

COREA DI HUNTINGTON

Sintesi delle attuali conoscenze

Introduzione

Circa il 5% della popolazione mondiale soffre di malattie genetiche conosciute (1). Finora piu' di 50.000 geni (Progetto Genoma) sono stati mappati in specifiche regioni cromosomiche e moltissime mutazioni geniche sono state identificate (2). Nel 1993 e' stata identificata la mutazione causa della malattia di Huntington (MH), che e' una delle piu' gravi malattie ereditarie del Sistema Nervoso: "one of the most dreadful diseases that man is liable to" (3).

Soggetti con caratteristiche cliniche riferibili ad MH sono stati descritti gia' nel sedicesimo secolo quando la terribile danza incontrollabile era attribuita a cause soprannaturali. Paracelsus introdusse il termine "corea", dal latino choreus e dal greco chorus nel senso di danza (4). Nel 1872 George Huntington in maniera esauriente descrisse per la prima volta i sintomi della malattia nel suo articolo "On Chorea". Oggi la corea e' ritenuta solo uno dei sintomi della malattia anche se il piu' caratteristico, per cui si preferisce utilizzare il termine di "malattia" piu' che di "corea" di Huntington. Negli ultimi 20 anni, molto e' stato compreso circa le cause e gli effetti di MH e sui trattamenti, le terapie e le tecniche per controllare i sintomi della malattia.

MH è una malattia degenerativa i cui sintomi sono causati dalla perdita di

cellule in una zona del cervello chiamati gangli della base. Questo danno delle cellule coinvolge le capacità cognitive (pensiero, giudizio, memoria), i movimenti ed il controllo emotivo. I sintomi appaiono gradualmente, generalmente tra i 30 e i 50 anni. Ad ogni modo la malattia può colpire i giovani (vedi MH giovanile) e gli anziani. In molti casi, le persone possono mantenere la loro indipendenza per diversi anni dalla comparsa del primo sintomo.

Ereditarieta'

MH è una malattia autosomico-dominante perché è trasmessa da una generazione alla successiva attraverso la trasmissione dal genitore al figlio. Ciascun figlio di un genitore affetto ha una possibilita' su due (50%) di aver ereditato il gene che causa MH, ed è pertanto "a rischio". Le persone che portano il gene sviluppano MH a meno che non muoiano per altre cause prima che si manifestino i primi sintomi. Maschi e femmine hanno la stessa probabilità di ereditare il gene dal genitore affetto. Coloro che non hanno ereditato il gene, non svilupperanno la malattia, e nemmeno i loro figli; MH non "salta una generazione". E' possibile fare test genetici per determinare se una persona sia portatore o meno del gene che causa MH.

Dati epidemiologici

L'MH ha una prevalenza variabile nelle differenti parti del mondo con valori in Europa di circa 4-7/100.000 (5). In Italia, studi epidemiologici eseguiti in differenti aree geografiche hanno rilevato tassi compresi tra 2.3 e 4.8 (5-9). Oggi riteniamo che una stima di frequenza indichi un valore di circa 5-10 persone ammalate per 100.000 abitanti. La malattia e' stata riscontrata in tutti i piu' importanti gruppi etnici, benché con diversa frequenza. Alcuni casi di aree con piu' elevata frequenza di malattia sono stati ricollegati ad un "effetto del fondatore". Per esempio l'alta prevalenza di 7000 per milione riscontrata nella regione di Lago Maracaibo in Venezuela ha sempre trovato spiegazione nell'emigrazione di un unico individuo affetto dal Nord dell'Europa che avrebbe diffuso il male tra le popolazioni locali (4). Così pure pazienti affetti di origine Sudafricana fanno risalire la loro origine fino al 1652, quando un soggetto affetto Olandese si trasferì a Città del Capo (4). Studi genealogici eseguiti in altri paesi come il Venezuela, l'Australia, il Canada e gli Stati Uniti indicano l'Europa nord-occidentale come il piu' abbondante serbatoio di cromosomi dell'MH (4). Altre popolazioni come quelle Giapponesi, Cinesi, e Nere d'Africa mostrano invece una bassa prevalenza di malattia (3.8, 1.5, 0.6 per milione) (4). La minore frequenza di contatti con queste popolazioni da parte delle popolazioni Europee legata ad un minore tasso di emigrazione e' stata fino ad oggi ritenuta la causa piu' importante di tali differenze. Gli studi genetici degli aplotipi successivi alla identificazione del gene della malattia hanno però suggerito nuove stimolanti ipotesi (10). Emergerebbe, da questi dati, una predisposizione genetica di popolazioni che mostrerebbero una maggiore suscettibilità a nuove mutazioni di MH (Europa Occidentale) rispetto ad altre meno suscettibili (popolazioni orientali).

