

La Corea di Huntington

Che cos'è la Malattia di Huntington?

La Malattia di Huntington (MH) è una patologia ereditaria causata dalla degenerazione di cellule cerebrali (neuroni) situate in specifiche aree del cervello. E' caratterizzata da un esordio più frequente in età adulta (tra i 30-45 anni) ma può di fatto insorgere a qualunque età, dall'infanzia alla vecchiaia.

Le cellule cerebrali colpite dal processo degenerativo si trovano in strutture profonde del cervello chiamate gangli della base (in particolare nucleo caudato e putamen) ma anche le cellule della parte esterna del cervello (corteccia cerebrale) che sono essenziali a funzioni come il pensiero, la percezione e la memoria, vengono ad essere coinvolte in varia misura.

Il caratteristico quadro clinico che deriva dalla degenerazione progressiva dei neuroni nelle aree indicate comprende sia movimenti involontari (chiamati Còrea dal termine greco che significa danza) sia riduzione delle capacità cognitive che alterazioni del tono dell'umore.

La frequenza della malattia, che varia a seconda delle diverse popolazioni, è di 5-10/100.000 nati vivi.

Come si eredita la Malattia di Huntington?

Il modello di trasmissione della malattia è di tipo autosomico dominante, vale a dire che essa può essere trasmessa da un genitore affetto ai suoi figli con una probabilità del 50% per ciascun figlio, a prescindere dal sesso e dall'ordine di genitura (primogenito, secondogenito ecc). In effetti ciò che viene trasmesso non è la malattia ma la mutazione (cambiamento) di un gene che si trova sul cromosoma 4. Nel 1983 il gene collegato alla malattia fu localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 ma non era ancora stato isolato. Per ottenere questo importante risultato furono necessari altri dieci anni di intense ricerche che condussero finalmente nel 1993 all'isolamento del gene vero e proprio che fu chiamato IT-15. Il prodotto di questo gene è una proteina detta huntingtina che svolge molte importanti funzioni non ancora del tutto note. Il gene IT-15 non colpito dalla mutazione presenta al suo interno una specifica sequenza CAG che si ripete tra 10-30 volte mentre, se è presente la mutazione, tale sequenza si ripete per un numero eccessivo di volte (da 39 ad oltre 100). Le ripetizioni comprese nella fascia intermedia (allele intermedio) rendono meno definibile il futuro stato di malattia per l'individuo ma possono comportarlo per i suoi figli in quanto l'alto numero di ripetizioni è instabile e può aumentare nel passaggio alla generazione successiva.

Tutti quelli che hanno la mutazione avranno la malattia?

Sì, ogni individuo che abbia ereditato il gene IT-15 "mutato" prima o poi nella sua vita svilupperà la malattia. Il periodo di insorgenza, tuttavia, è estremamente variabile.

I sintomi iniziali possono presentarsi in alcuni come bruschi mutamenti dell'umore, inusuali condizioni di apatia, irritabilità, depressione e rabbia, difficoltà nella guida, nell'imparare cose nuove o nel prendere una decisione. Altri possono presentare cambiamenti nella scrittura e movimenti involontari delle dita, dei piedi, del viso o del tronco. Questi movimenti, che sono segni di "còrea", possono accentuarsi quando la persona è ansiosa. Altri ancora possono avere disturbi dell'equilibrio e del coordinamento motorio con accentuato rischio di cadute. L'ordine di comparsa di questi sintomi e la gravità possono variare notevolmente da un individuo all'altro.

A che età si manifesta la malattia?

Così come i segni e i sintomi anche l'età di insorgenza della malattia è molto variabile.

Nella sua forma più classica, la MH insorge in età adulta (35-45 anni) con un quadro clinico caratterizzato soprattutto da movimenti involontari.

In alcuni casi, invece, la malattia si manifesta prima dei 20 anni (còrea giovanile) con sintomi

che includono un rapido declino del rendimento scolastico, cambiamenti nella scrittura, problemi motori come rigidità, tremori, lentezza e rapidi spasmi muscolari (miocloni). Molti di questi sintomi sono simili a quelli presenti nel Morbo di Parkinson e differiscono nettamente da quelli coreici che caratterizzano invece l'insorgenza in età adulta.

La corea giovanile sembra progredire molto più rapidamente di quella in età adulta.

Alcune persone, infine, possono manifestare la malattia dopo i 55 anni (corea tardiva). In questi casi la diagnosi può essere resa più complessa sia per la presenza di sintomi di altre patologie che possono mascherare quelli della MH sia perché i sintomi coreici possono essere particolarmente lievi e perciò più difficili da individuare.

Per quanto tempo vive un malato di MH?

La letteratura internazionale riporta dati relativi alla sopravvivenza dei malati che oscillano tra i 10 e i 30 anni. Ovviamente si tratta di dati statistici da guardare solo come un riferimento generale in quanto esiste, per questi come per tutti i malati, a prescindere dalla patologia, una estrema variabilità individuale legata sia all'età di insorgenza, sia alle personali condizioni fisiche sia, infine, al modo di vita e alla qualità di assistenza disponibile.

