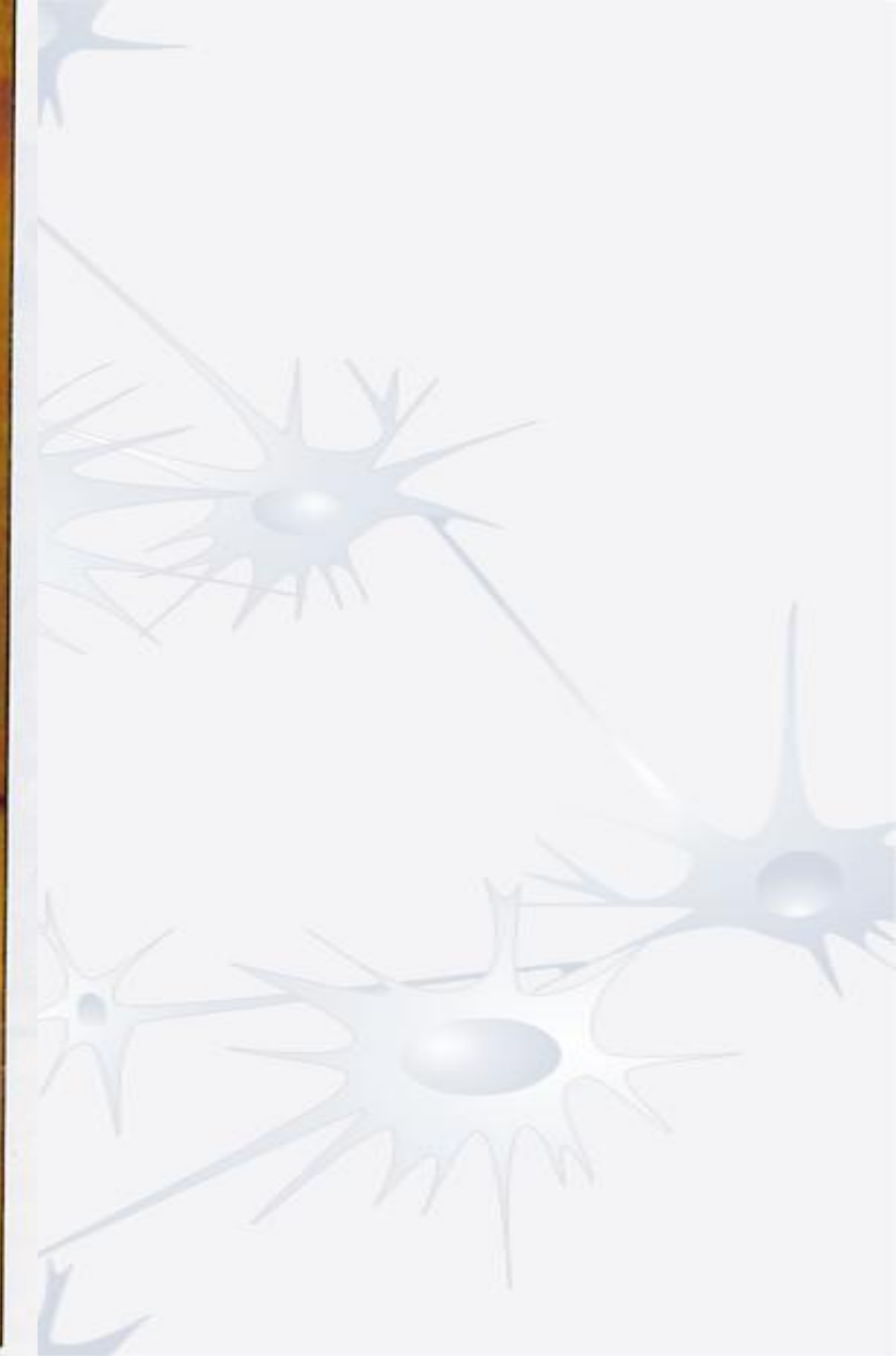