La Famiglia

MH è inoltre una fonte di disagio familiare perché il suo impatto coinvolge tutti i membri della famiglia. Con il progredire della malattia, il ruolo della famiglia della persona affetta gradualmente cambierà. Il compagno/a dovrà assumersi più responsabilità, gestione della casa, decisioni da prendere ed obblighi verso i genitori che il suo/a partner non può più soddisfare. Inoltre, il partner diverrà probabilmente la persona più attenta alle cure da somministrare. Bambini ed adolescenti devono vivere con il genitore affetto e la loro condotta potrebbe essere particolare. Loro possono chiedere di partecipare alle cure del genitore. Per i genitori, parlare con i bambini di MH può provocare difficili situazioni.

Ad un bambino si può parlare di MH? Se sì, a che età? A che età un bambino può avere idea di essere a rischio di MH? Non sono domande facili, anche perché il bambino cresce in modi diversi e ciascuna famiglia ha una situazione diversa. Generalmente è preferibile essere il più aperti possibile, senza allarmismi, ed affrontare le situazioni volta per volta. In questo modo, un bambino può sviluppare una graduale consapevolezza della MH e non trovarsi sommerso da una serie di informazioni tutte in una volta. Non è utile trattare MH come un vergognoso segreto familiare, negando la verità e la realtà della situazione si può portare a sfiducia e risentimento.

Caratteristiche cliniche

L'MH e' caratterizzata da movimenti involontari di tipo coreico, disturbi psichici e demenza. L'eta' di insorgenza e' assai variabile potendosi la malattia manifestare a 2 come a 90 anni anche se in genere i primi sintomi appaiono in media all'eta' di 38 anni (11). Le alterazioni cognitive precedono il disordine del movimento in oltre la meta' dei casi affetti da MH (12). Spesso disturbi psichici minori come l'irritabilita' o la depressione del tono dell'umore insieme ad un modesto disturbo della coordinazione motoria e lievi e sporadiche ipercinesie simili a scatti (jerky movements) possono costituire i primi segni evidenti di malattia che notoriamente ha un esordio subdolo. L'MH ha un andamento ingravescente per cui corea e disturbo cognitivo peggiorano col progredire della malattia. La disartria, che si manifesta come rallentamento e disorganizzazione del linguaggio si associa alla difficolta' di deglutizione che, anche, rappresenta un sintomo comune (4).

La malattia ha una durata di 15-25 anni dopo l'insorgenza dei sintomi, ma abbiamo motivo di ritenere che in molti casi la sua durata possa essere superiore, anche di 35-40 anni. Le cause piu' frequenti di morte sono costituite dalle complicazioni cardiache, la polmonite ab ingestis, gli ematomi da traumi cranici per via delle ipercinesie o della instabilita' dell'equilibrio ed il suicidio (12, 13). Il suicidio, in particolare, rappresenta un rischio importante di morte nei soggetti affetti da MH e nei loro familiari; ricorre ad una frequenza piu' elevata nelle famiglie MH rispetto alla popolazione generale e puo' caratterizzare talvolta l'esordio della malattia (13). Il reperto autoptico post-mortem del cervello con l'evidenza di atrofia del nucleo caudato ha costituito fino a prima del clonaggio del gene una importante

conferma diagnostica di MH cosi' come la storia familiare positiva di malattia era indispensabile come supporto alla diagnosi. Il test genetico consente oggi la definitiva conferma del sospetto diagnostico.

Ipercinesie coreiche al volto, arti e tronco e disturbi della deambulazione, costituiscono i segni piu' tipici di malattia, benché il 5% dei pazienti, spesso quelli con insorgenza giovanile, non sviluppano corea ma un progressivo rallentamento dei movimenti verso una forma rigida (4). Inoltre, sintomi motori atipici diversi dalla corea possono talvolta aprire il quadro clinico (distonia, bradicinesia, incoordinazione e tic) (14).

