



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
Anno Accademico 2019/20

**Disease Management Team (DMT) per i disturbi cognitivi:
ruolo della Genetica Medica nella gestione di pazienti complessi**

Candidato: Andrea Biraga

Relatrice: Prof. Paola Mandich

INDICE

1. Obiettivo della tesi	3
2. Introduzione	3
2.1 Il DMT-CDCD	3
2.2 Genetica Medica e demenze	8
2.3 Demenza fronto-temporale	8
2.4 Malattia di Huntington	12
2.5 Malattie da prioni	14
3. Metodi	16
4. Risultati e discussione	17
4.1 Paziente 1	17
4.2 Paziente 2	20
4.3 Paziente 3	22
4.4 Paziente 4	25
4.5 Paziente 5	29
5. Conclusioni	33
6. Bibliografia	34

1. Obiettivo della tesi

In questa tesi è presentato e discusso il ruolo dei Disease Management Team (DMT), nello specifico di quello dedicati ai disturbi cognitivi (DMT Demenze - CDCD Centro Disordini Cognitivi e Demenze), nella gestione di casi complessi, con particolare attenzione al ruolo che lo specialista in Genetica Medica riveste all'interno del team multidisciplinare.

Con questo scopo sono stati selezionati e saranno discussi alcuni casi clinici di pazienti giunti all'attenzione di vari specialisti dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e portati in discussione plenaria al DMT-CDCD.

I casi selezionati sono esemplificativi del ruolo della Genetica Medica nel DMT-CDCD e nel percorso diagnostico-terapeutico di pazienti complessi.

2. Introduzione

2.1 Il DMT-CDCD

Definizione

Il DMT-CDCD rappresenta un'unità funzionale multidisciplinare e multiprofessionale costituita per coordinare l'approccio al paziente secondo percorsi diagnostico-terapeutici trasversali che travalicano l'organizzazione in UU.OO.

Costituisce uno strumento clinico per raggiungere un miglior risultato di cura per i pazienti, derivante dall'integrazione delle competenze professionali di diverse UU.OO. all'interno del IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e dalla loro interconnessione con le realtà extra-policlinico, in primis i MMG, le UU.OO. territoriali e le Associazioni dei pazienti e dei familiari.

Primi obiettivi del DMT-CDCD sono la facilitazione e lo sviluppo della ricerca clinica e traslazionale con stretta collaborazione tra le UU.OO. componenti e tra queste e soggetti esterni. Ulteriore obiettivo è l'aggiornamento e la formazione del personale sanitario e dei caregivers.

Tale approccio multidisciplinare viene applicato a numerose branche della medicina e a seconda dei casi i team sono composti da specialisti di diverse discipline.

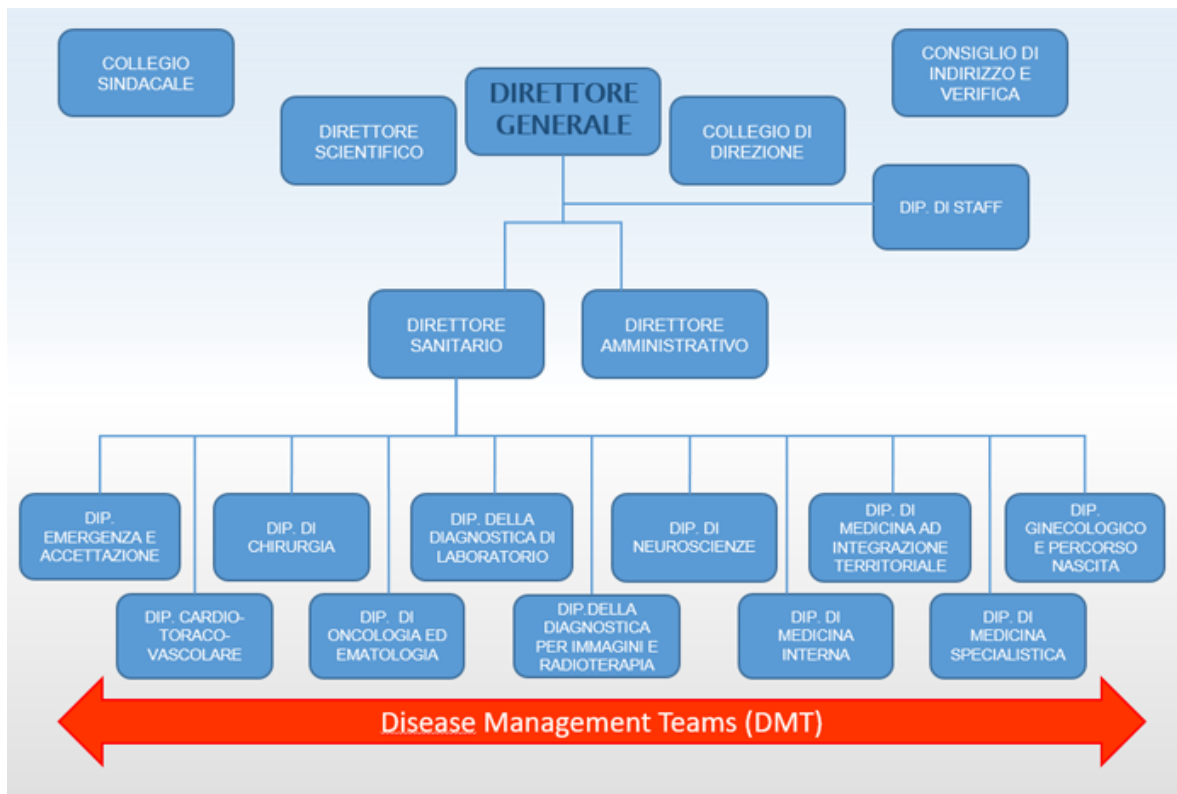


figura 1: organigramma IRCCS Ospedale Policlinico San Martino¹

Struttura e funzione del DMT-CDCD

Il DMT-CDCD è composto dalle seguenti Unità operative

Clinica Neurologica
Neurologia Ospedaliera
Clinica Psichiatrica
Geriatrics
Psicologia Clinica
Medicina Nucleare
Neuroradiologia
Foniatra
Anatomia patologica
Genetica medica

Il DMT-CDCD è rappresentato da un Comitato di Coordinamento costituito da:

- Coordinatore
- Direttore del Dipartimento di Neuroscienze e Organi di Senso
- Direttore della Diagnostica, della Patologia e delle Cure ad alta complessità tecnologica

- Direttore del Dipartimento di Medicina Interna Generale e specialistica e dai relativi responsabili infermieristici di area dipartimentale
- Direttori delle UU.OO. sopra riportate

I tre Direttori di Dipartimento facilitano il collegamento del DMT-CDCD con il Collegio di Direzione e garantiscono il supporto strategico alle attività del DMT-CDCD.

IL DMT-CDCD ha il compito di discutere i casi clinici complessi e incerti/irrisolti così come indicato nei PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) e di registrare i nuovi casi incidenti sugli applicativi informatici del Policlinico.

Funzioni del DMT-CDCD

- Collegamento con la Rete Regionale per le Demenze ed i dipartimenti interaziendali per tutto quanto attiene lo specifico ambito professionale.
- Identificazione delle Linee Guida (LL.GG.) di riferimento per la diagnostica e il trattamento delle patologie principali che causano demenza o disturbi cognitivi. I PDTA vengono redatti alla luce dei contenuti delle LL. GG.
- In fase di inizializzazione i PDTA sono approntati per le più classiche presentazioni delle patologie dementigene. È compito del DMT-CDCD produrre in futuro ulteriori PDTA anche per altre condizioni patologiche secondo quanto emerso anche dall'esperienza e dalle necessità del Policlinico.
- Monitoraggio dei principali snodi dei due PDTA di partenza (paziente con sospetto MCI e paziente con sospetta demenza) attraverso indicatori che rappresentano uno degli strumenti di valutazione dell'applicazione di un percorso e gli scostamenti tra il percorso di riferimento e quello effettivamente attuato nell'organizzazione.
Il Coordinatore del DMT-CDCD esprime il proprio motivato giudizio sul raggiungimento dei citati obiettivi da parte delle strutture che compongono il DMT-CDCD.
- Promozione della collaborazione tra le UU.OO. cliniche e le UU.OO. di ricerca con il fine di promuovere ed approvare progetti di ricerca, clinica o traslazionale, da realizzare con la collaborazione delle strutture del DMT-CDCD interessate allo sviluppo dei progetti stessi. All'interno del DMT-CDCD si collocano anche le sperimentazioni cliniche attivate dall'IRCCS dove il DMT-CDC è garante dell'omogeneità e standardizzazione delle procedure che sottendono ai percorsi di arruolamento dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche.
- Il DMT-CDCD è collegato funzionalmente con il CDCD ASL 3 del Levante genovese (distretti sociosanitari n. 12 e n. 13) con cui collabora fattivamente per la gestione dei

casi, essendo prevista la funzione di 'HUB' per il Policlinico San Martino nel contesto del CDCD Levante ed essendo raccomandato il modello del DMT per la trattazione dei casi, il cui coordinatore si rapporta con gli 'SPOKE' territoriali.⁴

- Collaborazione con la Direzione Sanitaria e la Direzione Scientifica per la valutazione delle sperimentazioni da sottoporre all'approvazione del Comitato Etico regionale, in particolare per la coerenza con i Programmi e Progetti in atto.
- Promozione dell'aggiornamento e sviluppo delle abilità e delle competenze dei diversi professionisti sanitari, attraverso incontri mensili.
- Collaborazione con le attività didattiche della Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, per il Corso di laurea in Medicina e Chirurgia, per le Scuole di Specializzazione medica e per i corsi di Laurea delle professioni sanitarie.
- Promozione dell'attivazione di studi clinici, sia spontanei che sponsorizzati dopo avere valutato la congruità dei protocolli, proposti da componenti del DMT-CDCD, rispetto alle linee di indirizzo del DMT-CDCD.
- Promozione del reclutamento di pazienti negli studi clinici attivati.
- Promozione della ricerca traslazionale in particolare in relazione alle attività dei laboratori dell'Istituto.

Il Direttore Scientifico supervisiona l'attività di ricerca dei DMT-CDCD, anche verificandone la coerenza con i programmi e i progetti di Ricerca Corrente in corso.

Funzioni speciali del DMT-CDCD

- Si esprime su richiesta delle Direzioni, su argomenti quali pareri su protocolli di ricerca, PDTA inerenti, pareri su progetti da sottoporre a Istituzioni.
- Promuove la partecipazione ai Protocolli Comuni, adottando misure di verifica dell'adesione delle singole Strutture coinvolte.
- Provvede a sottoporre alla Direzione Generale, per la pubblicazione sul sito aziendale o in altra forma dovuta o ritenuta opportuna, i PDTA e i Protocolli Comuni, anche secondo modalità facilmente fruibili dall'utenza.

Modalità di funzionamento del DMT-CDCD

Il Comitato di Coordinamento del DMT-CDCD si riunisce in sessione plenaria con il coinvolgimento di tutti i componenti ogni qualvolta il Coordinatore lo ritenga necessario.

Il Coordinatore provvede a predisporre l'ordine del giorno e a redigere i verbali.

Il DMT-CDCD si riunisce almeno una volta al mese o più, comunque con una cadenza tale da permettere la discussione dei volumi di casistica relativa. I casi da inviare alla discussione

collegiale del DMT-CDCD sono definiti dal PDTA e sono quei casi che rimangono insoluti o dubbi al termine del PDTA stesso messo in essere da una delle UU.OO. afferenti.