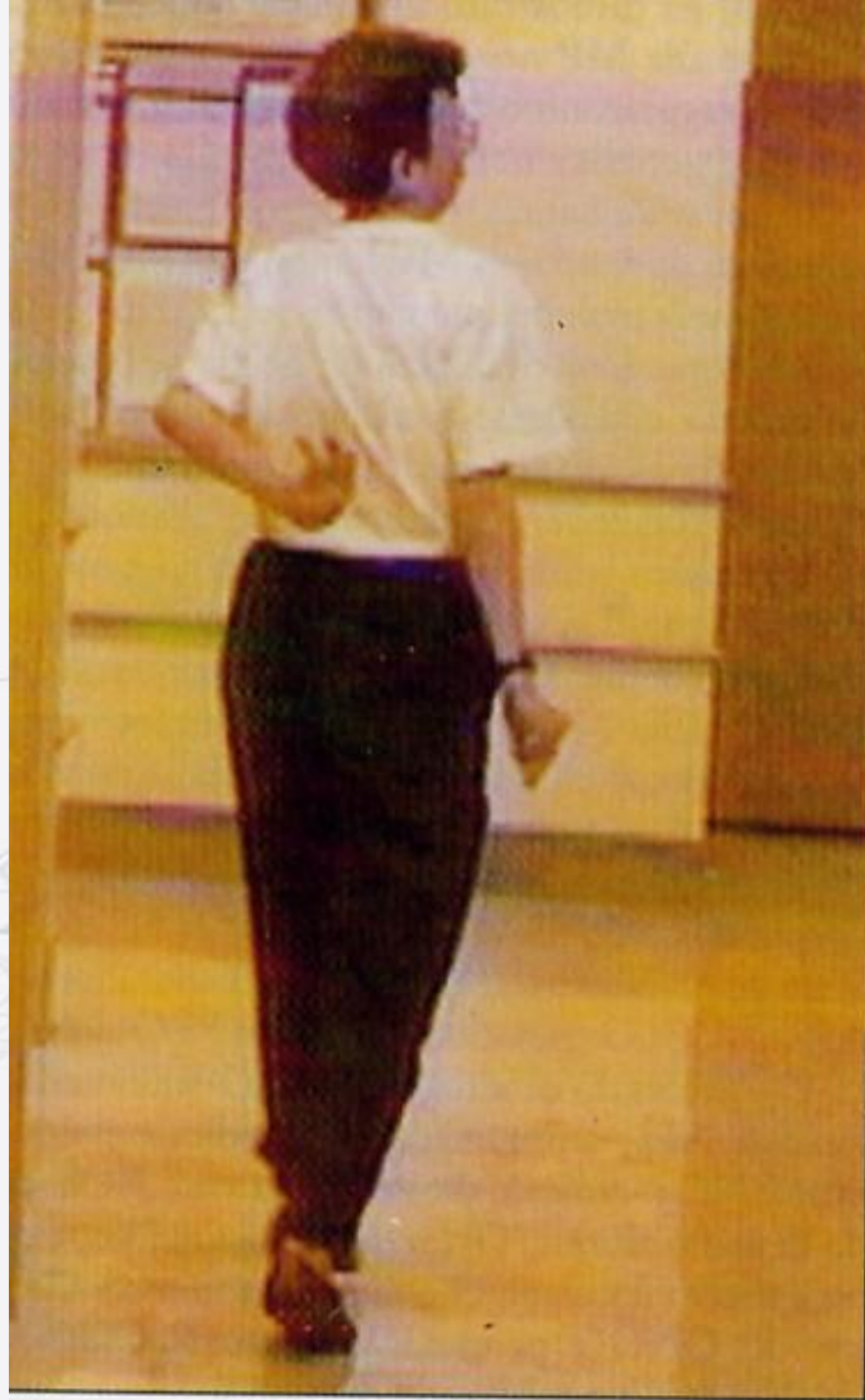