Neuropatologia

Le basi biochimiche della MH sono attualmente ancora poco conosciute nel dettaglio. Si osserva una degenerazione cellulare non solo all'interno dei gangli della base (nucleo caudato, putamen pallido), ma anche della corteccia cerebrale che presenta un precoce dismetabolismo. Nei nuclei della base la degenerazione neuronale seguirebbe dei criteri di progressione regionale, avendo inizio nel corpo del caudato. Le cellule della *matrice* muoiono prima coinvolgendo, poi, l'intero striato. Alcune specifiche popolazioni cellulari come i neuroni spinosi di media taglia (Golgi II), la maggiore percentuale di neuroni striatali, sono le piu' colpite. Col progredire della malattia si associa la degenerazione di cellule della corteccia, del segmento esterno del globo pallido ed, eventualmente, dell'ipotalamo. E' in genere risparmiato il cervelletto, anche se un suo coinvolgimento e' possibile in alcuni casi. Nuove

acquisizioni sulla storia naturale del coinvolgimento del cervello consentiranno di comprendere dove esattamente ha inizio il danno neuronale e quanto tempo prima che la sintomatologia abbia inizio.

Sintomi e fasi di MH

I sintomi di MH variano molto da persona a persona, anche all'interno della stessa famiglia. Per alcuni, i movimenti involontari possono essere prominenti anche nelle prime fasi. Per altri, ad una minore evidenza dei primi si possono contrapporre sintomi emotivi e comportamentali. Di seguito sono elencati i sintomi più comuni di MH.

Sintomi emotivi/comportamentali

Depressione, irritabilità, ansia ed apatia sono spesso modi di scontrarsi con MH. Alcune persone possono manifestare depressione per un periodo di mesi o anche anni prima che siano evidenti i primi sintomi di malattia. Cambiamenti comportamentali possono includere aggressività, cambiamenti di personalità, isolamento sociale. Spesso i tratti esistenti della personalità possono essere esacerbati da MH. Ad esempio una persona che è tendenzialmente irritabile può divenire aggressiva. Disturbi di tipo schizofrenico ed altri seri problemi psichiatrici sono rari in MH e tuttavia possono verificarsi.

Sintomi cognitivi/intellettivi

Leggeri cambiamenti intellettivi sono spesso il primo segno di disturbi cognitivi. Tali cambiamenti possono coinvolgere una ridotta capacità ad

organizzare le situazioni di routine o anche una riduzione della capacità di affrontare nuove situazioni. Si può avere riduzione della memoria a breve termine mentre la memoria a lungo termine resta intatta. Inoltre sforzi lavorativi diventano molto difficili.

Sintomi motori

Sintomi motori, come detto, possono essere assai variabili nelle loro manifestazioni e non sempre facilmente riconoscibili. E' possibile che ci sia un generico impaccio motorio o piuttosto un disturbo tipo tic. La scrittura può cambiare e possono apparire smorfie facciali. Con il passare del tempo può essere coinvolta la coordinazione e la concentrazione, come per la guida, che diventa più difficoltosa. Questi sintomi iniziali gradualmente si sviluppano fino ad essere movimenti involontari della testa, del tronco e degli arti che provocano dei problemi nel camminare. La parola e la deglutizione possono essere pregiudicati. I movimenti generalmente tendono ad aumentare durante gli sforzi volontari, stress o eccitamento, mentre diminuiscono a riposo e durante il sonno.

Le fasi di MH

Il pattern e la gravità dei sintomi variano da persona a persona; il corso della malattia può tuttavia essere diviso in 3 fasi. La prima fase comprende manifestazioni come sottili cambiamenti nella coordinazione, alcuni movimenti involontari, difficoltà di concentrazione, e, spesso, depressione ed irritabilità. In questa fase le medicine sono spesso efficaci nel migliorare lo stato depressivo ed altri sintomi emotivi. Nella fase intermedia, i movimenti involontari (corea)