L'ordine del giorno e il verbale vengono trasmessi alle Direzioni dell'IRCCS, all'U.O. gestione del rischio clinico, qualità, accreditamento ed URP, nonché alle direzioni dei DAI e delle UU.OO. interessate

- Tutti i casi trattati vengono registrati sulla cartella computerizzata in Access e disponibile sul server del Policlinico, in uso dal 2010 ed utilizzata a fini clinici e di ricerca dalle UU.OO. componenti la macro-UVA nel periodo 2010-2017.
- Registrazione sull'apposito applicativo dei casi complessi o emblematici o che richiedano scostamenti significativi dalle indicazioni contenute nel PDTA di riferimento che sono stati discussi collegialmente e in maniera multidisciplinare (in funzione almeno del 5% della casistica incidente). I casi da discutere vengono presentati a rotazione dalle UU.OO. che compongono il DMT-CDCD oppure, se necessario, a richiesta di una specifica U.O. per l'urgenza del caso.
- Un sanitario appartenente ad una U.O. del DMT-CDCD espone il caso con l'ausilio di supporti informatici e presenta i punti di maggiore criticità/incertezza in cui viene richiesto il parere competente di tutti i sanitari presenti. La discussione procede per punti coordinata dal Coordinatore del DMT-CDCD e giunge a conclusioni, anche dubitative, e a proposte operative che vengono adottate dal sanitario che ha in carico il paziente. Quest'ultimo si attiene alle decisioni del DMT-CDCD a meno che non motivi dettagliatamente altrimenti
- La verbalizzazione della discussione multidisciplinare costituisce parte integrante della discussione stessa e va allegata al documento clinico di sintesi per i pazienti ambulatoriali (o cartella clinica per i pazienti ricoverati); essa deve, tra l'altro, motivare ogni eventuale scostamento dalle raccomandazioni concordate nel PDTA di riferimento.

Il Coordinatore redige a fine anno il report dell'attività del DMT-CDCD che dovrà contenere gli elementi descrittivi dell'attività svolta con particolare attenzione agli indicatori e agli obiettivi di budget assegnati. Il report sarà inviato alla Direzione strategica ed all'U.O. Gestione del rischio clinico, qualità, accreditamento ed URP.

2.2 Genetica Medica e demenze

Le malattie neurodegenerative con disturbi cognitivi, come la demenza di Alzheimer, sono molto diffuse nell'età senile e sono destinate a coinvolgere un numero sempre maggiore di soggetti a causa del progressivo invecchiamento della popolazione.

Nella maggior parte dei casi il deficit cognitivo/demenza si manifesta dopo i 65 anni in modo sporadico, cioè senza ereditarietà tra le diverse generazioni. Il rischio è quindi principalmente legato all'età e non a fattori genetici.

Tuttavia, una parte delle demenze, le cosiddette demenze presenili, sono invece caratterizzate da una maggiore ricorrenza familiare, fino al 50% di rischio per i famigliari di un affetto, e sono determinate da fattori genetici oggi in parte noti.

In particolare, le forme di demenza presenile che saranno trattate nella presente tesi sono la demenza frontotemporale e la malattia di Huntington. Uno spazio sarà riservato a forme più rare di demenza (HDL2 e malattie da prioni) che sono tuttavia da considerare in diagnosi differenziale.

2.3 Demenza fronto-temporale

Il termine Demenza Fronto-Temporale (FTD) si riferisce a un insieme di quadri clinici caratterizzati da una degenerazione dei lobi frontali e temporali dell'encefalo.

Dopo la malattia di Alzheimer, l'FTD rappresenta la seconda causa più comune di demenza in età presenile con una prevalenza stimata di 10.8 per 100.000 con un picco di prevalenza tra i 65 e i 69 anni.⁵

La FTD si presenta con tre forme cliniche: la variante comportamentale (bvFTD), caratterizzata da anomalie del comportamento, quali apatia, disinibizione, comportamenti socialmente inappropriati e stereotipati; l'Afasia Progressiva non Fluente (PNFA) e la Demenza Semantica (SD) nelle quali è maggiormente coinvolta la componente linguistica. Lo sviluppo di una forma piuttosto che un'altra, è correlato all'area cerebrale principalmente colpita.

Epidemiologia delle FTD

L'incidenza dell'FTD è stimata essere compresa tra 1.61 e 4.1 casi per 100.000 all'anno.^{5,6} Erroneamente si identifica l'FTD con una demenza ad esordio giovanile anche se l'età media di insorgenza è intorno ai 60 anni.⁷ Viene comunque descritta un'estrema variabilità e sono riportati sia casi giovanili con esordio prima dei 30 anni sia casi con esordio estremamente

tardivo (> 90 anni). Tuttavia, il 25-35% dei pazienti sviluppa sintomi dopo i 65 anni e solo un 10% al di sotto dei 45 anni.^{6,8} La durata media di malattia è di circa 8 anni, ma, anche in questo caso, è descritta un'ampia variabilità.⁹

Diversi studi hanno dimostrato che la prevalenza tra i due sessi è uguale e che la variante bvFTD costituisce circa il 60% dei casi di FTD.¹⁰

È probabile che tutto lo spettro dell'FTD sia sotto diagnosticato, soprattutto in ambito non specialistico, per la sua possibile sovrapposizione con diversi disordini psichiatrici.^{6,11}

Forme cliniche

Come precedentemente menzionato l'FTD si presenta con tre principali forme cliniche: bvFTD, SD, PNFA. Queste possono presentarsi in forma pura o con sintomi in parte sovrapponibili alle altre forme; ad esempio, pazienti che presentano criteri per la diagnosi di bvFTD possono avere alterazioni del linguaggio tipiche della PNFA o dell'SD e pazienti che presentano alterazioni del linguaggio possono sviluppare alterazioni comportamentali "frontali".

Le tre forme cliniche si caratterizzano per la presenza di "pattern" definiti di sintomi e segni associati. La differenza di presentazione clinica dei diversi sottotipi clinici è principalmente attribuita dalle diverse aree cerebrali colpite.

La bvFTD costituisce la presentazione clinica più frequente clinica con circa il 60% dei pazienti affetti da FTD.¹⁰

Sindromi correlate a demenza fronto-temporale

Oltre alle tre varianti cliniche di FTD esistono altri disordini inclusi nello spettro dell'FTD: l'FTD associata a malattia del motoneurone, la degenerazione corticobasale (CBS) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP-S).

Demenza fronto-temporale con malattia del motoneurone

La relazione tra demenza, malattia del motoneurone e parkinsonismo è stata osservata per la prima volta nei Chomorro dopo la Seconda guerra mondiale.¹¹

Nel 2005 Mackenzie ha dimostrato che FTD pura, FTD associata a malattia del motoneurone e malattia del motoneurone erano tra loro neuropatologicamente correlate e potevano far parte dello stesso spettro di malattia.¹² Successivamente, nel 2006, è stato dimostrato che la TD-P43 è la principale proteina malattia implicata nella neuropatologia delle FTD e delle malattie del motoneurone tau-negative.¹³

L'associazione tra FTD, malattia del motoneurone e la regione cromosomica 9q21-q22 era nota fin dal 2000,¹⁴ ma soltanto nel 2011 è stata identificata, sia in coorti in pazienti con FTD sia in coorti di pazienti con malattia del motoneurone, un'espansione patologica di un esanucleotide in una regione non codificante del gene *C9ORF72*, spiegando così l'associazione clinica delle due patologie.¹⁵

Dai dati epidemiologici oggi è noto che fino al 15% dei pazienti con FTD e fino al 30% dei pazienti con malattia del motoneurone presentano una sovrapposizione delle due patologie.¹⁶ Ogni sottotipo clinico di FTD può manifestarsi in associazione con la malattia motoneurone.

Genetica delle FTD

La genetica fornisce un contributo importante alla patogenesi dell'FTD: più della metà dei casi sono sporadici, ma fino al 40% presentano una storia familiare di demenza, malattie psichiatriche o sintomi motori ed almeno il 10% dei casi presenta un chiaro pattern di ereditarietà autosomica dominante.¹⁷ Tra le varianti cliniche quella che presenta una maggior ereditabilità è l'FTD associata a malattia del motoneurone, mentre quella con minor componente genetica è l'SD.¹⁸

Ad oggi vi sono 3 geni principali associati all'FTD: *C9ORF72*, *MAPT* e *GRN*. Altre forme genetiche più rare di FTD sono associate a mutazioni in: *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *EXT2*, *TBK1*, *OPTN*, *SQSTM1*, *UBQLN2*, e *EXT-2*.¹⁹

Proteina TAU associata ai microtubuli – *MAPT*

Il gene *MAPT* è costituito da 6 esoni e, grazie a meccanismi alternativi di splicing, vengono prodotte sei isoforme differenti di proteina, tra i 352 e i 441 amminoacidi.

La proteina TAU è generalmente localizzata negli assoni dove regola la normale associazione e separazione dei microtubuli e il trasporto assonale di proteine ed organelli. Tutte le isoforme hanno un ruolo fondamentale nel mantenimento della struttura dei microtubuli e quando una di queste viene a mancare o vi è uno sbilanciamento stechiometrico tra le diverse isoforme con alterazioni nella formazione e nella stabilità dei microtubuli. La proteina TAU in eccesso precipita in depositi che possono sia accumularsi all'interno della cellula sia indurre neurotossicità. I pazienti con mutazioni di *MAPT* si caratterizzano per la presenza di depositi insolubili di aggregati di proteina TAU all'interno dei neuroni e delle cellule gliali della corteccia e di altre regioni cerebrali.

La presentazione clinica dei pazienti con mutazione di *MAPT* è variabile e sono stati descritti pazienti con: bvFTD, PNFA, PSP-S (paralisi sopranucleare progressiva) e CBS

(degenerazione cortico basale).²⁰ Oltre alla variabilità inter-familiare è presente anche una grande variabilità intrafamiliare.²¹

Le neuroimmagini dei pazienti con mutazioni di *MAPT* tendono a mostrare una maggior simmetria dell'atrofia rispetto alle altre forme geneticamente determinate di FTD.

Progranulina – GRN

Le prime associazioni tra mutazioni in GRN e FTD risalgono al 2006.²²

Il gene GRN codifica per la progranulina (PGRN), un precursore proteico che una volta tagliato forma la granulina (GRNs).²³ Il ruolo della PGRN non è completamente compreso, comunque sia la PGRN sia la GRNs sono biologicamente attive ed entrambe hanno un ruolo nei processi di rimodellamento dei tessuti.²⁴

Nei tessuti periferici la PGRN è coinvolta nei processi di riparazione delle ferite, nell'infiammazione e nei segnali a cascata che regolano la progressione del ciclo cellulare e della motilità cellulare.²⁵

A livello cerebrale invece la PGRN è espressa sia a livello dei neuroni sia della microglia, soprattutto in caso di danno cellulare.

