



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e  
Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale**

**Depressione e Ideazione Suicidaria nella  
Corea di Huntington: Valutazione e Gestione  
del paziente**

**Depression and Suicidal Ideation in Huntington's Disease: Patient  
Assessment and Management**

***Relatrice***

**Prof.ssa. Roberta Biundo**

***Correlatrice***

**Dott.ssa. Michela Garon**

***Laureanda: Federica Taras***

***Matricola: 2052261***

Anno Accademico 2022-2023



## INDICE

<b>CAPITOLO 1: La Corea di Huntington.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Storia e definizione.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Epidemiologia.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Meccanismi eziopatogenetici della Corea di Huntington.....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Eziologia e basi biologiche della Corea di Huntington.....	8
1.3.2 Meccanismi neurodegenerativi alla base della Corea di Huntington.....	13
<b>1.4 Diagnosi.....</b>	<b>16</b>
1.4.1 Diagnosi differenziale.....	17
1.4.2 Diagnosi precoce.....	18
1.4.3 Diagnosi prenatale.....	19
<b>1.5 Sintomi motori e non motori.....</b>	<b>20</b>
1.5.1 Sintomi motori.....	20
1.5.2 Sintomi neuropsichiatrici.....	20
<b>CAPITOLO 2: Depressione e rischio suicidario nella Corea di Huntington.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 La depressione: cos'è e come si manifesta.....</b>	<b>25</b>
2.1.1 Meccanismi fisiopatologici della depressione.....	28
2.1.2 La depressione nella Corea di Huntington.....	32
<b>2.2 Ideazione e rischio suicidario.....</b>	<b>34</b>
2.2.1 Modelli interpretativi sul comportamento suicidario.....	37
2.2.2 Ideazione e rischio suicidario nella Corea di Huntington.....	39
<b>CAPITOLO 3: Valutazione e trattamento della depressione e del rischio suicidario nella Corea di Huntington.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Valutazione.....</b>	<b>43</b>
3.1.1 Scale di valutazione della depressione.....	43
3.1.2 Scale di valutazione del rischio suicidario.....	52
<b>3.2 Trattamento dei disturbi dell'umore e del rischio suicidario nella Corea di Huntington.....</b>	<b>55</b>
<b>4. DISCUSSIONE.....</b>	<b>63</b>
<b>5. Conclusioni e Prospettive future.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>69</b>



## CAPITOLO 1: La Corea di Huntington

### *Introduzione*

La Corea di Huntington è una malattia neurodegenerativa ereditaria causata dall'espansione o ripetizione del trinucleotide CAG (citosina-adenina-guanina) sul braccio corto del cromosoma 4 (Jurcau, 2022). La modalità di trasmissione ereditaria è autosomica dominante, pertanto, i figli di coloro che ne sono affetti, presentano una probabilità del 50% di essere portatori del gene mutante dell'Huntingtina (mHTT) e di conseguenza di sviluppare a propria volta la condizione (Andhale et al., 2022). Questa, è caratterizzata da una triade sintomatologica di manifestazioni motorie, neuropsicologiche e psichiatriche, e presenta un decorso progressivo e insidioso che conduce il paziente alla morte in media a 15-20 anni dalla diagnosi (Andhale et al., 2022).

Le manifestazioni neuropsicologiche e psichiatriche che derivano dai danni anatomo-funzionali sono riferite, specialmente da chi circonda il malato, essere le più invalidanti sul breve e lungo termine (Snowden, 2017). Dal punto di vista cognitivo, si osserva una prevalente e graduale alterazione delle funzioni esecutive, che coesiste frequentemente con quadri comportamentali caratterizzati da apatia, ansia e depressione. Tra le maggiori cause di mortalità in questa patologia si trovano infezioni causate da polmonite *ab ingestis* e suicidio (Ross, 2010).

La depressione è la manifestazione psichiatrica più frequente (Snowden, 2017), assieme all'aumentato rischio suicidario, il quale è stato descritto fin dagli albori della scoperta della patologia come un tratto comportamentale distintivo, anche a dispetto di quanto osservato nelle altre malattie neurodegenerative (Galts et al., 2019).

Il decorso di queste due manifestazioni non è lineare e non accresce in relazione allo stadio di progressione di malattia (Snowden, 2017). In particolare, si è osservato che la depressione presenta un decorso fluttuante, mentre il rischio suicidario è maggiore in prossimità dell'esecuzione del test genetico di conferma diagnostica, dopo un esito positivo e quando il paziente comincia a perdere la propria autonomia.

Il rischio suicidario, inoltre, tende a diminuire nelle fasi tardive di malattia, quando il deterioramento cognitivo è avanzato e preclude la possibilità di essere consapevoli della propria condizione (Andhale et al., 2022).