possono diventare molto pronunciati. L'andatura barcollante può essere scambiata con manifestazioni da abuso di alcool o droghe (è utile portare documenti che dicano chiaramente della diagnosi di MH). Comincia ad essere coinvolta la parola e la deglutizione. I ragionamenti gradualmente diminuiscono. In questa fase può risultare più difficile svolgere un lavoro e gestire le responsabilità domestiche. Anche qui, semplici strategie possono aiutare a diminuire le frustrazioni, aumentare la funzionalità e prolungare l'indipendenza. Per esempio, la perdita di orientamento e la memoria a breve termine possono essere indirizzate da bigliettini, cercando di mantenere una routine quotidiana e scrivendo sul calendario la lista degli appuntamenti ed eventi. Nella fase avanzata di MH possono subentrare movimenti involontari aumentati in ampiezza e frequenza (corea grave) che si trasforma in distonia, che, poi, diviene rigidità (Figura 1-2). Subentrano difficoltà nella capacità di alimentarsi e ciò contribuisce alla perdita di peso. In queste fasi le persone affette sono totalmente dipendenti da altre per tutto, non possono camminare a lungo e possono perdere la capacità di esprimersi verbalmente. Sebbene le capacità cognitive siano severamente colpite, è importante ricordare che la persona è generalmente ancora consapevole della sua condizione, è capace di comprendere il linguaggio e mantiene la capacità di esternare i sentimenti. Queste persone possono continuare a gioire guardando foto ed ascoltando storie di familiari ed amici. Le persone non muoiono di MH, ma in seguito alle complicazioni della malattia, come soffocamento o infezioni. La morte generalmente si verifica in media dopo 15-20 anni dall'insorgenza.

Malattia di Huntington giovanile

In circa il 10% dei casi, l'MH colpisce prima dei 20 anni. I bambini molto spesso ereditano la malattia dal padre (MH è ereditata con la stessa frequenza da entrambi i genitori). I sintomi della forma giovanile di MH sono a volte diversi dalla forma adulta, come accade ad esempio nella variante di Westphal. I sintomi iniziali generalmente implicano lentezza, rigidità, deambulazione goffa, difficoltà nella parola e, talvolta, da crisi epilettiche che si manifestano nel 30-50% dei casi. Successivamente, il bambino può diventare lento nel rispondere e trovare difficoltà nel proseguire la scuola. Il decorso della variante giovanile può essere più severo rispetto a quello dell'adulto. Questo gruppo può essere ulteriormente suddiviso in quelli che presentano un'insorgenza infantile prima dei 10 anni e quelli con insorgenza nell'adolescenza da 10 a 20 anni di età. Dati contrastanti sono riportati sulla progressione di malattia nei casi giovanili rispetto a quelli ad insorgenza più tardiva. In contrasto con i principi Mendeliani dell'ereditarietà, la maggioranza dei casi giovanili eredita la mutazione dal genitore di sesso maschile (64% con insorgenza tra 10 e 20 anni, 100% con insorgenza prima dei 10 anni). Ciò risulta in accordo con l'osservazione di famiglie con casi non giovanili di MH ove l'anticipazione è prevalentemente legata alla trasmissione del gene mutato attraverso la linea germinale paterna. Recentemente sono state acquisite nuove importanti informazioni sulla condizione giovanile di MH e dell'effetto del sesso del genitore ammalato e dell'influenza di nuovi altri geni sulla insorgenza precoce di malattia (18). Tali dati permettono di dire che, nella particolare condizione di casi giovanili, l'anticipazione è condizionata solo in parte dal sesso del genitore

affetto poichè anche se la MH viene trasmessa da madre è possibile che vi sia una notevole anticipazione dell'età di insorgenza, anche se non è accompagnata da una grande variazione del numero di CAG. Tale caratteristica si osserva molto più di frequentemente nella trasmissione paterna.

La diagnosi

La conferma della diagnosi clinica di MH si esegue con un test genetico (15). Tuttavia esami neurologici e psicologici ed una dettagliata storia familiare possono essere di supporto. NMR e Tac cerebrale possono essere incluse negli esami, ma non sono sufficienti per la diagnosi. Un risultato positivo al test genetico (che indica la presenza di mutazione nel gene MH) non rappresenta una diagnosi di malattia nei soggetti asintomatici a rischio in assenza di segni di MH. E' preferibile una visita neurologica presso un medico che abbia familiarità con MH, poiché i sintomi possono somigliare a quelli di altri disturbi come il Parkinson, l'Alzheimer o ancora la schizofrenia. E' necessario che un adeguato supporto psicologico di consultorio genetico si renda disponibile per le persone che ricevono la diagnosi di MH per la prima volta.