Come si fa una diagnosi di MH?

Nel 1967 moriva il grande cantante e compositore folk americano Woody Guthrie. Nonostante fosse un personaggio famoso e vivesse in un paese avanzato come gli USA, aveva trascorso gli ultimi 13 anni della sua vita passando da un medico all'altro alla ricerca di un nome per la malattia che lo aveva colpito: a volte considerato un alcolista, a volte un paziente psichiatrico, dentro e fuori da un ricovero all'altro, prima di riuscire ad avere l'esatta diagnosi di MH sebbene si tratti di una malattia che un neurologo esperto può diagnosticare molto facilmente. In effetti questa malattia, probabilmente per il complesso intreccio dei suoi diversi sintomi, ha avuto una storia assai travagliata tale da crearne un'immagine "misteriosa" e assai poco scientifica anche nel mondo medico con effetti a dir poco disastrosi sulle famiglie colpite. Dal 1993, tuttavia, la scoperta del gene ha reso disponibile, sotto forma di un test genetico (test diagnostico), un importante strumento per aiutare il medico a formulare - o confermare - una diagnosi di MH in un paziente che mostri già un certo tipo di sintomi.

La storia familiare con la relativa ricostruzione dell'albero genealogico è un altro elemento essenziale nella formulazione della diagnosi di MH.

Ulteriori informazioni possono essere fornite da TAC (tomografia assiale computerizzata) e RMN (risonanza magnetica nucleare) che consentono di ottenere eccellenti immagini delle strutture cerebrali. I pazienti affetti da MH possono mostrare riduzione di alcune parti interne del cervello (in particolare del nucleo caudato e del putamen) e ampliamento di cavità cerebrali dette ventricoli.

La diagnosi corretta deriva dall'attenta considerazione delle informazioni fornite dai vari strumenti disponibili e non da un solo elemento in quanto la sintomatologia è assai variabile e legata sia alla fase che alla durata della malattia (ad es. un paziente in fase iniziale può avere TAC e RMN normali).

Che cos'è il test genetico presintomatico?

Su un prelievo di sangue di un individuo a rischio per MH ma ancora del tutto privo di qualunque sintomo di malattia è possibile effettuare un'analisi genetica che consente di accertare la presenza o l'assenza della mutazione nel gene IT-15. La decisione di sottoporsi al test è una scelta molto personale che non può essere presa con leggerezza perché il risultato del test non limita i suoi effetti al singolo individuo: il coniuge, i figli, i fratelli e le sorelle dell'individuo a rischio saranno infatti, in diverso modo, tutti coinvolti.

E' perciò consigliabile fare riferimento a centri di ricerca che dispongono di professionisti idonei. Non ci sono scelte "giuste" o "sbagliate", la cosa davvero importante è che ci siano scelte libere e consapevoli. Nessuno può imporre ad un altro di sottoporsi al test e chi decide di

farlo deve potersi avvalere di una esauriente consulenza genetica, di un counseling psicologico per un'accurata valutazione dei pro e contro dei possibili risultati del test, di una visita neurologica e di laboratori competenti nell'effettuare il test.

Data l'attuale impossibilità di prevenire la malattia non vengono effettuati test sui minori. L'età minima richiesta per sottoporsi al test è 18 anni.

In considerazione dei problemi psicologici, medici, etici e legali connessi al test presintomatico per la MH, in tutti i centri del mondo dove si effettua il test devono essere rispettate le Linee-Guida Internazionali emanate nel 1990 e poi ancora nel 1994 da una commissione congiunta di scienziati (Research group on HD della World Federation of Neurology) e familiari (International Huntington Association) a tutela delle persone a rischio.

Quali sono le principali ragioni pro e contro il test presintomatico?

Vivere con un rischio di malattia del 50% può diventare, per alcuni, una fonte di ansia insostenibile.

Se sono giovani, lo stato di incertezza può determinare una situazione di stallo che impedisce scelte di vita importanti come la scelta degli studi (vale la pena impegnarsi all'università se poi...), del lavoro (quale lavoro sarebbe meglio nel caso che...), della vita affettiva (è giusto sposarsi e far gravare tutto sul partner in caso di...) e riproduttiva (è giusto mettere al mondo dei figli con il rischio che...). Alcuni arrivano perciò alla decisione di sottoporsi al test per raggiungere una situazione di certezza, quale che sia.

Se sono persone più grandi, con figli in età di scelte matrimoniali e familiari, può farsi pressante il senso di responsabilità verso le nuove generazioni e quindi il desiderio di chiarire il proprio stato in modo da fornire ai figli dati certi perché possano, a loro volta, fare le proprie scelte consapevolmente.