Questi dati fanno supporre che la consapevolezza di essere affetti da una malattia incurabile operi un ruolo nel determinare i momenti di maggiore criticità per il rischio suicidario, e si manifesti insieme a una predisposizione patogenetica depressiva del paziente (Van Duijn et al., 2017).

Alla luce di queste considerazioni, possiamo riepilogare che l'aumentato rischio suicidario e la sua attualizzazione effettiva devono essere considerati come l'esito del complesso intreccio fra gli aspetti di reattività emotiva del paziente alla consapevolezza della propria condizione progressiva e aspetti comportamentali caratteristici della patologia, come l'apatia e la depressione.

Obiettivo di questa tesi sarà pertanto l'approfondimento della depressione, dell'ideazione e del rischio suicidario nel contesto di questa patologia, delle complesse relazioni fra loro e della loro valutazione e gestione.

### ***1.1 Storia e definizione***

Le prime testimonianze del disturbo motorio risalgono al 1374, che verrà denominato solo cent'anni dopo "corea" da Paracelso. Un primo resoconto più completo della condizione è stato riportato da Waters nel 1842, la cui descrizione risulta essere compatibile con quella che oggi riconosciamo come "Corea di Huntington" (Andhale et al., 2022). Solo nel 1872 divenne nota come tale grazie al medico George Huntington, il quale fornì una descrizione completa della malattia in un articolo intitolato "On Chorea", pubblicato nel Medical and Surgical Reporter di Filadelfia (13 aprile 1872, volume 25; n.15), nel quale argomentò la modalità di trasmissione osservata di generazione in generazione riportando: *"Quando uno o entrambi i genitori hanno mostrato manifestazioni della malattia ... uno o più dei figli soffrono quasi invariabilmente della malattia, se vivono fino all'età adulta. Tuttavia, se per caso questi figli passano la vita senza la malattia, il filo si spezza e i nipoti e i pronipoti dei genitori originari possono essere certi di essere esenti dalla malattia"* (Jurcau, 2022).

Il passaggio da una diagnosi di natura meramente clinico-descrittiva ad una di natura più eziologica è avvenuto intorno agli anni '80 del secolo scorso, grazie al determinante contributo della famiglia Wexler, personalmente colpita dalla patologia. Nel 1968 infatti, il dottor Milton Wexler comunicò alle figlie di ventitrè anni Nancy e di ventisei Alice che la loro madre Leonore era affetta dalla Corea di Huntington, e che loro stesse avrebbero avuto il 50% di probabilità di ammalarsi a propria volta. Nello stesso anno Milton Wexler fondò l'Hereditary Disease Foundation (HDF), con lo scopo di produrre ricerca sulla patologia e trovare una cura (Wexler, 2012). A seguito della morte della madre, Nancy Wexler diede inizio assieme ad altri ricercatori ad un lungimirante progetto di ricerca volto a individuare il gene responsabile della Corea di Huntington. Il gruppo di ricerca aveva necessità di un ampio campione di individui affetti, e ne venne a conoscenza grazie al medico Amerigo Negrette, il quale presentò ad una delle conferenze indette dall'Hereditary Disease Foundation i molteplici casi di Corea di Huntington diagnosticati fra le famiglie di una piccola comunità residente nei pressi del lago Maracaibo, in Venezuela (Wexler, 2012).

Qui, dopo quattro anni di ricerca, nel 1983, il gruppo di ricerca guidato da Nancy Wexler identificò per la prima volta la posizione del gene mutante responsabile della patologia nel braccio corto del cromosoma 4 (4p.16.3), rendendo possibile la diagnosi pre-manifesta (Jurcau, 2022) con un intervallo di confidenza del 93%. Un decennio dopo, nel 1993, grazie all'attività di ricerca dell'Huntington's Disease Collaborative Research Group, si poté effettuare l'analisi diretta delle mutazioni e venne identificato e descritto il gene IT15, denominato "gene dell'huntingtina", che presentava in tutti i soggetti affetti un'espansione significativa e instabile del trinucleotide CAG (citosina-adenina-guanina) (Jurcau, 2022). Questo gene codifica per la proteina huntingtina, abbondantemente e ubiquitariamente espressa in tutto il sistema nervoso che assolve un ruolo nella trasmissione sinaptica, nell'espletamento del corretto sviluppo embrionale del sistema nervoso e nel mantenimento vitale del neurone, sebbene molte delle sue funzioni e dei suoi meccanismi d'azione siano in buona parte ancora sconosciuti (Jurcau, 2022). È proprio a partire dalla comprensione delle normali funzioni dell'huntingtina che la ricerca sta indagando gli effetti della forma mutante (mHtt), coinvolta nei meccanismi patogenetici alla base della malattia, al fine di trovare una possibile terapia che ne posticipi o arresti l'insorgenza (Jurcau, 2022).