Essere a rischio di MH

L'essere a rischio di MH coinvolge persone diverse in modo diverso. Alcuni scelgono di non parlare o pensare al loro stato di rischio, fino al punto di

evitare gli altri membri della famiglia. Altri pensano continuamente al loro stato di rischio ed alla possibilità di sviluppare MH. Questo può avere un'influenza negativa e può portare a comportamenti impulsivi o auto-distruttivi. Altri ancora sono capaci di trovare un approccio più bilanciato ed affrontano tutto in un modo migliore. Essere a rischio di MH influenza molto le scelte di vita come il matrimonio, la pianificazione di una famiglia e la carriera. Tale situazione può avere un'influenza devastante sull'attività di tutti i giorni. Un episodio di impaccio nei movimenti, di semplice contrazione muscolare o di dimenticanza, che tutti possono avere, può essere visto come un potenziale sintomo di MH e può portare ad un notevole stress emotivo. Molte persone accettano l'incertezza di essere a rischio di MH, specialmente in assenza di un efficace trattamento o cura per la malattia. Pertanto molti preferiscono vivere nell'incertezza piuttosto che fare il test che potrebbe rimuovere ogni dubbio o per contro confermare se si svilupperà MH. Per altri, il test genetico per MH offre la possibilità di dare un termine all'incertezza e renderli così capaci di prendere delle decisioni sul loro futuro.

Test genetico

Subito dopo la scoperta del gene MH nel 1993, è stato possibile effettuare un test che permette alle persone di scoprire se sono portatori del gene che causa l'MH. I primi test erano basati su un processo di "analisi di linkage" che richiede un campione di sangue di diversi membri della famiglia. Il nuovo "test genetico diretto" è molto più accurato e richiede il sangue solo dell'individuo

che si sottopone al test. E' stato trovato che il gene MH contiene una regione specifica che è espansa nelle persone affette. In tutte le persone, quest'allungamento del materiale genetico, o DNA, contiene un pattern chiamato "ripetizioni di trinucleotidi". I nucleotidi sono i mattoni del DNA e sono rappresentati dalle lettere G, C, A e T. In molte persone, il pattern di ripetizione CAG è presente 30 volte o meno, mentre in MH, è presente più di 36 volte (Figura 3-4). Analizzando il DNA della persona e contando il numero di CAG, è possibile dire se la persona svilupperà MH. Il test non può predire con esattezza l'età di insorgenza. La decisione di sottoporsi al test è personale e non può essere presa con leggerezza. Ciascuno deve prendere in considerazione le circostanze e non ci sono risposte "giuste" o "sbagliate". Un individuo a rischio non può essere forzato. I bambini generalmente non sono capaci di considerare appieno le implicazioni del test e possono essere vulnerabili a pressioni esterne. Quindi, la minima età richiesta è almeno 18 anni. Ci sono pertanto diverse persone che possono aiutare nel prendere una decisione di questo tipo. Fondamentale è il ruolo dei centri attrezzati per la somministrazione dei test genetici con personale esperto e qualificato. E' raccomandabile, pertanto, che le persone che si sottopongono al test lo facciano in un centro specifico; tale centro coinvolge un team di professionisti che conoscono MH. La procedura del test implica sessioni con varie figure professionali (16, 17). Si include una sessione dedicata a ciascuno dei seguenti scopi: consulenza genetica, esame neurologico, colloquio psicologico, discussione del risultato e controllo a distanza di tempo. La flow-chart e' riportata in Figura 5. Il test genetico in se è un prelievo del sangue. Il proposito della sessione preliminare è assicurarsi che la persona capisca le potenziali implicazioni del suo stato genetico e che sia preparata a

ricevere il risultato. L'esame neurologico determinerà se è presente il primo sintomo di MH. Se la persona dovesse risultare affetta si potrà ridiscutere la procedura del test. E' importante sottolineare che al momento del test MH non si può determinare quando la malattia comincerà il suo corso e quale sarà la sua gravità. Le persone che ricevono un test positivo per MH possono rimanere sane per molti anni. MH può essere diagnosticato solo attraverso un esame neurologico. Al fine di pianificare una famiglia, una coppia può richiedere il test prenatale del feto. Una variazione "non scoperta- non svelata" del test prenatale può essere fatta usando il test di esclusione. Invece di esaminare il gene, questo metodo compara il pattern di cromosomi ereditati per diversi membri della famiglia con i cromosomi ereditati dal feto. In questo modo, il rischio approssimativo che il feto ha di portare il gene MH può essere determinato senza scoprire lo stato genetico del parente a rischio.