In altri casi (la maggior parte), tuttavia, la persona a rischio raggiunge uno stato di equilibrio con il suo 50% e sceglie di non sottoporsi al test principalmente in considerazione di due elementi: la mancanza di una terapia preventiva e il fatto che il test, in caso di risultato positivo, può solo preannunciare la presenza della MH in futuro ma non dire quando ciò avverrà esattamente.

E' possibile fare diagnosi prenatale per la MH?

La diagnosi prenatale per MH è disponibile da diversi anni ma pone problemi particolarmente complessi ed è perciò consigliabile che la coppia in cui uno dei partner sia a rischio si rivolga ad un centro di ricerca competente per avere una consulenza mirata prima di avviare una gravidanza.

Infatti l'applicazione in periodo prenatale del test genetico diretto darebbe, in caso di risultato positivo, una informazione di futura insorgenza di malattia non solo nel bambino ma anche nel genitore a rischio che potrebbe invece non desiderare informazioni su se stesso o, in ogni caso, non desiderare ricevere una dose doppia di notizie sfavorevoli come invece inevitabilmente avverrebbe.

Per l'individuo a rischio che non abbia precedentemente effettuato il test su se stesso in quanto non desidera conoscere la propria condizione genetica ma che vorrebbe poter conoscere l'eventuale rischio di un proprio figlio, le Linee-Guida Internazionali raccomandano la scelta di un diverso tipo di test (test di esclusione) che non è rivolto al gene della malattia ma che, attraverso l'uso di marcatori genetici, è in grado di riconoscere se il cromosoma 4 trasmesso al feto dal genitore a rischio deriva dal nonno (o dalla nonna) sano o da quello malato di MH. Se il cromosoma 4 ereditato dal feto risulta derivare dal nonno (o dalla nonna) sano il rischio di MH per il feto stesso diventa molto basso (inferiore all'1%), se invece risulta essere uno dei due cromosomi 4 del nonno (o della nonna) affetto si ottiene l'informazione che il rischio del feto è uguale a quello del proprio genitore (50%) ma niente altro viene ad essere svelato circa lo stato genetico del genitore stesso.

Esiste una cura per la MH?

Il neurologo esperto della malattia può prescrivere vari farmaci per tenere sotto controllo i principali sintomi motori e/o psichiatrici che caratterizzano la MH. Questi farmaci sono utili per alleviare la sintomatologia e migliorare la qualità di vita del malato ma, allo stato attuale delle cose, non sono ancora in grado di guarire la malattia o interromperne il decorso.

Quale tipo di assistenza è consigliabile per i pazienti con MH?

Sebbene anche il medico di famiglia sia a volte in grado di effettuare una diagnosi di MH, è consigliabile consultare un neurologo esperto della malattia per avere i suggerimenti più appropriati a tenere sotto controllo i diversi sintomi. Il medico di famiglia informato e aggiornato è poi un elemento prezioso nel seguire più assiduamente il malato e aiutare la famiglia a reperire le risorse e le strutture disponibili sul territorio per avere un supporto. Estremamente importante è il mantenimento quotidiano di un esercizio fisico che, come è stato dimostrato, favorisce nel paziente un migliore stato di benessere sia fisico che psichico. E' consigliabile agire anche sul piano della terapia del linguaggio in quanto la malattia può rendere difficoltosa la parola e di conseguenza meno comprensibile il linguaggio con il risultato di portare ad un progressivo isolamento del malato in quanto esiste il forte pregiudizio che se una persona non parla o parla male non capisca. Nei pazienti con MH questo non corrisponde quasi mai alla realtà in quanto la loro capacità di comprensione del linguaggio è molto spesso superiore e conservata ben più a lungo della loro capacità di parlare in modo facilmente comprensibile.

Altrettanto indispensabile è la cura dell'alimentazione per evitare la perdita di peso. I malati bruciano quotidianamente 5000-6000 calorie che dovrebbero essere fornite suddivise in circa 5 pasti giornalieri con l'eventuale aggiunta di integratori vitaminici e proteici. E' consigliato limitare i latticini in quanto tendono ad aumentare la secrezione di muco che, a sua volta, incrementa il rischio di tosse e soffocamento. I liquidi devono essere forniti in giusta quantità, soprattutto nella stagione più calda, per evitare disidratazione. L'uso di una cannuccia può agevolare il bere così come può risultare utile aggiungere all'acqua degli addensanti che ne facilitino la deglutizione.

Sebbene non sia attualmente disponibile una terapia per guarire la malattia, è possibile migliorare la qualità di vita di questi malati e ridurre il rischio di complicazioni attraverso una assistenza corretta e aggiornata ai progressi delle ricerche attualmente in corso in tutto il mondo.

Questo testo è in parte tratto da informazioni fornite dal National Institute of Health (NIH) e dal National Center for Biotechnology Information (NCBI) degli Stati Uniti e in parte fornito dal gruppo di ricerca sulla MH del Consiglio Nazionale delle Ricerche: Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC) e Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare (INMM) C.N.R.