Le mutazioni di *GRN* associate a FTD includono mutazioni missenso ed inserzioni e delezioni che determinano uno frameshifts.²⁶ Tutte le mutazioni, indipendentemente dal tipo, determinano una riduzione di almeno il 50% della traduzione della proteina con una conseguente aploinsufficienza.²⁷ A supporto di questo si è osservato che i pazienti con mutazioni in *GRN* presentano, sia nel plasma sia nel liquido cerebrospinale, livelli di mRNA di GRN inferiori del 50% rispetto ai non mutati.²⁸

L'esordio clinico delle forme associate a *GRN* è generalmente in tarda età (età media di esordio 60 anni) e il sintomo predominante è generalmente l'apatia.²⁹ Soltanto il 70%-90% delle famiglie con mutazione di GRN presentano storia familiare positiva per malattie neurodegenerative.³⁰

Le neuroimmagini dei pazienti con mutazione di *GRN* mostrano un'atrofia asimmetrica della regione frontotemporoparietali.²⁰

Chromosome 9 open reading frame 72 – C9ORF72

L'associazione tra FTD con malattia del motoneurone e la regione cromosomica 9q21-q22 è nota fin dal 2000,³¹ ma soltanto nel 2011 è stata scoperta la mutazione causale. La mutazione è un'espansione della ripetizione esanucleotidica GGGGCC, contenuta in una regione non codificante del gene *C9ORF72*.¹⁵

Questa mutazione è la causa genetica più frequente di FTD familiare (11.7%) e di SLA familiare (23.5%).¹⁵

L'intervallo di espansione considerato patogenetico varia dalle 700 alle 1600 ripetizioni.¹⁵

La normale funzione della proteina C9ORF72 non è nota e si suppone che possa fare parte di una famiglia di proteine che attivano la Rab-GTPasi. (Differentially Expressed in Normal and Neoplastic cells - DENN).

Si ipotizza che l'espansione dell'esanucleotide possa determinare una riduzione della trascrizione mediante un probabile meccanismo di "loss of function" dovuto alla tossicità dei foci di RNA.¹⁵ La formazione di foci di RNA nucleare senso ed antisenso è già stata dimostrata sia nell'uomo sia nei modelli animali; questi foci potrebbero sequestrare trascritti di DNA o altre proteine endogene leganti RNA interferendo quindi coi trascrittomi.³²

Si è inoltre osservato che l'espansione è responsabile della produzione di dipeptidi ripetuti di proteina, che probabilmente contribuiscono alla neurodegenerazione.³³

Infine, l'espansione delle ripetizioni dell'esanucleotide di C9ORF72, è responsabile della formazione di aggregati di RNA con un possibile ruolo neurotossico.³⁴

La variante clinica più frequentemente associata all'espansione di C9ORF72 è la bvFTD, anche se sono abbastanza comuni anche la malattia del motoneurone e l'FTD con malattia del motoneurone.³⁵

Confrontati con pazienti con mutazioni in altri geni associati a FTD i pazienti con mutazione in C9ORF72 mostrano una maggior durata di malattia, hanno una maggior probabilità di sviluppare sintomi psicotici ed allucinazioni, minor probabilità di sviluppare disturbi alimentari e mediamente risultano socialmente più adeguati.²⁹

Cause genetiche rare di FTD

Oltre ai 3 principali geni approfonditi nei paragrafi precedenti, altri geni sono stati associati a degenerazione frontotemporale: *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *EXT2*, *TBK1*, *OPTN*, *SQSTM1*, *UBQLN2* e *EXT-2*.¹⁹

2.4 Malattia di Huntington

La malattia di Huntington (MH) è una malattia rara neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata dall'associazione di movimenti coreici involontari, disturbi psichiatrici e del comportamento e demenza.

La prevalenza nella popolazione caucasica è stimata in 1/10.000-1/20.000. L'età media all'esordio dei sintomi è 30-50 anni. In alcuni casi i sintomi esordiscono prima dei 20 anni, con distonia, disturbi del comportamento e difficoltà di apprendimento (malattia di

Huntington giovanile). Il segno caratteristico è la corea che si estende gradualmente a tutti i settori del corpo. Altri movimenti involontari sono i tic che tuttavia sono piuttosto rari. Altri segni meno noti, ma comuni e spesso invalidanti, sono la perdita di peso, i disturbi del ritmo circadiano e del sonno e la disfunzione del sistema nervoso autonomo. La disartria e la disfagia si accentuano durante la progressione della malattia. Il linguaggio e la deglutizione diventano gradualmente problematici, con il rischio di polmonite *ab ingestis*.

Tutti i pazienti sviluppano ipocinesia e rigidità, che esitano in bradicinesia e acinesia grave. Tutti i processi psicomotori sono gravemente colpiti. I pazienti inoltre presentano un declino cognitivo. Sono molto comuni i sintomi psichiatrici nei primi stadi della malattia, che spesso precedono l'insorgenza dei sintomi motori. La MH è dovuta all'espansione della ripetizione CAG (36 ripetizioni o più) sul braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3) nel gene dell'huntingtina, HTT. La MH è trasmessa con modalità autosomica dominante.

La progressione della malattia evolve in una perdita completa dell'autonomia, per cui i pazienti necessitano di un'assistenza costante, e infine nel decesso. Le cause più comuni del decesso è la polmonite *ab ingestis*.

La diagnosi si basa sui sintomi e segni clinici (movimenti involontari, deficit cognitivo e atrofia dei nuclei caudati) ed è confermata da test molecolare.

Malattia di Huntington-Like 2

In alcuni pazienti con disturbi del movimento suggestivi di malattia di Huntington il test molecolare non evidenzia il difetto genetico nel gene *HTT*.

Tra queste forme rientra l'Huntington disease-like 2 (HDL2), una patologia clinicamente e patologicamente pressoché indistinguibile dalla MH. HDL2 è stata descritta per la prima volta in famiglie di discendenza Afro-Americana del sud-est degli Stati Uniti.^{36,37}

Questa forma è dovuta all'espansione della ripetizione CTG localizzata in un esone del gene *Junctophilin-3* (JPH3) sul cromosoma 16 (16q24.2).³⁶

La HDL2, come la MH, si presenta tipicamente in età adulta (età media di insorgenza: 41 anni) sebbene sia stato riportato un ampio intervallo di età di esordio (12- 66 anni), con una triade progressiva di: disturbi del movimento, sintomi psichici e disturbi cognitivi^{38,39}

La lunghezza dell'espansione CTG ha una correlazione inversa con l'età di insorgenza. La morte di solito segue da 10 a 20 anni dopo l'esordio della malattia.³⁷

2.5 Malattie da prioni

Le malattie da prioni sono patologie neurodegenerative fatali causate da precipitazione, determinata da mal ripiegamento, della proteina prionica PrP. Le malattie da prioni umane includono disordini sporadici, genetici e acquisiti e sono caratterizzate neuropatologicamente da una modificazione spongiforme nella materia grigia con perdita neuronale, gliosi reattiva e accumulo di una forma anormale di proteina prionica (PrP) nel cervello.⁴⁰

Le forme sporadiche di malattie da prioni umane sono relativamente più frequenti delle forme ereditarie. Queste includono la malattia di Creutzfeldt–Jakob sporadica (sCJD) ma anche la più rara insonnia fatale sporadica e la prionopatia proteasi sensibile (VPSPr).

Le forme genetiche sono causate da una mutazione, che si trasmette con modalità autosomica dominante, nel gene PRNP che codifica per la proteina prionica.

Comprese tra le forme genetiche vi sono la CJD genetica (gCJD), la sindrome di Gerstmann–Straussler–Scheinker (GSS) e l’insonnia fatale familiare (FFI).

Le forme acquisite sono le forme più rare di malattie da prioni e includono il Kuru, la CJD iatrogena (iaCJD) e la nuova variante di CJD (vCJD).⁴¹

Malattia di Creutzfeldt Jakob sporadica

sCJD è la più comune malattia da prioni umana con un’età di esordio tra i 50 e gli 80 anni e una sopravvivenza media di sei mesi.^{42,43}

Le manifestazioni cliniche tipiche, rapidamente progressive, sono: demenza, atassia e miocloni, oltre a queste c’è una significativa eterogeneità fenotipica.^{44,45}

Altri sintomi clinici includono disturbi del linguaggio, cambiamenti del comportamento, deficit visivi, spasticità, debolezza e mutismo acinetico.⁴⁶

I test strumentali, EEG e MRI e l’analisi del liquido cerebrospinale sono diagnostici per CJD. L’EEG può mostrare tipici complessi ripetuti di onde appuntite da 1 a 2 Hz, che tuttavia possono essere assenti fino alle fasi più tardive di malattia.^{47,48}

Il rilevamento, in MRI, di un’anormale diffusione limitata nella corteccia, nel caudato e nel putamen e iperintensità FLAIR anormale nel nastro corticale è un utile ausilio diagnostico.^{49,50}

La risonanza magnetica ha infatti sensibilità (92–96%) e specificità elevate (93–94%) per la diagnosi di sCJD.⁵¹

Modified WHO Criteria for Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (sCJD)

Probable sCJD. All of the following:

- Rapidly progressive dementia
- At least two of the following:
 - Myoclonus
 - Visual or cerebellar signs
 - Pyramidal/extrapyramidal signs
 - Akinetic mutism
- A positive result from at least one of the following:
 - a. Periodic EEG
 - b. Positive CSF 14-3-3 (*or extremely elevated tau protein >1200-1500 pg/mL) in patients with disease under 2 years duration
 - c. MRI of brain with high signal abnormalities in basal ganglia (*or cortical ribbon) by diffusion weighted imaging (DWI) or fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)
- The absence of routine investigations indicating an alternative diagnosis

Note: *s indicate author's modification of the WHO criteria; tau levels may be >3000 pg/mL.

Possible sCJD. All of the following:

- Progressive dementia
- At least two of the following features:
 - Myoclonus
 - Visual or cerebellar signs
 - Pyramidal/extrapyramidal signs
 - Akinetic mutism
- The absence of a positive result for any of the three tests (a-c) in **Probable sCJD** (above)
- Duration of illness less than two years
- Absence of routine investigations indicating an alternative diagnosis

Definite sCJD. Either or both of the following:

- Histopathologic presence of spongiform degeneration (vacuolation) and gliosis
- Western blot presence of protease-resistant PrP

Note: This is the histopathology for CJD, not for other prion subtypes (see Natural History).

Figura 2: criteri diagnostici WHO per sCJD

Malattia di Creutzfeldt Jakob familiare

La forma genetica, o familiare, è la più comune forma di malattia da prioni ereditaria ed è pressoché indistinguibile dalla sCJD.

Ci sono molteplici mutazioni nel gene PRNP che possono causarla, tuttavia la maggior parte dei soggetti presenta o alterazioni dell'inserzione di octapeptidi o mutazioni puntiformi ai codoni 102, 178, 200 e 210.^{52,53}

Rispetto alla forma sporadica, quella genetica ha età di esordio più precoce e pertanto presenta una più giovane età di morte sebbene la durata della malattia non sia significativamente diversa.^{43,53,54}

È interessante comunque notare che la maggior parte dei pazienti con malattia genetica da prioni non ha una storia familiare di malattia.