Possibili Terapie

Il trattamento per MH ha varie forme. Mentre i trattamenti correnti non alterano il corso di MH, le medicine possono essere efficaci in alcuni sintomi comuni, come la depressione, l'ansia. I movimenti involontari non devono necessariamente essere inibiti dall'uso di farmaci perche' spesso i pazienti non hanno la consapevolezza della corea. Alcuni medici possono prescrivere farmaci quando questi siano assolutamente necessari. In molti casi, persone con MH reagiscono meglio quando le medicine sono ridotte al minimo. Pertanto, i farmaci che sono efficaci in una fase della malattia possono non esserlo in

un'altra. Per tutti questi motivi è preferibile rivolgersi ad un neurologo che abbia esperienza con MH; non tutti i neurologi possono avere la conoscenza adeguata. E' probabile che il medico di famiglia non abbia molta esperienza con la malattia di Huntington, risulta quindi indispensabile rivolgersi ad un neurologo che possa offrire il trattamento migliore in base alle condizioni della persona affetta. La persona affetta ed i membri della famiglia giocano un ruolo critico nel monitorare l'efficienza di ciascuna cura e trattamento. Potrebbe risultare utile consultare un terapeuta ed un patologo del linguaggio così da migliorare la qualità della vita fin dalle prime fasi. La nutrizione è importante per la vita di ognuno, ma ha un ruolo fondamentale nelle persone affette da MH. Tali persone infatti hanno un elevato fabbisogno calorico per mantenere il peso corporeo. Mantenere, o aumentare peso può aiutare a ridurre i movimenti involontari ed altri sintomi, in particolare nella fase tardiva di MH. Supplementi nutrizionali possono aiutare ed un nutrizionista può offrire altri validi consigli. Spesso il miglior consiglio ed il miglior supporto emotivo può venire da chi è già stato coinvolto dal problema. L'aiuto reciproco che una persona può ritrovare in altri familiari può contribuire non poco all'accettazione del risultato.

La ricerca per la cura

La chiave per il miglior trattamento ed un'eventuale cura contro MH è la ricerca. Ci sono state diverse scoperte entusiasmanti negli ultimi anni, specialmente da quando è stato scoperto il gene MH nel 1993. Sono state scoperte alcune proteine del cervello che sembra interagiscano con l'hantintina,

la proteina espressa dal gene MH. La ricerca tende a determinare come queste sostanze, insieme, provochino i sintomi di MH, e trovare il modo di bloccare questa interazione, per una possibile terapia risolutiva. Nella [Figura 6](#) è riportato un esempio da espansione con un tratto di CAG espanso a cui corrisponde una proteina con un numero di amminoacidi "Q" maggiore della norma.

Bibliografia

1. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF (1991). *Genetics in Medicine* 5^a ed. WB Saunders Co, Philadelphia, pp10.
2. McKusick VA (1989). *Mendelian Inheritance in Man*, 9^a ed. Johns Hopkins University Press, New York, pp 4.
3. Davenport CB and Muncey EB (1916). Huntington's chorea in relation to heredity and eugenics. *Am J Insan* 73: 195-222.
4. Hayden MR (1981). *Huntington's chorea*. Springer-Verlag, New York.
5. Harper SP (1992). The epidemiology of Huntington disease. *Hum Genet* 89: 365-376.
6. Frontali M, Malaspina P, Rossi C, et al. (1990). Epidemiological and linkage studies on Huntington disease in Italy. *Hum Genet* 85: 165-170.
7. Groppi C, Barontini F, Braco L, et al. (1986). Huntington chorea: a prevalence study in the florence area. *Acta Psych Scand* 74: 266-268.
8. Mainini P, Lucci B, Guidetti D, et al. (1982). Prevalenza della malattia di Huntington nelle province di Reggio Emilia e Parma.
9. Squitieri F, Di Maio L, Boiano S, et al. (1989). Epidemiology and molecular genetics of Huntington disease in Italy. Abstr XIV World Congress Of Neurology, *Off J Neurol Soc India suppl.* vol 37 (ottobre).
10. Squitieri F, Andrew SE, Goldberg YP, et al. (1994). DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet* 3: 2103-2114.
11. Conneally PM (1984). Huntington's disease: genetics and epidemiology *Am J Hum Gent* 36: 506-529.
12. Wexler NS, Rose EA, Housman DE (1991). Molecular approaches to ereditary disease of the nervous system: Huntington disease as a paradigm. *Ann Rev Neurosci* 14: 503-529.
13. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, et al. (1993). Suicide risk in Huntington disease. *J Med Genet* 30: 293-295.
14. Squitieri, F.; Berardelli, A.; Nargi, E.; Castellotti, B.; Mariotti, C.; Cannella, M.; Lavitrano, M.L.; de Grazia, U.; Gellera, C.; Ruggieri, S.