Distonia di torsione idiopatica in fase avanzata ad esordio infantile



Distonia del tronco
e scoliosi



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

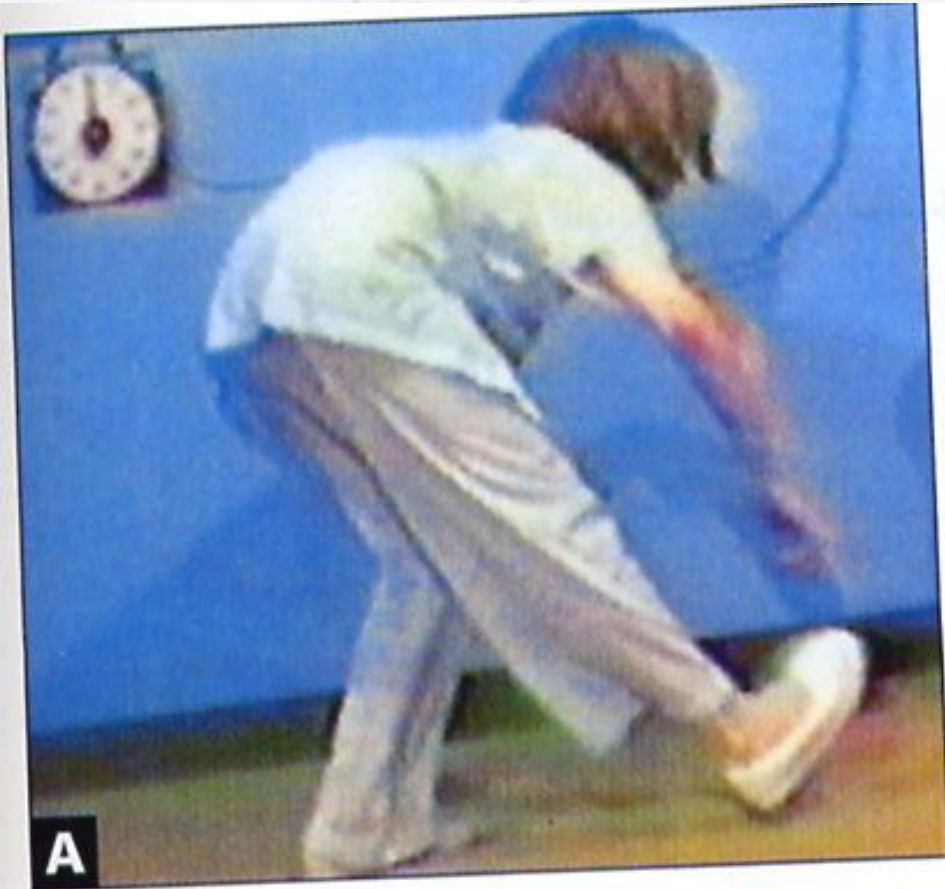




Figura 9-22. Distonia e rigidità unilaterale dell'arto superiore destro, in un paziente con degenerazione gangliare cortico basale.
A, Il paziente ha difficoltà a muovere il braccio destro verso la direzione



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

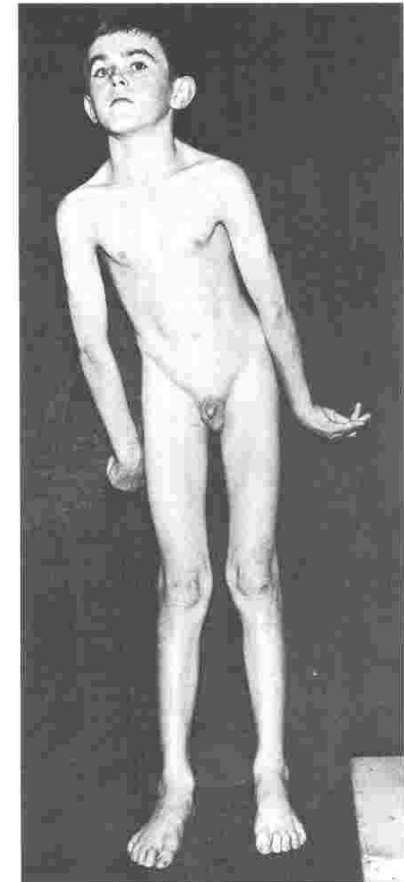
Chirurgia periferica

DISTONIE

- **Crampo dello scrivano**, che 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**, che è una combinazione di blefarospasmo e distonia oromandibolare.

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.

DENOMINAZIONE DELLE FORME

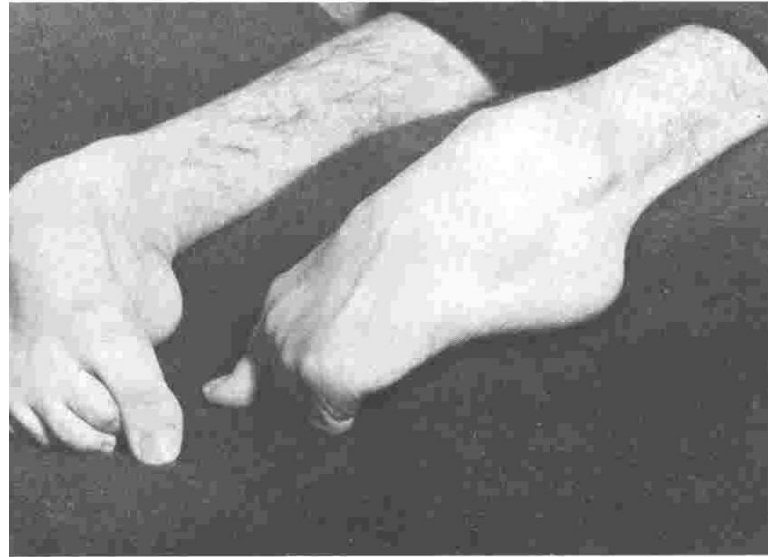
DISTONICHE NON GENERALIZZATE

- | | |
|----------------------------|---|
| • Denominazione | Muscoli interessati |
| • DISTONIE CRANICHE | |
| • 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 |



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.