I sintomi comuni di presentazione, sovrapponibili alla forma sporadica, includono demenza, atassia, mioclono, parkinsonismo e sintomi neuropsichiatrici.^{55,56}

Sebbene i complessi periodici all'EEG e le anomalie pesate in diffusione alla MRI possano essere utili per la diagnosi della forma genetica, sono comunque meno sensibili che nella forma sporadica.^{54,57}

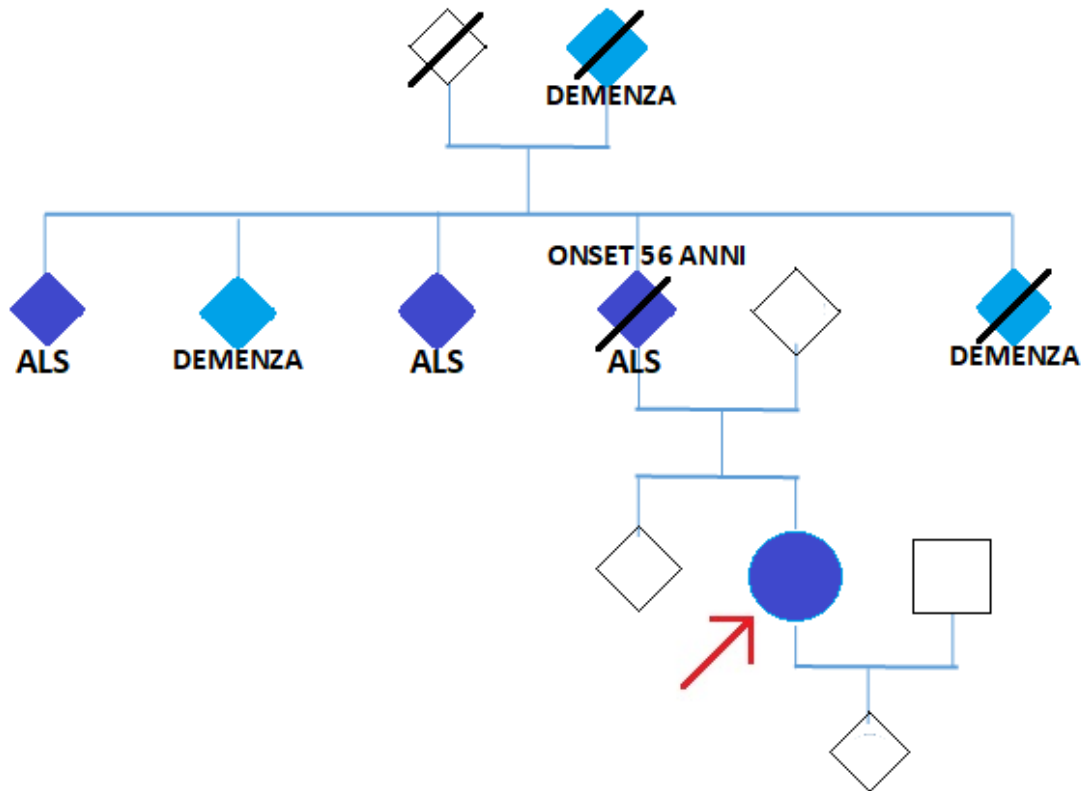
La diagnosi definitiva di gCJD richiede una diagnosi clinica di CJD con diagnosi definitiva o probabile di CJD in un parente di primo grado oppure la presenza di un quadro clinico suggestivo in un paziente con una mutazione genetica di PRNP specifica per la malattia.⁵⁸

3. Metodi

Sono stati presi in esame tutti i casi dei pazienti con diagnosi di malattia a eziologia genetica presentati fino ad oggi nel contesto del DMT-CDCD a partire dal primo di questi, tenutosi il 26/07/2017. Tra tutti i casi analizzati ne sono stati selezionati cinque in quanto esemplificativi di come il DMT-CDCD agisce e svolge le sue funzioni nella pratica clinica.

4. Risultati e discussione

4.1 Paziente 1



Presentazione della paziente al DMT-CDCD

La clinica psichiatrica presenta il caso di C.L. 44 anni, separata, una figlia minore. La paziente è giunta in visita presso gli ambulatori della Clinica Psichiatrica in seguito all'insorgenza di anomalie comportamentali intensificatesi nel corso degli ultimi anni.

Vengono riportate soprattutto dimenticanze e sviste (la paziente avrebbe commesso errori anche grossolani in ambito domiciliare e lavorativo). Viene inoltre descritta dall'accompagnatrice, una tendenza all'influenzabilità oltre a stereotipie e ad una episodica incontinenza urinaria.

Al colloquio presenta atteggiamento passivo e dimesso; poco loquace, esprime pensiero povero. Il tono timico appare indifferente, apatico, non compatibile con una diagnosi di episodio depressivo. Presenta l'aspetto e il comportamento di una paziente affetta da disabilità intellettiva; tuttavia, la storia clinica dimostra un discreto funzionamento socio-lavorativo (diplomata, non rilevate problematiche in ambito scolastico, ha sempre svolto la professione di segretaria).

In anamnesi emerge una evidente familiarità per demenza fronto-temporale, in alcuni casi anche associata a SLA: storia di demenza del padre (deceduto), della nonna paterna e di uno zio paterno, un altro zio paterno affetto da SLA.

A fronte di una genetica così suggestiva la paziente non ha mai effettuato approfondimenti diagnostici né esami di neuroimaging (eccetto una TC eseguita in urgenza post trauma-cranico).

Il DMT-CDCD ritiene pertanto opportuno avviare iter di approfondimento diagnostico nel sospetto di FTD.

Si invia la paziente in consulenza genetica per rivalutazione del caso ed eventuali test genetici.

Consulenza genetica

La paziente giunge in visita accompagnata dalla zia materna che riferisce che la nipote ha comportamenti strani fin da bambina. Viene riferito che C.L., dopo il parto (35 anni), ha iniziato a presentare qualche deficit di memoria, perdita di autonomia (frequente ricorso all'aiuto materno) ed irritabilità.

Nel 2015, dopo la morte del padre, C.L ha un netto peggioramento della condizione psichica: dimentica cosa comprare, accumula oggetti inutili e trascura l'igiene personale. Inizia ad avere problemi sul luogo di lavoro, è apatica e con difficoltà comunicativa.

C.L. conferma la versione della zia anche se durante il colloquio appare molto distaccata da quanto viene detto sul suo quadro clinico. Non appare consapevole della storia clinica della famiglia e delle possibili ricadute sulla figlia.

Anamnesi familiare:

Padre e zio con malattia del motoneurone, nonna e due zii paterni affetti da demenza.

Alla conclusione della consulenza viene discussa con la paziente e con la zia (che è l'amministratrice di sostegno della paziente) la possibilità di test genetico per FTD-SLA e eventuali ricadute ed implicazioni del risultato.

Il test genetico, effettuato presso il Laboratorio di Genetica Medica di codesto IRCCS, ha valutato un pannello di geni FTD-associati e la presenza di espansione nel gene *C9orf72*. Il pannello NGS non ha dimostrato mutazioni mentre è presente l'espansione patologica in *C9orf72*. Pertanto, il test genetico conferma la diagnosi di FTD geneticamente determinata ed associata ad espansione *C9orf72*.

Discussione

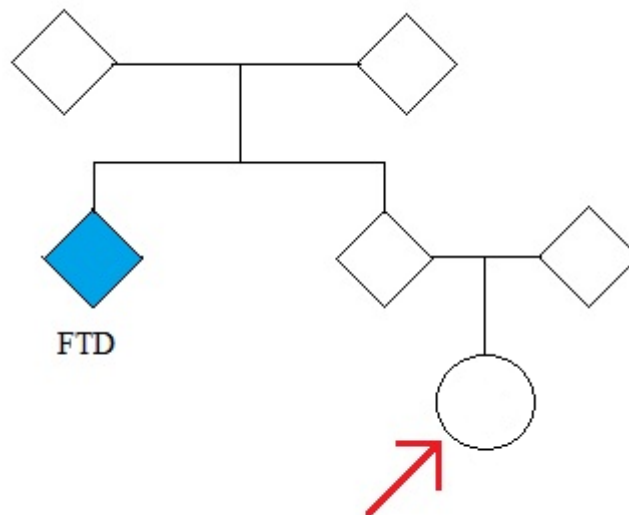
Il caso presentato è esemplificativo di diverse problematiche che possono presentarsi nel corso di una consulenza a un paziente con deficit cognitivo.

Nello specifico la paziente non appare del tutto in grado di dare un consenso valido in quanto inconsapevole sia del suo quadro clinico sia delle ricadute familiari del test genetico.

Le ricadute del test stesso sulla figlia minorenni sono state discusse e valutate con la zia della paziente in quanto C.L. risultava inconsapevole del rischio familiare costituito da una patologia ereditaria. In questo caso la presenza di un familiare, che è anche amministratore di sostegno, ha permesso all'equipe di condividere il percorso decisionale giungendo alla risoluzione di effettuare il test genetico nell'interesse della paziente.

Un altro punto di discussione è stata l'eterogeneità di presentazione clinica della mutazione del gene *C9orf72*, evidente anche all'interno della famiglia di C.L. infatti è noto dalla letteratura che *C9orf* è associato sia a malattia del motoneurone sia a demenza fronto-temporale e nei soggetti presintomatici non è possibile prevedere quale sarà il quadro clinico di presentazione.

4.2 Paziente 2



Presentazione della paziente al DMT-CDCD

La Psicologia Clinica e la Genetica Medica presentano il caso della signora B.F. 28 anni, giunta in consulenza genetica per effettuazione di test presintomatico per demenza fronto-temporale.

La zia paterna di B.F., 61 anni, è attualmente in carico all'UO Clinica Neurologica in seguito a diagnosi di demenza fronto-temporale raggiunta sulla base alle neuroimmagini (RM e FDG-PET) e alla sintomatologia: disturbo del comportamento con disinibizione, iperfagia.

La zia è stata sottoposta ad esame genetico per ricerca mutazioni nel gene della progranulina che ha dimostrato la presenza di una mutazione già riportata in letteratura e associata a FTD.

Il padre di B.F., 68 anni, è riferito libero da disturbi comportamentali e neurologici associabili a FTD. Non viene presentata alcuna documentazione clinica a supporto, la figlia riferisce che il padre non vuole sottoporsi né a visita né a test genetico per FTD.

B.F. chiede all'equipe di effettuare il test presintomatico a scopo procreativo e per la pianificazione della sua vita.

Viene discussa in DMT-CDCD l'opportunità di effettuazione di un test presintomatico a persona con 25% di rischio e genitore che non vuole conoscere il proprio stato di eventuale portatore di mutazione patogenetica.

Vengono riportate in DMT-CDCD le linee guida attualmente pubblicate su test presintomatici in malattie neurodegenerative e, in particolare, nelle demenze ad esordio

precoce. Nessuna delle linee guida pubblicate è in ambito clinico ma esclusivamente di ricerca.

Dopo ampia discussione il DMT-CDCD riconosce il diritto di B.F. di procedere con l'analisi genetica pur considerando la necessità di salvaguardare la scelta del padre di non conoscere il proprio stato genetico.

Si utilizzano quindi, come punto di partenza per la definizione di un protocollo, le linee guida cliniche per i test presintomatici per malattia di Huntington. Il protocollo dovrà includere un percorso di consulenza e di valutazioni neurologiche e neurocognitive prima di procedere all'analisi genetica.

Si sottolinea inoltre che anche il percorso per l'effettuazione di test diagnostici debba essere preceduto e seguito da consulenza genetica, come richiesto dalle Linee guida per i test genetici del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, Presidenza del Consiglio dei Ministri (1999) e dalla conferenza Stato-Regioni atto 2045, 15 luglio 2004.

Il DMT-CDCD propone che si proceda all'elaborazione di un protocollo di consulenza genetica ad hoc per demenze ereditarie.

Discussione

Il caso è stato esemplificativo di una delle funzioni speciali che ha il DMT-CDCD, ovvero la redazione o il parere su PDTA e protocolli comuni.

La richiesta di B.F. ha aperto una discussione su un argomento attuale e controverso, ovvero la possibilità di effettuare un test genetico presintomatico per soggetti col 25% di rischio in cui il genitore rifiuti di accertare il proprio stato di rischio.