Atypical movement disorders in the early stages of Huntington's disease: clinical and genetic analysis. *Clin Genet* 58: 50-56; 2000.

15. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. (1994). A worldwide study of the Huntington's disease mutation. *New Eng J Med* 330: 1401-1406.
16. Squitieri F, Campanella G and Hayden MR (1996). Update on genetics of Huntington's disease: availability of direct and accurate predictive test. *Ital J Neurol Sci* 17: 185-187
17. Benjamin CM, Adam S, Wiggins S, et al. (1994). Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 55: 606-617.
18. M. Cannella, C. Gellera, V. Maglione, P. Giallonardo, G. Cislighi, M. Muglia, A. Quattrone, F. Pierelli, S. Di Donato, and *F. Squitieri (2003). The gender effect of juvenile Huntington disease patients of Italian origin. *Am J Med Genet*, in press.

Linee guida nel consiglio genetico nella malattia di Huntington

La malattia di Huntington (MH) e' una patologia ereditaria autosomica dominante del Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da un esordio generalmente successivo all'eta' del concepimento (intorno ai 35-40 anni) e da una sintomatologia assai gravemente disabilitante e progressiva. Le caratteristiche della sintomatologia clinica con presenza di segni sia neurologici (motori e cognitivi) che psichiatrici (elevata frequenza di suicidi e disturbi gravi del comportamento) associate ad un quadro particolarmente devastante nel corso degli anni rendono l'approccio alla diagnosi genetica molto delicato. La causa della malattia e' una mutazione da espansione di

trinucleotidi CAG nel gene IT15 sul braccio corto del cromosoma 4p16.3 oltre 35 [1]. Lunghezze del tratto comprese tra 36 e 41 CAG rappresentano una zona di bassa penetranza in cui l'età di inorganza puo'essere assai variabile e, talvolta, molto tardiva. Pertanto l'esecuzione del test genetico, pur potendo esprimere un'indicazione chiara sulla futura condizione di rischio degli individui a rischio perche' figli di genitore ammalato, non ha consentito fino ad oggi di predire dettagli sulla severita' del decorso e sulla insorgenza dei sintomi. Le linee guida internazionali diffuse dalla International Huntington Association (IHA) e dalla World Federation of Neurology (WFN) [2], pur rappresentando una fondamentale indicazione per buona parte dei protocolli oggi in uso nel mondo [3] compreso quello disponibile presso l'Unita' di Neurogenetica dell'IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS) formalmente approvato dal Comitato di Bioetica [4], non consentono di trovare sempre chiare risposte a quesiti generati da recenti avanzamenti delle conoscenze su questa malattia. Piu' in dettaglio esistono delle condizioni genetiche di MH che, pur essendo rare, meritano una particolare attenzione perche' non contemplate dalle linee guida. Si tratta dell'esecuzione di test genetico in forma presintomatica nei casi di pre-mutazione [4] ed in quelli di familiarita' positiva per omozigosi del tratto mutato [5].

Pre-mutazioni

Un individuo portatore di una tratto di CAG di lunghezza intermedia (29-35 CAG) ha un fenotipo normale dunque non associato alla MH. Tuttavia la trasmissione meiotica attraverso la linea germinale maschile puo' trasformare questo tratto di lunghezza intermedia in espansione patologica

nella prole. Nel caso dunque un soggetto a rischio venisse trovato con una condizione intermedia esisterebbe un rischio di malattia trasmessa ai figli di circa 8-10 %. Si tratta di un rischio che, pur essendo ridotto sotto l'aspetto strettamente matematico, costituisce pur sempre un rischio di cui tener conto e che non e' contemplato dalle linee guida internazionali e dai protocolli di test genetico predittivo.