TOPOGRAFIA DEI MOVIMENTI DISTONICI

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

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

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



- **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 ipsilaterali

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)*
 - *Pelizaeus-Merzbacher disease*
 - *Lesch-Nyhan syndrome*
 - *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 kernicteurs:** athetoid cerebral palsy, delayed onset dystonia
- **Infection:**
 - Viral encephalitis, encephalitis lethargica, Reye's syndrome; subacute sclerosing panencephalitis;
 - Jakob-Creutzfeldt disease;
 - HIV infection
- **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**



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) (10-20) mg/d
 - 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

	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

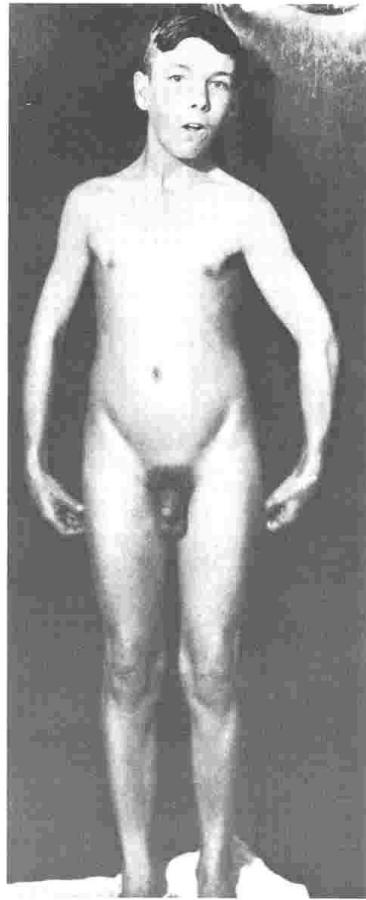
DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

- Malattia familiare autosomica recessiva, mutazione genica nel cromosoma 13 mancata sintesi di ceruloplasmina, proteina plasmatica che trattiene e veicola il rame 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
- Ipercupruria

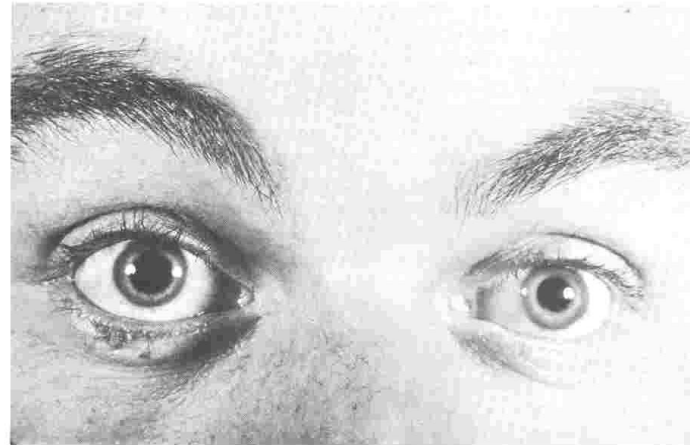
DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

- Anatomia-patologica:
- **Fegato:** cirrosi
- **Ren:** 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.