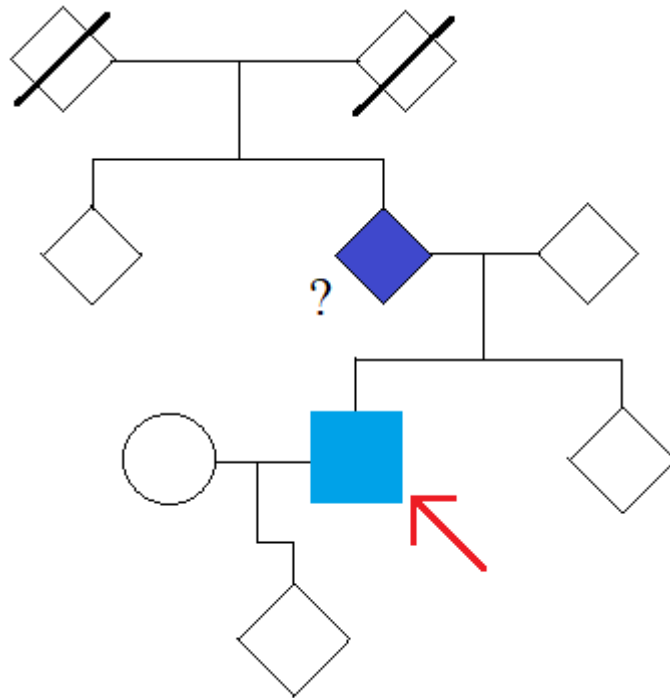
In questa discussione, oltre alla discussione coi membri del DMT-CDCD, è stato richiesto il parere del medico legale affinché la decisione tenesse in considerazione anche la legislazione vigente in Italia.

In questo caso, secondo l'attuale legislazione, prevale il diritto della persona giunta in consulenza a conoscere il proprio stato di salute sul diritto del genitore di non voler conoscere il proprio stato di rischio.

È tuttavia dovere del consulente discutere col richiedente tutte le ricadute della sua decisione. Il ruolo del DMT-CDCD, dopo ampia discussione plenaria, è stato quello di redigere un protocollo prendendo ad esempio quello esistente e ormai validato per il test presintomatico della corea di Huntington adattandolo alle caratteristiche cliniche della FTD, in particolare sostituendo la visita neurologica con una valutazione neuropsicologica che può essere anche utilizzata nel follow up a lungo termine dei soggetti a rischio.

La condivisione e la validazione di un protocollo per consulenza presintomatica per FTD è un passaggio fondamentale per una valutazione a lungo termine delle conseguenze di tale procedura garantendo ai soggetti a rischio un percorso decisionale personalizzato inserito in un contesto che ne garantisce la sicurezza.

4.3 Paziente 3



Presentazione del paziente al DMT-CDCD

La Medicina Nucleare illustra il caso del sig. G.F., di anni 42, inviato dalla U.O. Neurologia per l'effettuazione di FDG-PET per la comparsa da circa 3 anni di disturbo depressivo, apatia, rallentamento motorio globale, alcuni movimenti involontari definiti come tics in alcune relazioni cliniche precedenti. Il padre è affetto da demenza, definita come probabile FTD (documentazione non disponibile). La TC cerebrale mostra ampliamento discreto e simmetrico dei VL e delle valli silviane oltre che della regione parietale posteriore, per l'età. I test cognitivi mostrano alcune alterazioni specie nelle funzioni esecutive e nella fluenza verbale fonemica. La FDG-PET cerebrale mostra netto ipometabolismo diffuso dei nuclei della base con metabolismo corticale, talamico e cerebellare nella norma, quadro suggestivo per Corea di Huntington anche se la diagnosi dovrà essere confermata da test genetico. Viene discusso che il quadro PET non è compatibile con parkinsonismo atipico mentre potrebbe essere compatibile con NBIA (neuroferritinopatie), corea-acantocitosi e Wilson, diagnosi

che verranno escluse con la ricerca di acantociti, dosaggio ceruloplasmina, mentre le neuroferritinopatie sono escluse per la negatività della RM. Si invia il paziente in consulenza genetica per rivalutazione del caso ed eventuali test genetici.

Consulenza genetica e valutazione neurologica:

Il paziente si presenta in consulenza con la moglie.

Anamnesi personale e familiare

Il paziente riferisce, da qualche tempo, non meglio determinato, apatia, difficoltà di concentrazione sul lavoro, disorientamento in occasioni sociali e rallentamento nell'eloquio. La moglie riferisce la comparsa di movimenti involontari soprattutto a livello cranico, disartria, scarsa coordinazione motoria e deambulazione rallentata. Riferisce inoltre dimagrimento di circa 2 kg e la presenza di "tic" da qualche anno.

G.F. appare poco consapevole di questi segni e riferisce invece mobbing sul posto di lavoro. Alla raccolta dell'anamnesi familiare: madre vivente in abs, padre riferito affetto, dall'età di 70 aa circa, da disturbi dell'andatura, difficoltà motorie e depressione. Un fratello, 47 anni, in abs. Ha un figlio minore.

All'esame neurologico: paziente vigile e collaborante, deambulazione a piccoli passi, un po' incerta, tandem walking possibile per 10 passi. Rigidità del capo e ai 4 AA, troclea a polsi e gomiti bilateralmente, tapping test irregolare e rallentato, Luria impossibile bilateralmente. Tendenza alla adiodococinesia, pull test negativo, lieve disartria, lieve rallentamento delle saccadi. Presenza di lievi ipercinesie coreiche nel settore bucco-facciale e nella porzione distale dei 4 arti, soprattutto agli AASS, ipersistenza motoria.

In considerazione della storia clinica e della valutazione neurologica si propone al paziente l'effettuazione di un test per Corea di Huntington dopo aver discusso i limiti e le implicazioni di tale analisi.

Risultato del test molecolare

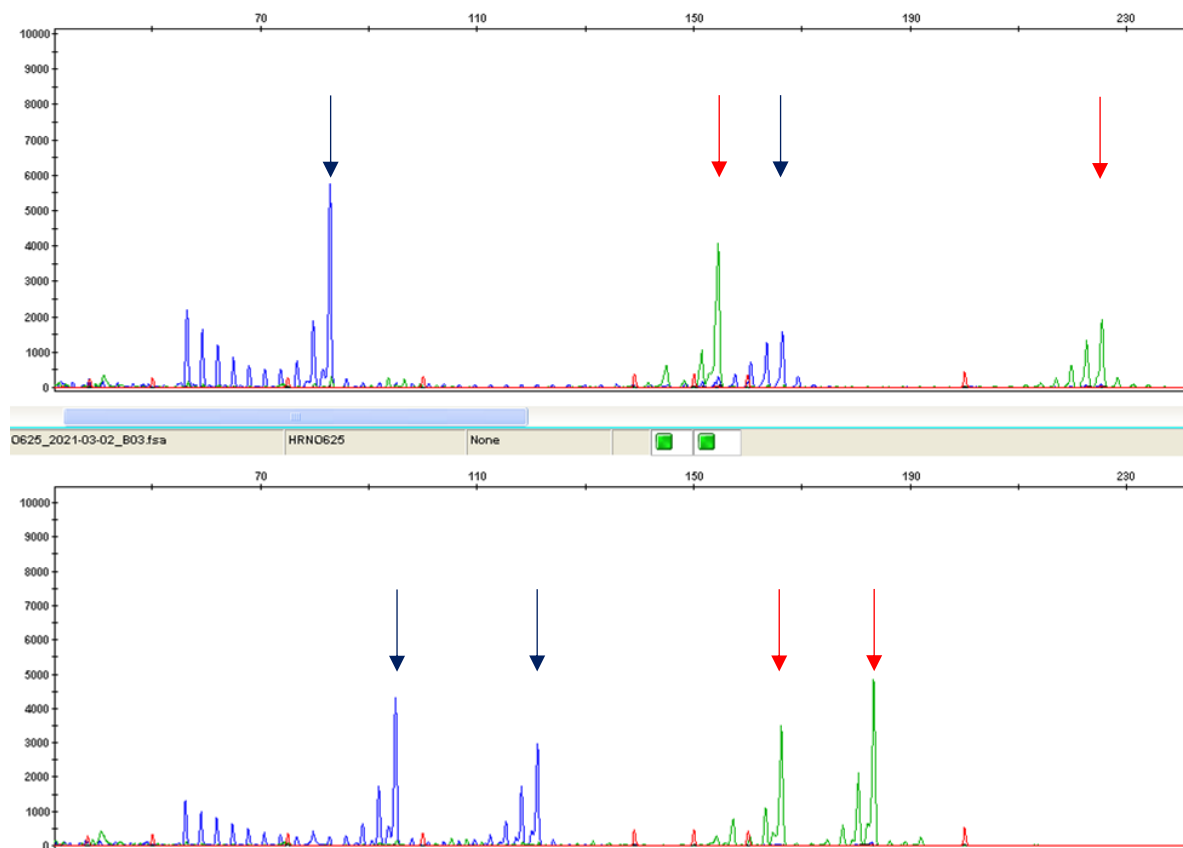


Figura 3: Analisi molecolare in fluorescenza del paziente (sopra) e di un controllo normale (sotto). Le frecce indicano gli alleli normale ed espanso del paziente e di due alleli nell'intervallo normale del controllo. Ogni colore di freccia (blu o rossa) corrisponde al prodotto di PCR ottenuto con una coppia diversa di primers (controllo interno).

L'analisi ha rilevato la presenza della mutazione associata alla corea di Huntington, il risultato del test viene consegnato al paziente e alla moglie nell'ambito di una consulenza genetica che consente di porre domande sulle conseguenze di tale test sulla prognosi del paziente e sul suo rischio di ricorrenza di malattia.

Discussione

In questo caso è stato determinante il ruolo del DMT-CDCD per l'inserimento del paziente in un percorso diagnostico che ha definito in tempi brevissimi la diagnosi non raggiunta dopo una lunga serie di visite sul territorio.

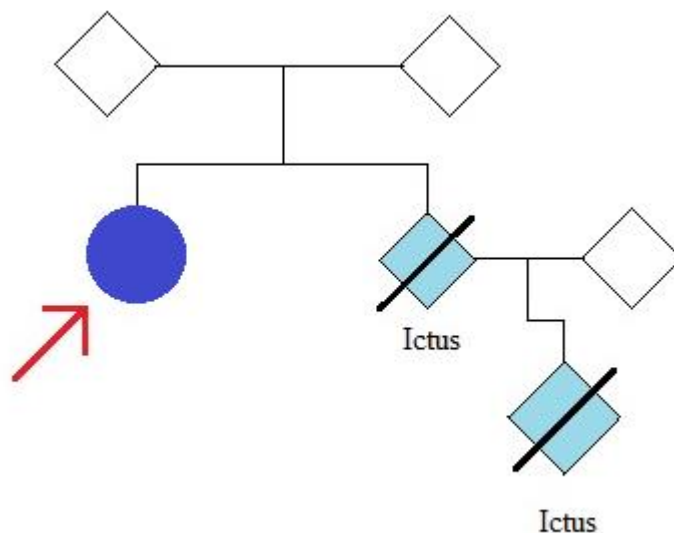
L'input della medicina nucleare è stato decisivo e ha permesso finalmente l'associazione di un deficit funzionale con il corteo sintomatologico presentato da G.F. consentendo una presa in carico globale con l'invio in consulenza genetica.