Omozigosi per la mutazione da espansione di CAG

Soggetti omozigoti di mutazione di una patologia dominante sono rari perche devono averla ereditata da entrambi i genitori. La condizione, pur essendo rara, non ha fino ad oggi meritato particolare attenzione perche' ritenuta non peggiore, sul piano fenotipico, a quella dell'eterozigosi [2]. Contrariamente a cio', recenti acquisizioni modificano radicalmente tale concetto in quanto la condizione genetica di omozigosi e' associata ad un decorso della malattia piu' severo [5]. Pertanto, in termini di counselling genetico vanno considerate le seguenti possibili situazioni che possono verificarsi all'interno delle famiglie:

1. Prole di genitore omozigote: rischio di ereditare la mutazione del 100%.
2. Fratria di soggetto omozigote: rischio di essere omozigote (25%), eterozigote (50%), senza la mutazione (25%). In totale un rischio di essere portatori della mutazione del 75%, maggiore del tradizionale 50%.

Fino ad oggi sono stati raccolti dati da circa 200 persone a rischio che si sono rivolte direttamente alla nostra Unita', 14 famiglie in cui era presente

omozigosi (dati ottenuti da 9 diversi Istituzioni di varie parti del mondo), 5 condizioni Italiane con alleli intermedi in cui, in un caso, la condizione aveva generato nuova mutazione nei figli (34 CAG nel padre divenute 45 nella figlia affetta). Va' anche aggiunta la considerazione che laddove sono presenti condizioni di omozigosi esiste spesso la possibilita' di presenza di cluster di malattia con una tendenza al potenziale aumento della frequenza degli omozigoti, il cui quadro clinico e' piu' grave. Tutto cio' induce cautela e rettifica di alcune linee guida per i protocolli diagnostici genetici che non contemplano tali condizioni.

Test presintomatico

Poiche' uno dei motivi che inducono piu' frequentemente la scelta di sottoporsi a test genetico in forma pre sintomatica e' costituito dalla speranza di programmare figli senza rischio genetico, le condizioni genetiche di alleli intermedi "pre-mutazioni" e di omozigosi rappresentano situazioni da approfondire sotto il profilo del counselling. Il test predittivo nelle persone a rischio e' correntemente eseguito presso l'Unita' di Neurogenetica dell'IRCCS Neuromed. Il protocollo prevede un iter che tiene conto di vari incontri da parte delle persone a rischio con figure professionali sia in ambito biologico che medico che posseggano esperienza di counseling genetico [4]. E' necessaria la presenza anche di personale con esperienza di psicologia per garantire adeguato supporto e, soprattutto, definire un accurato profilo di personalita' del soggetto richiedente il test. In casi particolari, come accade se si prevede un rischio di ereditare mutazione in omozigosi del tratto mutato, le procedure di counselling possono richiedere sessioni piu' numerose nel

tentativo di accertare una corretta informazione del richiedente a rischio (Figure 1) ed evitare eventi avversi [6].

Bibliografia

1. Kremer B, Goldberger P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. *N Eng J Med* 1994; 330: 1401-16.
2. International Huntington Association and World Federation of Neurology research group of Huntington's chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-1536.
3. Benjamin CM, Adam S, Wiggins S, Theilmann JL, Copley TT, Bloch M, Squitieri F, McKellin W, Cox S, Brown SA, Kremer HPH, Burgess M, Meshino W, Summers A, Macgregor D, Buchanan J, Greenberg C, Carson N, Ives E, Frecker M, Welch JP, Fuller A, Rosenblatt D, Miller S, Dufrasne S, Roy M, Andarmann E, Prevost C, Khalifa M, Girard K, Taylor S, Hunter A, Goldsmith C, Whelan D, Eisenberg D, Soltan H, Kane J, Shokein MHK, Gibson A, Cardwell S, Bamforth S, Grover S, Suchowersky O, Klimek M, Garber T, Gardner HA, MacLeon P, Hayden MR. Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 606-617.
4. Cannella M, Simonelli M, D'Alessio C, Pierelli F, Ruggieri S, Squitieri F. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci* 2001; 22: 55-56.
5. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, Almqvist EW, Turner D, Bachoud-Levi AC, Simpson SA, Delatycki M, Maglione V, Hayden MR, Di Donato S. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 2003; 126: 946-955.
6. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1293-1304.