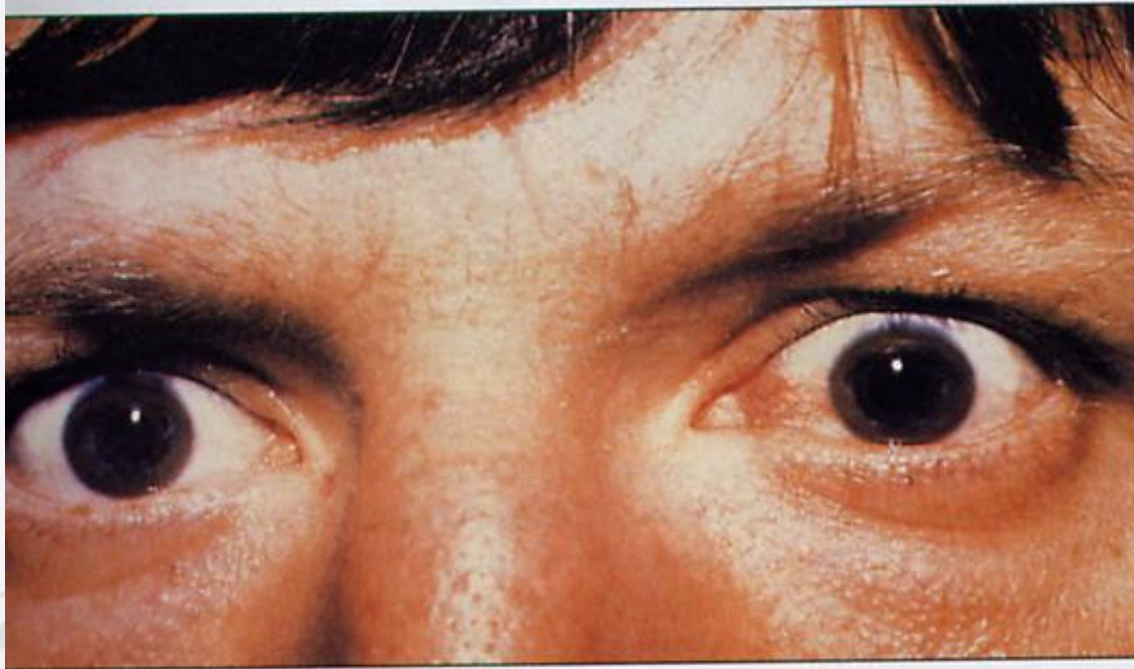


DEGENERAZIONE EPATO- LENTICOLARE – M. WILSON

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

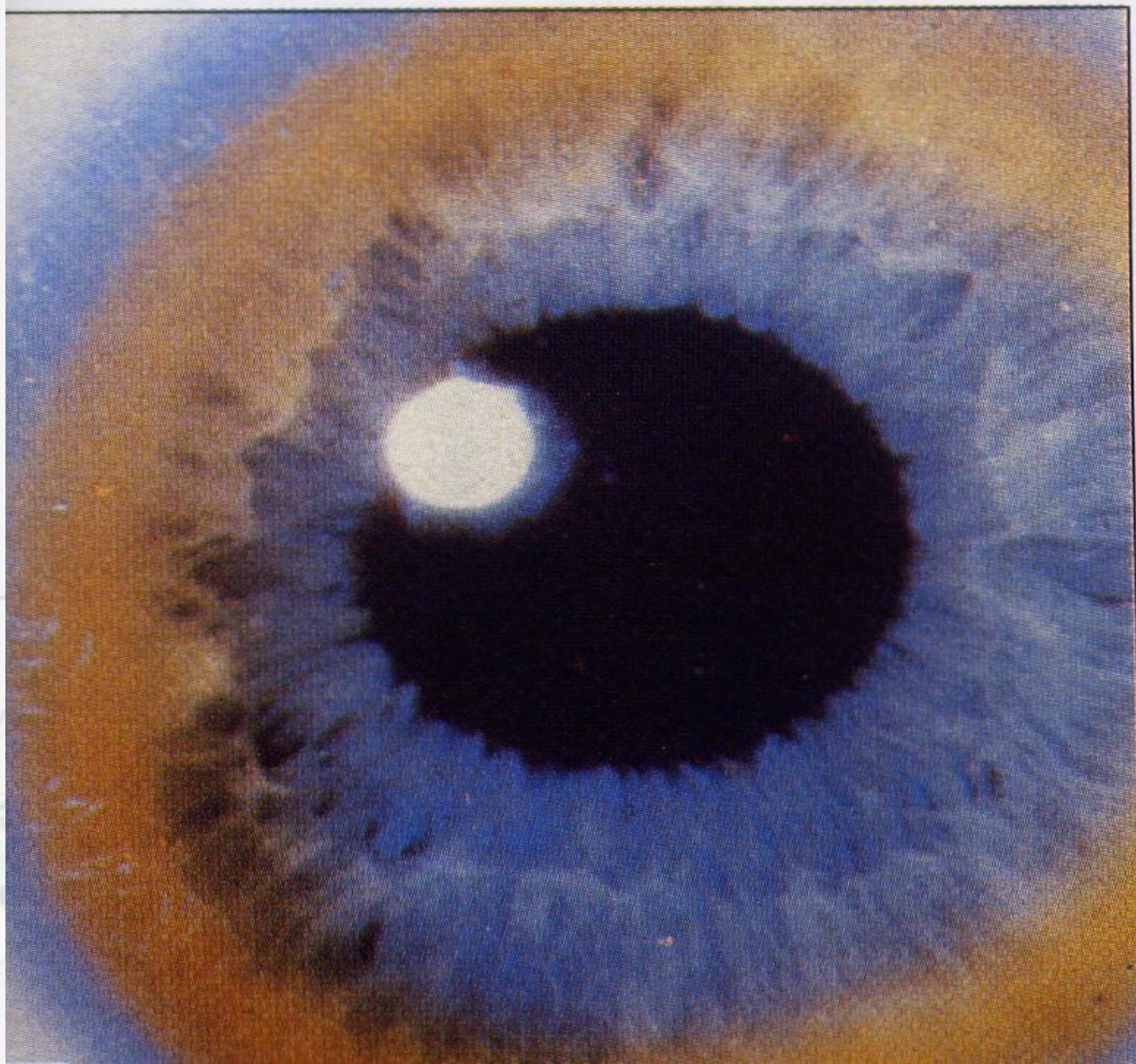
- MORBO DI WILSON

- 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 pericorneale di Kayser-Fleischer**, di colorito brunastro, dovuto a deposito di Cu.
- Talora **pseudocataratta “ a fiore di girasole “**.
- A prevalenza rigida (tipo Wilson) o ipercinetica (tipo Strümpell) o tipo Parkinson, o tipo spasmo di torsione.
- Diagnosi differenziale (con m. Parkinson, pseudosclerosi, spasmo di torsione, atetosi doppia) di solito facile in presenza di sintomi epatici e/o oculari.