La consulenza e il successivo test genetico hanno permesso la diagnosi, l'avvio di terapia specifica e l'inserimento in protocolli osservazionali aventi come fine il reclutamento del paziente in trial innovativi di terapia genica.

Un altro punto di discussione affrontato nel corso della consulenza genetica con la coppia è stata la ricaduta del risultato del test sul rischio di malattia del figlio minore (50% di rischio). In questo caso non è possibile effettuare un test presintomatico per una definizione precisa del rischio del figlio in quanto la legislazione italiana (e internazionale) non consente di effettuare test presintomatici su minori per malattie ad esordio tardivo.

La disponibilità di una terapia genica efficace per la corea di Huntington, ormai imminente, cambierà probabilmente questa procedura.

4.4 Paziente 4



Presentazione della paziente al DMT-CDCD

La Foniatria e la Genetica Medica presentano congiuntamente il caso della signora S.N. di 51 anni.

La signora si è presentata a visita foniATRica per un disturbo del linguaggio successivo a craniotomia ed evacuazione di ematoma sottodurale cranico per trauma cranico non commotivo.

Valutazione foniatrica–logopedica: la paziente è vigile, collaborante; durante il colloquio si osservano rari movimenti involontari agli arti superiori e al capo che, come riferito dalla paziente, erano già presenti prima dell'intervento.

A seguito dell'inquadramento foniatrico-logopedico è stato consigliato trattamento logopedico da effettuarsi nel territorio e programmato controllo a 6 mesi.

La paziente non ha effettuato il controllo foniatrico programmato, ma dopo qualche mese effettua una visita neurologica per disturbo del movimento.

Nel corso della visita neurologica la paziente riferisce che i movimenti involontari, già presenti prima dell'intervento, si sono accentuati, Inoltre riferisce saltuaria disfagia per i liquidi, deficit mnesici. All'EON: accenno a ipersistenza motoria, deambulazione a base allargata, tandem walking impossibile, ipercinesie diffuse ai 4 AA, bradicinesia al tapping test bilateralmente, Luria impossibile.

La neurologa invia a consulenza genetica e rivalutazione clinica.

Anamnesi familiare

Paziente di etnia africana con anamnesi familiare negativa per malattie neurodegenerative; familiarità per ictus giovanile (sorella e nipote deceduti per ictus). Genitori viventi, in abs, non consanguinei.

Consulenza genetica e rivalutazione clinica

Alla visita si conferma la presenza di una sindrome coreica e la paziente dà il consenso a esecuzione test genetici. Si propone test per corea di Huntington e, in caso di negatività, test genetici per forme HD-like.

Il test genetico per HD risulta negativo. Risultano altresì negativi i test genetici per SCA17 e per DRPLA.

Si propone alla paziente nuova visita foniatrica e rivalutazione clinica globale. La visita foniatrica e la rivalutazione clinica evidenziano la progressione della sintomatologia coreica e della disfagia.

In considerazione del quadro clinico e dell'origine etnica della paziente si considera l'ipotesi di corea associata al gene JPH3 responsabile di un quadro clinico sovrapponibile alla malattia di Huntington nelle popolazioni di origine africana.

Il test genetico, effettuato presso il laboratorio dell'UO Genetica Medica dimostra la presenza di un'espansione patologica nel gene JPH3 confermando l'ipotesi diagnostica di HD-L2 nella paziente.

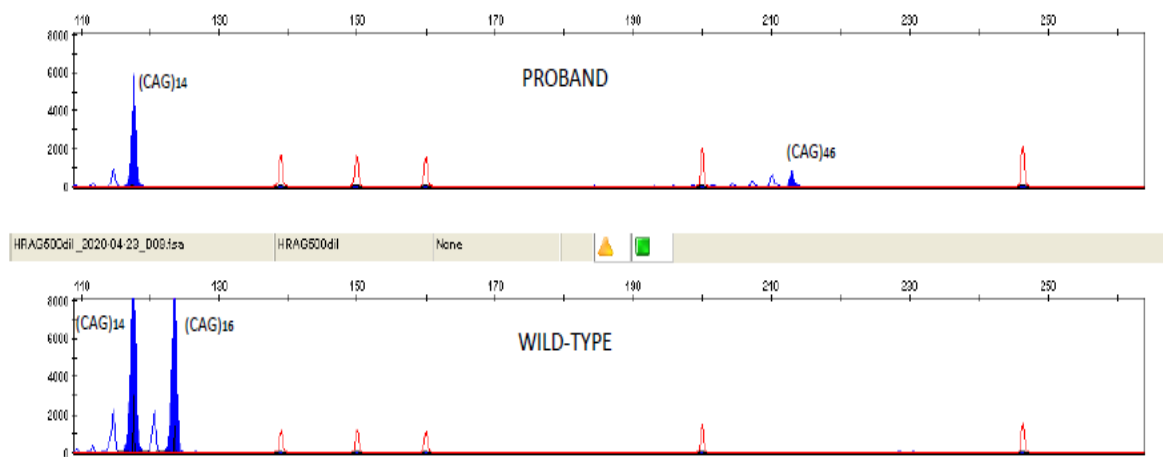


Figura 4: Analisi molecolare di *JPH3* l'espansione eterozigote di più di 40 unità nella ripetizione del trinucleotide CTG, comparato al controllo.

Aggiornamento del DMT-CDCD

In considerazione dei risultati del test genetico e dell'inquadramento diagnostico della paziente il DMT-CDCD suggerisce l'effettuazione di valutazione neuroradiologica e neuropsicologica. La fluorodeossiglucosio PET scan dimostra una riduzione della captazione di glucosio a livello dei gangli della base.

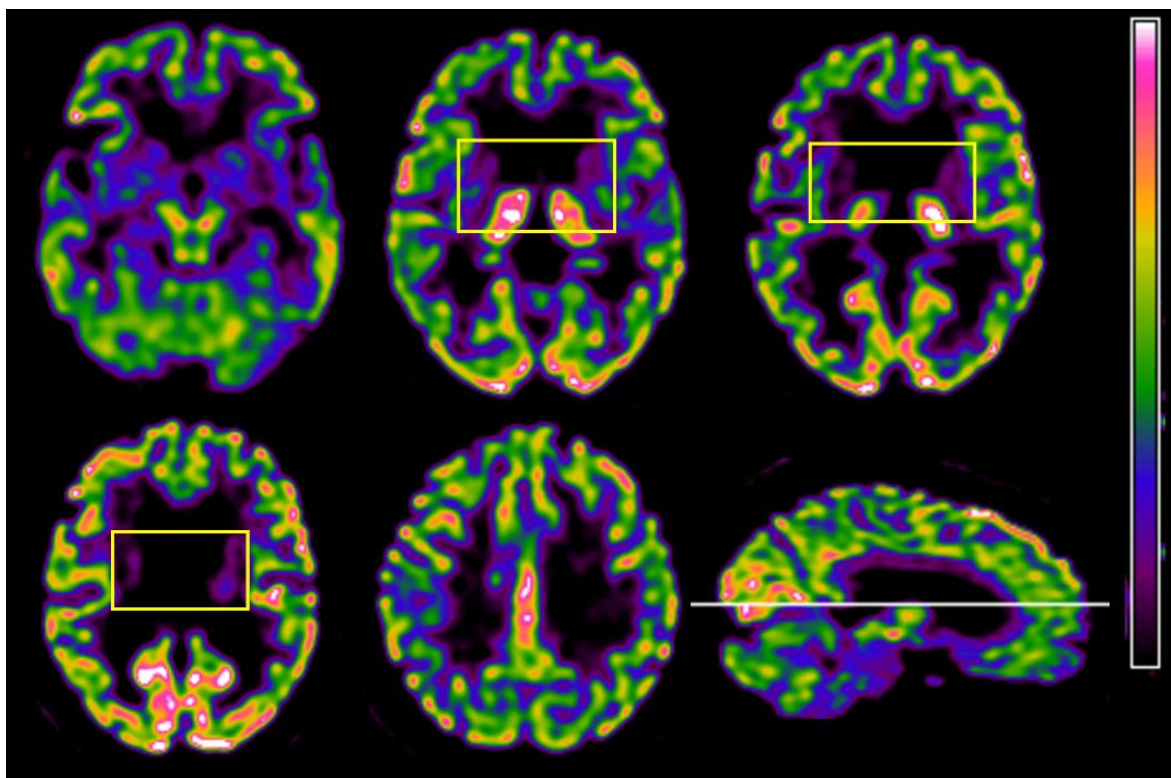


Figura 5: 18F-Fluorodeossiglucosio (FDG) PET images showing severe hypometabolism in bilateral basal ganglia (yellow outlined boxes), but symmetrically preserved metabolism in midbrain, cerebellum, bilateral thalamic nuclei and cortical areas.

Alla valutazione neuropsicologica la paziente è ben orientata nel tempo e nello spazio ma ha un livello di funzionamento globale valutato con il MMSE inferiore alla norma (punteggio 21). Presenta un rallentamento ideomotorio in compiti visuo-spaziali (Symbol digit) e verbali (Stroop test) e una alterazione ancora più evidente delle funzioni esecutive. Le abilità visuo-costruttive (test di Prassia costruttiva) e l'organizzazione visuo-spaziale (Clock Drawing Test) sono nettamente alterate così come la percezione degli oggetti e dello spazio valutate con la Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). Le capacità di apprendimento e rievocazione (Free and Cued Selective Reminding Test) sono relativamente meno compromesse in comparazione con le altre funzioni cognitive.

Le valutazioni effettuate sono coerenti con la diagnosi genetica e clinica della paziente.

La paziente sarà seguita ambulatorialmente, in modo congiunto, dalla Foniatria e dall'Ambulatorio per i Disturbi del Movimento dell'IRCCS Policlinico San Martino.

Discussione

In questo caso si è dimostrato il ruolo decisivo dell'input della foniatria nell'evidenziare altri elementi clinici oltre a quelli per cui era stata chiesta la consulenza.

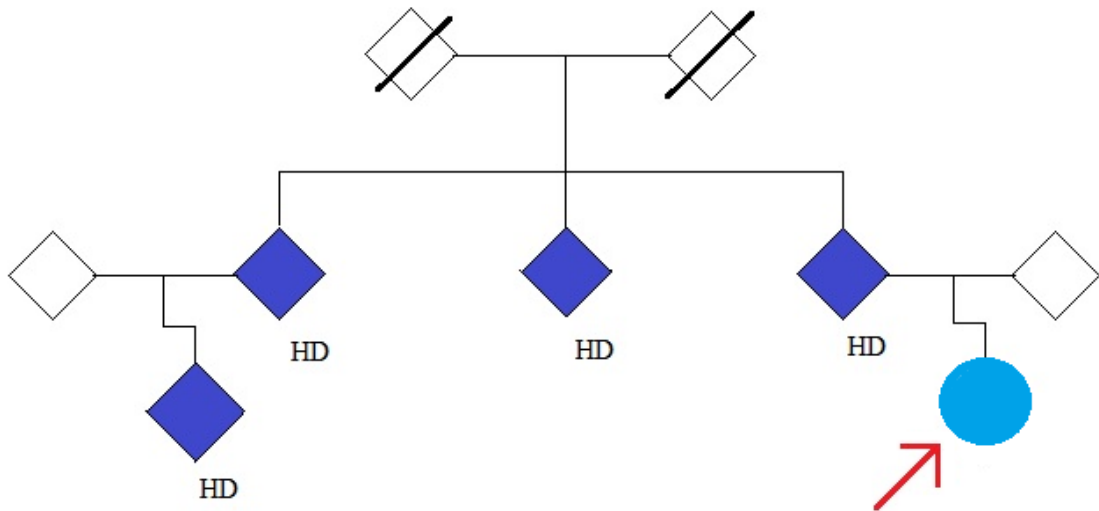
Si è reso evidente come il confronto tra diversi specialisti possa portare ad intraprendere un percorso che si dimostra efficace per il raggiungimento della diagnosi e per l'inserimento della paziente in un follow up multidisciplinare a lungo termine.

In questo caso il successo diagnostico è stato ottenuto grazie a visite multidisciplinari in copresenza nelle quali i diversi specialisti hanno valorizzato diversi elementi clinici che nel loro insieme erano suggestivi di patologia neurodegenerativa.

La negatività nei primi test per malattia di Huntington ha indotto l'equipe a considerare diagnosi differenziali con altre patologie con quadro clinico sovrapponibile consentendo alla fine l'effettuazione di un test genetico con un risultato definitivo, anche se inatteso.

La condivisione del caso in DMT-CDCD ha ampliato le conoscenze dei partecipanti ed è stato d'ispirazione per il potenziamento di equipe multidisciplinari.

4.5 Paziente 5



Presentazione della paziente al DMT-CDCD

La Genetica Medica presenta la paziente E.V., 63 anni, giunta in consulenza genetica per effettuare test per corea di Huntington su indicazione del neurologo.

Anamnesi personale e familiare

Anamnesi familiare positiva per corea di Huntington (madre, zii materni e una cugina).

Consulenza genetica e valutazione neurologica

E.V. si presenta alla visita accompagnata dal marito e dalla cognata che riferiscono problematiche a livello lavorativo e labilità emotiva, insorte recentemente; perdita di 5-6 kg negli ultimi mesi. È in terapia con Xanax e Daparox da 2 anni circa per sintomi depressivi, soprattutto correlati all'ambiente di lavoro. Inoltre, E.V. è gravemente angosciata dalla familiarità per malattia di Huntington ma non ha mai voluto né sottoporsi al test presintomatico, né comunicare ai figli il loro rischio per questa malattia.

Il marito riferisce che da circa due mesi sono comparsi disfagia, disturbi del sonno, movimenti involontari soprattutto notturni, allucinazioni zooptiche (evidenti durante la visita) e alterazione della personalità con atteggiamento ritirato, abulia e apatia.

All'esame neurologico: paziente vigile, mutacica, frequenti accessi di pianto, deambulazione a basi allargate e gravemente atassica, impossibile senza doppio appoggio, e retropulsione spontanea.

In base alla valutazione neurologica e all'evidente compromissione del quadro clinico viene proposto il ricovero per approfondimenti diagnostici.

Al ricovero E.V. presenta: mutismo acinetico, impossibilità alla stazione eretta, spasmi in flessione degli arti superiori e mioclonie diffuse.

Si effettuano EEG, RM encefalo ed esami ematochimici complete.

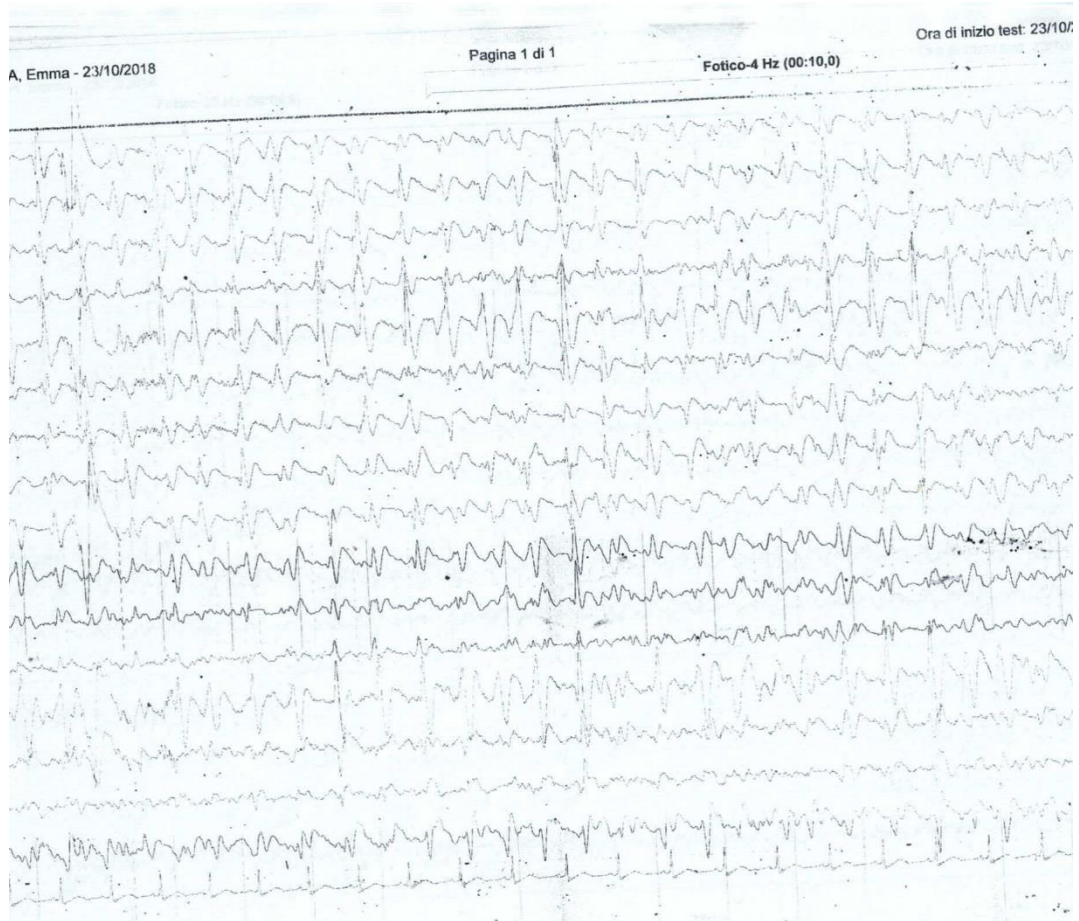


Figura 6: Tracciato EEG di E.V. caratterizzato da attività irritativa di base, di ampio voltaggio, diffusa e continua.

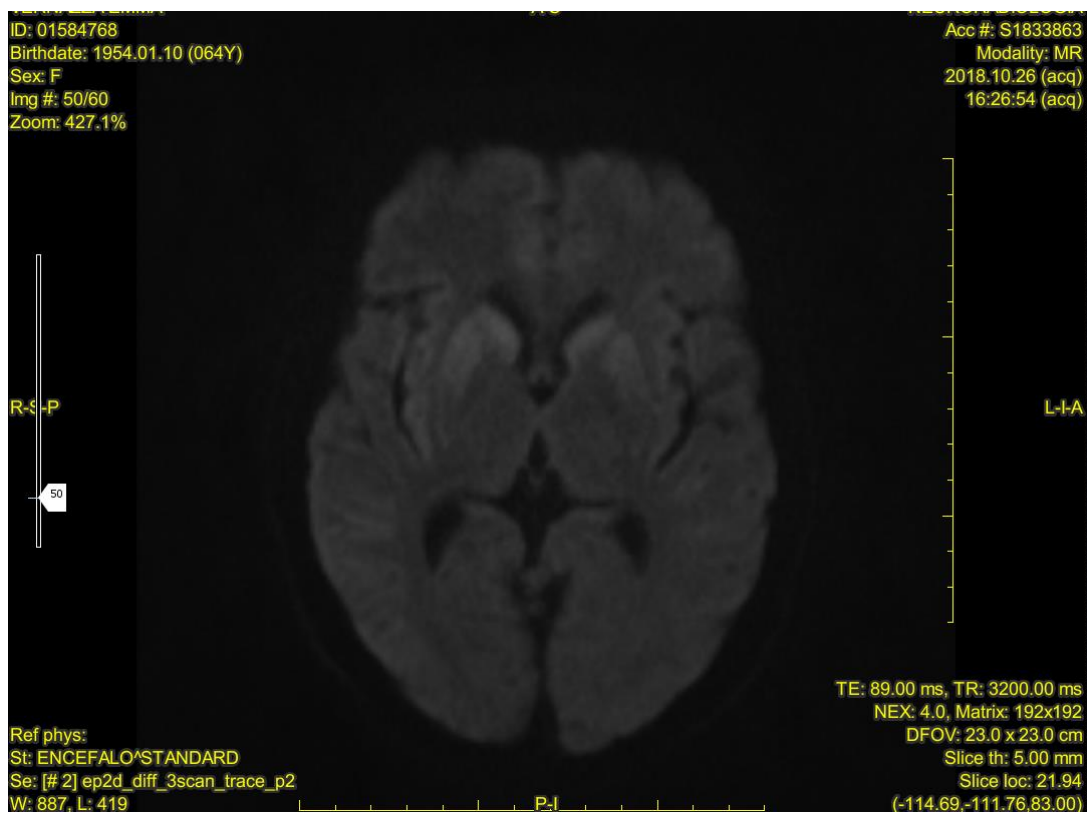
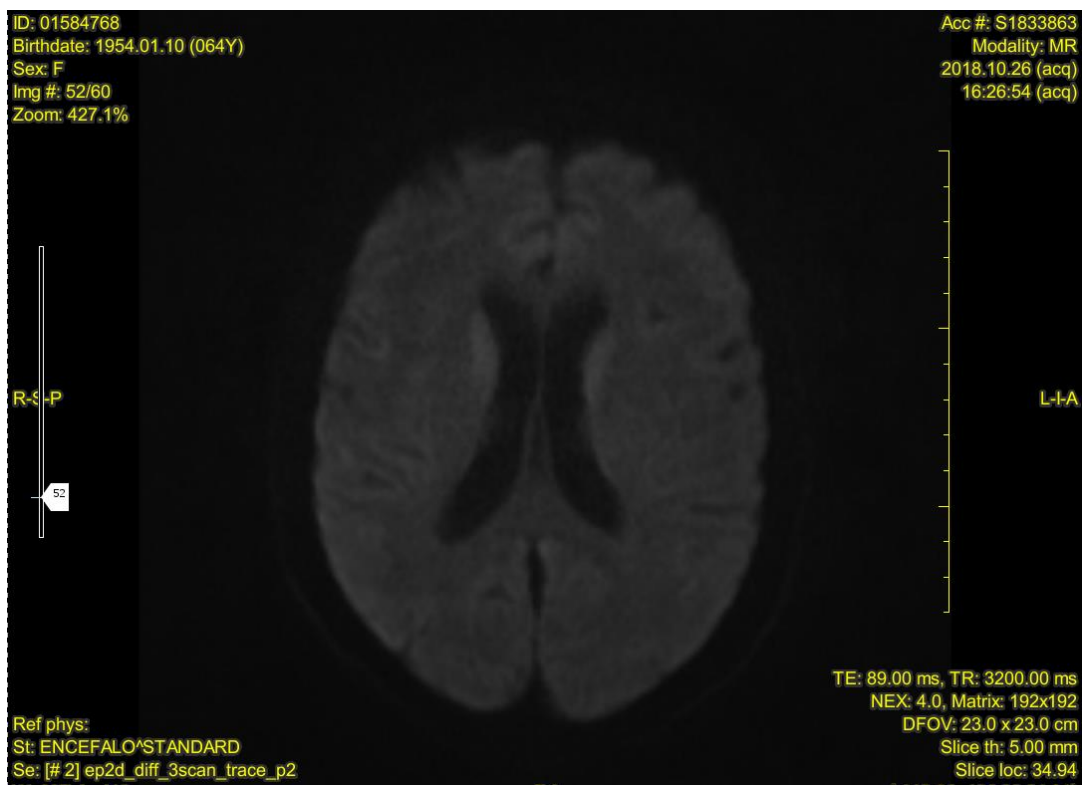


Figure 6 e 7: Immagini RMI di S.N. in cui si apprezza iperintensità di segnale a carico della testa del nucleo caudato e del putamen bilateralmente.