Morbo di Wilson Anello di Keiser-Flecter

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, alterazioni psichiatriche 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-grigiastra [13]).



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

Morbo
di Wilson:



a



b



c

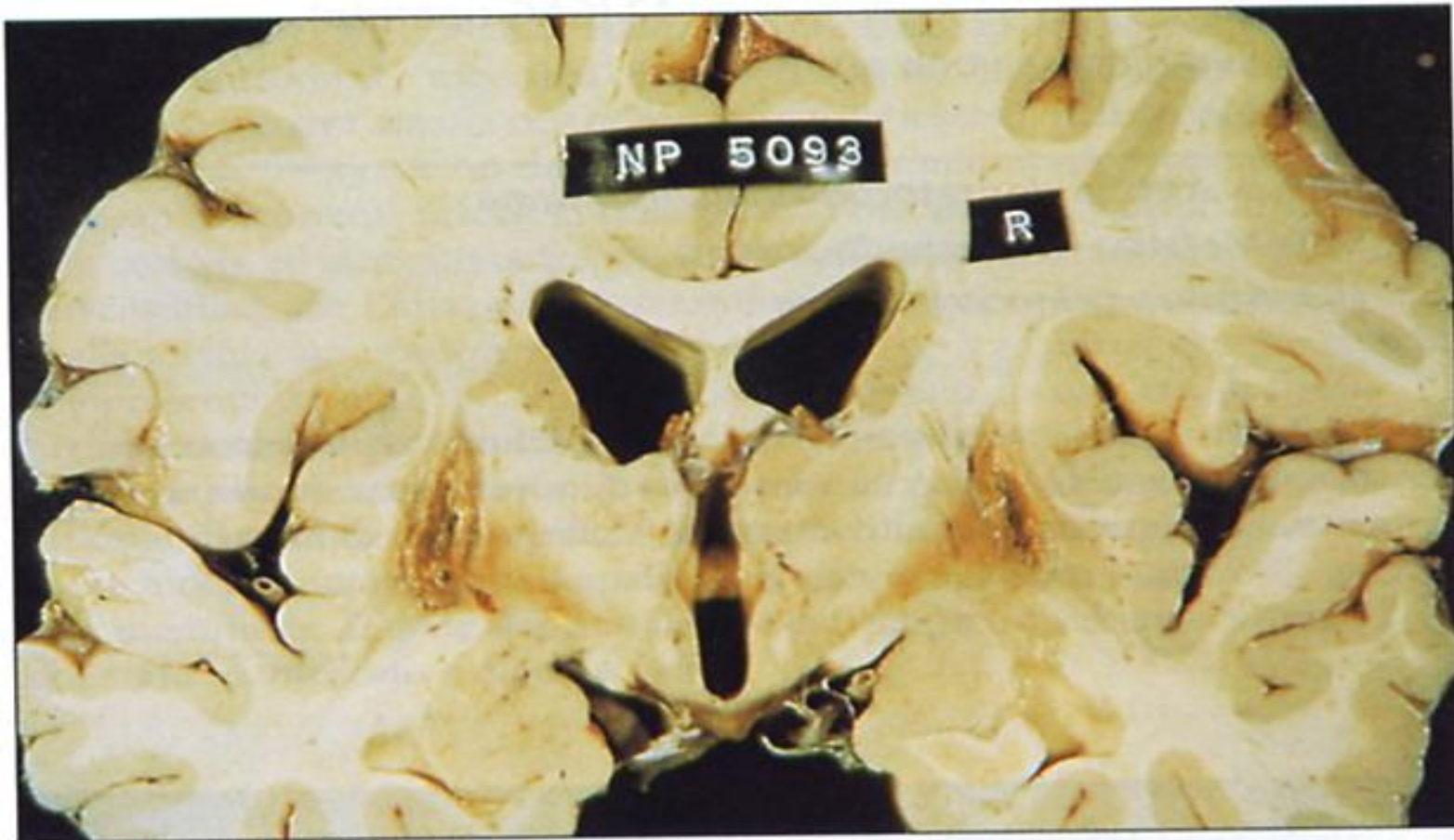
**EVOLUZIONE DEGLI ASPETTI EXTRAPIR-
AMIDALI IN UN CASO DI M WILSON.**

a nei primi mesi di malattia

b dopo un anno

c dopo due anni, nella fase preterminale.