Dati i risultati degli esami strumentali è richiesta la ricerca della proteina prionica su liquor e test genetico per corea di Huntington.

L'analisi su liquor evidenzia la presenza di proteina prionica confermando la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob.

Per la diagnosi differenziale tra forma sporadica e forma ereditaria di CJD, viene successivamente effettuata un'analisi genetico-molecolare per la ricerca di mutazione nel gene *PRNP*. L'analisi non evidenzia la presenza di mutazioni puntiformi o microriarrangiamenti genetici confermando quindi la diagnosi di forma sporadica di CJD.

L'evoluzione clinica è esitata nell'exitus della paziente in circa due settimane dal ricovero.

Discussione

Il caso presentato è emblematico del fatto che nel percorso diagnostico di un paziente non ci si debba fermare ad una prima e ovvia diagnosi.

La presenza di elementi atipici discordanti dal quadro clinico classico di una patologia, in questo caso dalla malattia di Huntington presente in famiglia, deve sempre indurre a ricercarne la causa, non limitandosi a considerarle eccezioni della malattia oggetto della consulenza.

Nel caso in esame risulta evidente come il genetista medico, nell'ambito di una valutazione per una specifica indicazione, debba raccogliere un'anamnesi accurata e visitare attentamente il paziente senza limitarsi ad eseguire in modo passivo i test che vengono richiesti da altri specialisti.

Per E.V. la diagnosi di HD, peraltro esclusa dal successivo test genetico e paventata per anni dalla paziente e dal marito, non aveva alcuna correlazione con la sua reale diagnosi.

Anche in questo caso il contributo dell'equipe multidisciplinare ha portato alla rapida esecuzione di opportuni esami strumentali e quindi alla diagnosi definitiva in pochissimo tempo.

Il raggiungimento della diagnosi di sCJD, sebbene non abbia modificato l'outcome della paziente, ha invece avuto ricadute fondamentali sul rischio genetico per i figli della paziente.

5. Conclusioni

La valutazione multidisciplinare evidenziata e valorizzata dalla presente tesi permette approfondimenti diagnostici che aprono a scenari inattesi, come accaduto nel caso della paziente N° 4 (S.N), giunta all'attenzione medica per una visita foniatria che ha condotto ad effettuare una visita neurologica e infine una consulenza genetica in tempi rapidi arrivando ad una diagnosi inattesa di HDL2.

Il DMT-CDCD si dimostra quindi un efficace strumento nell'indirizzare rapidamente il paziente verso la diagnosi corretta grazie alla pluralità di figure professionali coinvolte. Esemplificativo è il caso del paziente N° 3 (G.F.) in cui in seguito all'esecuzione di una FDG PET, grazie all'esperienza congiunta di medici nucleari, genetisti e neurologi, si sono potute escludere le varie diagnosi proposte dal neurologo curante effettuando quindi il test genetico per la malattia di Huntington che ha dato esito positivo.

Un compito rilevante del DMT-CDCD è quello di stilare i PTDA e protocolli clinici alla luce delle LL.GG. specifiche per le patologie dei pazienti in esame; nel caso in cui ci siano delle "zone grigie" non ascrivibili a linee guida esistenti il DMT-CDCD definisce un protocollo decidendo quindi come gestire il paziente.

Questa è quanto è stato fatto nel caso della paziente N°2 (B.F.) in cui, sulla base sulle LL.GG. per la MH e su quelle per i test genetici del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, il DMT-CDCD ha stabilito le modalità in cui soggetti con un rischio pari al 25% di avere una mutazione genetica possano eseguire test presintomatici. Questo protocollo potrà essere utilizzato in futuro in tutte le situazioni in cui si dovesse presentare una situazione analoga a quella di B.F. semplificando e accelerando così il processo decisionale del singolo professionista.

In conclusione, dai dati della presente tesi, appare evidente come la discussione multidisciplinare nell'ambito di un DMT-CDCD porti un chiaro beneficio per il paziente sia in termini di tempi sia in qualità di cura.

I casi analizzati dimostrano come il DMT-CDCD sia utile strumento per la gestione clinica dei pazienti complessi offrendo ampia opportunità di discussione tra specialisti di varie branche della medicina. La discussione plenaria dei casi clinici ha inoltre un ruolo decisivo nello stimolo e nell'accrescimento delle conoscenze dei partecipanti al DMT-CDCD e crea quindi un circolo virtuoso che si riflette sulla qualità di cura offerta ai pazienti e alle loro famiglie.

6. Bibliografia

1. <https://www.ospedalesanmartino.it/ospedale/organigramma.html>
2. Pontecorvo et al.: "Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management", *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017;44:129–143
3. *Linee di indirizzo Nazionali sui percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze*
4. *Legge regionale 11 maggio 2017 N° 9, "Norme in materia di organizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie, sociosanitarie, sociali pubbliche e private" (documento A.Li.Sa 6854 del 11-5-2017)*
5. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016; 86(18):1736-43.
6. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of person with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011; 45(3):330-5.
7. Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillant P, Volteau M, Thomas-Anterion C et al. Demographic, neurological and behavioral characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006; 129:3051-3065.
8. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psych* 2013; 25:130-137.
9. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 2003; 61:349-354.
10. Hogan DB, Jette N, Fiest KM, et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(Suppl 1):S96-109.
11. McGeer PL, Schwab C, McGeer EG, et al. familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Neurology* (1997); 49(2):2684-91.
12. Mackenzie IR, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* (2005); 64(8):730-9.
13. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* (2006); 314(5796):130-3.

14. Hosler BA, Siddique T, Sappo PC, et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-22q. *JAMA* (2000);284(13):1664-9.
15. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* (2011); 72(2):245-256.
16. Lomen-Hoerth C. Clinical phenomenology and neuroimaging correlates in ALA-FTD. *J Mol Neurosci* (2011); 45(3):265-62
17. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et al. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* (1999); 56(7):817-22.
18. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, et al. Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology* (2005); 65(11):1817-9
19. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):464-89.
20. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* (2011); 24(6):542-9.
21. Yasuda M, Nakamura Y, Kawanata T, et al. Phenotypic heterogeneity within a new family with the MAPT p301s mutation. *Ann Neurol* (2005); 58(6):920-8.
22. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* (2006); 442(7105):916-9.
23. He Z, Ong CH, Halper J, Bateman A. Progranulin is a mediator of the wound response. *Nature* (2003); 9:225-229.
24. Hamed Z, Mackenzie IR, Hutton, ML, Dickson DW. Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation. *J Neuroinflammation* (2007); 4:7.
25. He Z, Bateman A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediate tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med* (2003); 1:600-612.
26. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* (2006); 442:920-924.
27. Ward ME, Miller BL. Potential mechanism of progranulin-deficient FTL D. *J Mol Neurosci* (2011); 45(3):574-82.
28. Coppola G, Karydas A, Rademakers R, et al. Gene expression study on peripheral blood identifies progranulin mutations. *Ann Neurol* (2008); 64(1):92-6.

29. Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf mutation. *Amyotroph Lat Sclerosis Frontotemporal Fegeneration* (2015); 16:497-505.
30. Van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* (2008); 7(10):965-74.
31. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, et al. Dstinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* (2003); 16(4):211-8
32. Mizielinska S, Lashley T, Norona FE, Clayton EL, Ridler CE, Fratta P, et al. C9orf72 frontotemporal lobar degeneration is characterised by frequent neuronal sense and antisense RNA foci. *Acta Neuropathol* (2013); 126:845-858.
33. Mann DM Dipeptide repeat protein toxicity in frontotemporal lobar degeneration and in motor neurone disease associated with expansion in C9orf72-a cautionary note. *Neurobiol Aginig* (2015); 36(2):1224-6.
34. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* (2016); 138(Suppl 1):54-70.
35. Boeve BF, oylan KB, Graff-Radford NR, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGCC repeat expansion in C9orf72. *Brain* (2012); 135(Pt 3):765-83
36. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, Callahan C, Hwang HS, Ingersoll-Ashworth RG, Fleisher A, Stevanin G, Brice A, Potter NT, Ross CA, Margolis RL. 2001. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington Disease-like 2. *Nat Genet* 29:377–378.
37. Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, Willour V, Holmes SE, Franz ML, Callahan C, Hwang HS, Troncoso JC, Ross CA. 2001. A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novelCAGrepeat expansion. *Ann Neurol* 50:373–380.
38. Anderson DG, Walker RH, Connor M, Carr J, Margolis RL, Krause A. A systematic review of the Huntington disease-like 2 phenotype. *J Huntingtons Dis.* 2017;6:37–46.
39. Walker RH, Gatto EM, Bustamante ML, Bernal-Pacheco O, Cardoso F, Castilhos RM, Chana-Cuevas P, Cornejo-Olivas M, Estrada-Bellmann I, Jardim LB, López-Castellanos R, López-Contreras R, Maia DP, Mazzetti P, Miranda M, Rodríguez-Violante M, Teive H, Tumas V. Huntington's disease-like disorders in Latin America and the Caribbean. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;53:10–20.

40. Head MW, Ironside JW, Ghetti B et al. (2015). Prion diseases. In: S Love, H Budka, JW Ironside, A Perry (Eds.), *Greenfield's Neuropathology, ninth edition*. CRC Press, Boca Raton, pp. 1016–1086.
41. Kelly J, Baldwin, Cynthia M, Correll, Prion diseases. *Semin Neurol* 2019; 39:428–439.
42. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt- Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005;64(09):1586–1591
43. Takada LT, Kim MO, Metcalf S, Gala H, Geschwind MD. Prion disease. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, 148. Amsterdam, Elsevier; 2018: 441–464
44. Will RG. Clinical features of human prion diseases. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, et al. eds. *Diseases of the Nervous System: Clinical Neuroscience and Therapeutic Principles*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2002:1716–1727
45. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012;11(07):618–628
46. WillRG, Ironside JW. Sporadic and infectious human prion diseases. In: Prusiner SB. ed. *Prion Biology and Diseases*, 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2004:73–93
47. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004;56(05):702–708
48. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2278–2287
49. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72(23): 1994–2001
50. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Med (Torino)* 2017;122(05):369–385
51. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(2 Dementia):510–537
52. Capellari S, Cardone F, Notari S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with the R208H mutation in the prion protein gene. *Neurology* 2005;64(05):905–907
53. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al; EUROCID Genetic prion disease: the EUROCID experience. *Hum Genet* 2005;118(02): 166–174
54. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46(02):224–233
55. Meiner Z, Gabizon R, Prusiner SB. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(04):227–237

56. Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol* 2002;249(11):1567–1582
57. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 2003;66(01):213–239
58. Center for Disease Control and Prevention. CDC's diagnostic criteria for Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD), 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>. Updated September 17, 2018. Accessed October 29, 2018