- MORBO DI WILSON
- La **cirrosi epatica** presenta aspetto multilobulare 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 : poco brillante. Risultati transitori con i farmaci chelanti: B A L, penicillamina. Sali di zinco,
- Trapianto di fegato. Trattamento di elezione nelle forme aggressive, poco reattive alle terapie mediche



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.

TIC

DEFINIZIONE:

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

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

Possono manifestarsi anche come una assenza di movimento (tic 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 urla e vocalizzazioni improvvise.

Simple motor tics

- **Clonic**
 - brief (usually <100 msec), jerklike
 - “ Examples: blinking, nose twitching, head jerking
- **Dystonic**
 - sustained (usually >300 msec), twisting or squeezing movement or posture
 - “ Examples: blepharospasm, oculogyric movements, bruxism, mouth opening, torticollis, shoulder rotation
- **Tonic:**
 - sustained (usually >500 msec, isometric contraction
 - “ Examples: abdominal or limb tensing

Complex motor tics

- Coordinated, sequential movements that may resemble normal motor acts or gestures but are inappropriately intense and timed; may be repetitive (stereotypic)
- **1. Seemingly non purposeful:**
 - **Examples: head shaking, trunk bending**
- **2. Seemingly purposeful:** may be difficult to differentiate from compulsions
 - **Examples: touching, throwing, hitting, jumping, kicking, copropraxia, echopraxia**

Other tics

- **Simple phonic tics:** single, meaningless sounds and noises
- **Esamples:** **throat clearing, grunting, sniffing squeaking, coughing, barking, screaming, whistling, blowing, sucking**
- **Complex phonic tics:** linguistically meaningful utterances and verbalizations
- **Examples:** **coprolalia, echolalia, palilalia**
- **Compulsive tics:** movements or sounds that occur in response to inner urge or feeling

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

- **PHYSIOLOGIC TICS: Mannerism**
- **PATHOLOGIC TICS**
- **Primary**
- **Sporadic**
 - **1. Transient motor or phonic tics (<1 year)**
 - **2. Chronic motor or phonic tics (>1 year)**
 - **3. Adult-onset (recurrent tics)**
 - **4. Tourette syndrome**

Tics disorders

- Inherited
 - **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 più tic vocali, che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa, non necessariamente in modo concomitante.
- I tic 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.
- 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.

DEFINITE TOURETTE'S SYNDROME

- Both multiple motor and 1 phonic tic present at some time during illness, not necessarily concurrently
 - tics occur many times a day, nearly every day, or intermittently throughout a period of >1 year
 - The anatomic location, number, frequency, type, complexity, or severity of tics change over time
- Onset < age 21 years
- AIMs cannot be explained by other medical conditions
- Motor and/or phonic tics witnessed by a reliable examiner directly at some point during the illness or recorder by videotape or cinematography

Secondary (Tourettism)

- **Infections:** encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease, Sydenham's chorea
- **Drugs:** stimulants, L-dopa, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, antipsychotics
- **Toxins:** carbon monoxide
- **Developmental:** static encephalopathy, mental retardation syndromes, chromosomal abnormalities
- **Other:** head trauma, stroke, neurocutaneous syndrome, chromosomal abnormalities, schizophrenia, neuroacanthocytosis, degenerative disorders

Stereotypies & Tardive Dyskinesia

- Tardive = late
 - **Onset, with respect to initiation of inducing drug**
- Dyskinesia = abnormal movement
 - really “ dyskinesias “
 - “ **A variety of movements can be seen**

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.



- 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

Myoclonus

- Sudden, brief, shock-like involuntary movements caused by active muscle contractions or pauses in muscle activity

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.

Da un punto di vista fisiopatologico, una mioclonia esprime la scarica sincrona di un gruppo di motoneuroni periferici e 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.

Electrophysiologic Phenomenon

- **Positive Myoclonus**
 - contraction of a group of muscles
 - lasting < 300 msec

- **Negative Myoclonus (asterixis)**
 - sudden relaxation of a group of muscles

Body Parts Involved

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

Anatomical Origin of Electrical Discharge

- Cortical Myoclonus
 - **Epileptic**
- Subcortical Myoclonus
- Spinal or Segmental Myoclonus
- Peripheral Myoclonus
 - **eg. hemifacial spasm**

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 Syndrome).**
- **Mioclono essenziale familiare benigno (autosomico dominante).**
- **Malattia dei sussulti “sursauts”**

SINDROMI MIOCLONICHE “Corticali” NELLE EPILESSIE

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

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 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 Koienikov

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

	Terapia
<p>1. Mioclonie psicogene Mioclonie in fase di addormentamento/risveglio Mioclonie da spavento Mioclonie da lavoro muscolare Singhiozzo</p>	<p>Non necessaria</p> <p>Metoclopramide, carbamazepina clorpromazina</p>
<p>2. Mioclonie essenziali Familiare o sporadico (5°-20° anno di vita) Mioclonie notturne (disturbi del sonno) Iperreflessia</p>	<p>Clonazepam, baclofen, valproato</p> <p>Valproato, clonazepam Diazepam, fenobarbital, piracetam</p>
<p>3. Mioclonie epilettiche Epilessie neonatali e giovanili Epilessia parziale continua Epilessia riflessa (fotosensibile) Epilessia mioclonica progressiva Unverricht-Lundborg)</p>	<p>ACTH, clonazepam, valproato, difenilidantoina, carbamazepina</p> <p>Clonazepam, fenobarbital</p>
<p>4. Mioclonie riflesse reticolari Dissinergia cerebellare mioclonica (Ramsay-Hunt) Mioclonie riflesse post-anossiche (Lance-Adams) Mioclonie metaboliche (uremia, epatopatia) Encefalopatie tossiche (amipramina, mercurio, bismuto)</p>	<p>Clonazepam, valproato</p> <p>Clonazepam, valproato</p> <p>Clonazepam</p> <p>Clonazepam</p>
<p>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)</p>	<p>ACTH, clonazepam, fenobarbital, propranololo</p> <p>Clonazepam, carbamazepina, diazepam</p> <p>Clonazepam, tetrabenazina</p>

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

	Terapia
1. Mioclonie psicogene Mioclonie in fase di addormentamento/risveglio Mioclonie da spavento Mioclonie da lavoro muscolare Singhiozzo	Non necessaria Metoclopramide, carbamazepina clorpromazina
2. Mioclonie essenziali Familiare o sporadico (5°-20° anno di vita) Mioclonie notturne (disturbi del sonno) Iperecplasia	Clonazepam, baclofen, valproato Valproato, clonazepam Diazepam, fenobarbital, piracetam
3. Mioclonie epilettiche Epilessie neonatali e giovanili Epilessia parziale continua Epilessia riflessa (fotosensibile) Epilessia mioclonica progressiva (Unverricht-Lundborg)	ACTH, clonazepam, valproato, difenilidantoina, carbamazepina Clonazepam, fenobarbital
4. Mioclonie riflesse reticolari Dissinergia cerebellare mioclonica (Ramsay-Huny) Mioclonie riflesse post-anossiche (Lance-Adams) Mioclonie metaboliche (uremia, epatopatia) Encefalopatie tossiche (imipramina, mercurio, bismuto)	Clonazepam, valproato Clonazepam, valproato Clonazepam Clonazepam
5. Mioclonie sintomatiche Sindrome mioclonica con opsoclono (parainfettiva o paraneoplastica) Mioclonie da lesioni focali (negli infarti del tronco encefalico) Mioclonie spinali (nelle mieliti, tumori midollari)	ACTH, clonazepam, fenobarbital, propranololo Clonazepam, carbamazepina, Clonazepam, tetrabenazina

Terapia delle forme miocloniche

	Terapia
1. Mioclonie psicogene Mioclonie in fase di addormentamento/risveglio Mioclonie da spavento Mioclonie da lavoro muscolare Singhiozzo	Non necessaria Metoclopramide, carbamazepina clorpromazina
2. Mioclonie essenziali Familiare o sporadico (5°-20° anno di vita) Mioclonie notturne (disturbi del sonno) Iperecplasia	Clonazepam, baclofen, valproato Valproato, clonazepam Diazepam, fenobarbital, piracetam
3. Mioclonie epilettiche Epilessie neonatali e giovanili Epilessia parziale continua Epilessia riflessa (fotosensibile) Epilessia mioclonica progressiva (Unverricht-Lundborg)	ACTH, clonazepam, valproato, difenilidantoina, carbamazepina Clonazepam, fenobarbital
4. Mioclonie riflesse reticolari Dissinergia cerebellare mioclonica (Ramsay-Hunt) Mioclonie riflesse post-anossiche (Lance-Adams) Mioclonie metaboliche (uremia, epatopatia) Encefalopatie tossiche (imipramina, mercurio, bismuto)	Clonazepam, valproato Clonazepam, valproato Clonazepam Clonazepam
5. Mioclonie sintomatiche Sindrome mioclonica con opsoclono (parainfettiva o paraneoplastica) Mioclonie da lesioni focali (negli infarti del tronco encefalico) Mioclonie spinali (nelle mieliti, tumori midollari)	ACTH, clonazepam, fenobarbital propranololo Clonazepam, carbamazepina, Clonazepam, tetrabenazina