## ***1.2 Epidemiologia***

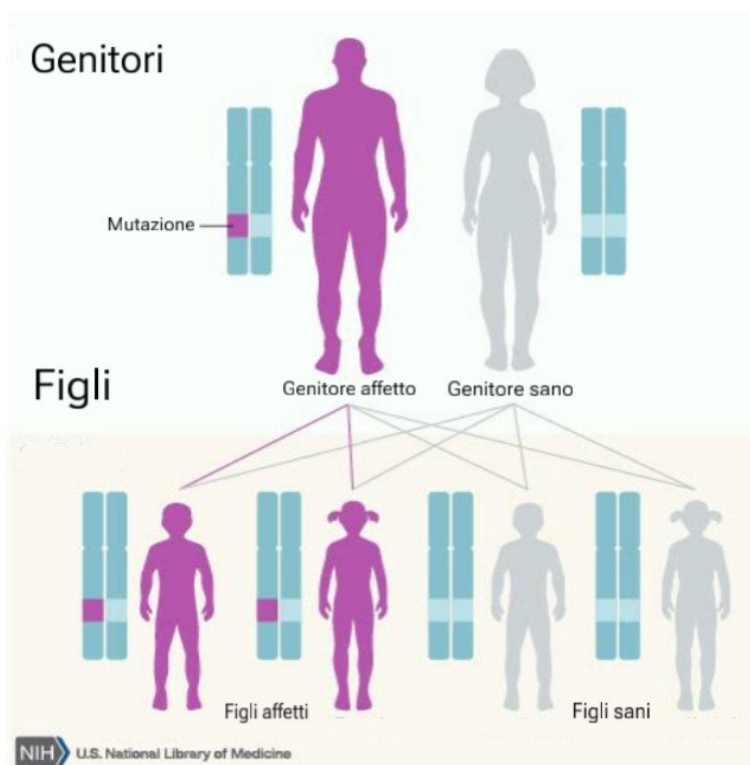
La Corea di Huntington è considerata una malattia neurodegenerativa rara, con una prevalenza di 5-10 casi su 100.000 nella popolazione caucasica, e molto meno riscontrata nelle popolazioni asiatiche e africane (Roos, 2010). È ugualmente distribuita in entrambi i sessi e l'età media di insorgenza è 30-50 anni, malgrado presenti un'ampia variabilità interindividuale all'interno della fascia d'esordio (Roos, 2010). In alcuni studi è stato dimostrato che il 70% della varianza rispetto all'età d'insorgenza è spiegata dalla correlazione inversa tra la stessa e la lunghezza della ripetizione del tratto CAG, dove più lunga è la ripetizione e più precoce è l'esordio (Jurcau, 2022).

L'età d'insorgenza può essere considerata più difficile da stabilire, se viene considerato che le manifestazioni neuropsichiatriche prodromiche della malattia possono manifestarsi anche più di 10 anni prima dell'esordio motorio. I sintomi prodromici possono pertanto passare inosservati perché quasi del tutto sovrapponibili ad altri quadri psicologici aspecifici, in assenza di associazione ai sintomi motori peculiari in base ai quali viene poi di fatto posta l'ipotesi diagnostica (Julien et al., 2007).

## 1.3 Meccanismi eziopatogenetici della Corea di Huntington

### 1.3.1 Eziologia e basi biologiche della Corea di Huntington

L'eziologia della Corea di Huntington è genetica, è infatti una malattia ereditaria “autosomica dominante”, laddove per “autosoma” s'intende il coinvolgimento di un cromosoma non sessuale, e per “dominante” si intende la proprietà di un allele, cioè una o più varianti di uno stesso gene ereditate da ciascun individuo in due copie (una dalla madre e una dal padre), di manifestarsi nel fenotipo mascherando o inibendo l'allele recessivo (Sadava et al., ed. 2019). Infatti, la probabilità del figlio di aver ereditato il gene mutante e manifestare in seguito la malattia è del 50%, in funzione di quale delle due copie del gene (una mutante ereditata e una sana) il genitore affetto gli ha tramandato. (Snowden, 2017).



**Fig.1:** Schema del meccanismo di trasmissione autosomica dominante.  
Fonte: Medlineplus.gov - Huntington Disease.

In genetica una malattia è detta *autosomica dominante* quando avviene o si eredita una mutazione nell'allele dominante che comporta un “acquisto di funzione”. Questo, consiste in genere in espansioni di triplette, cioè la moltiplicazione instabile di sequenze di tre unità elementari di DNA/RNA: i nucleotidi.

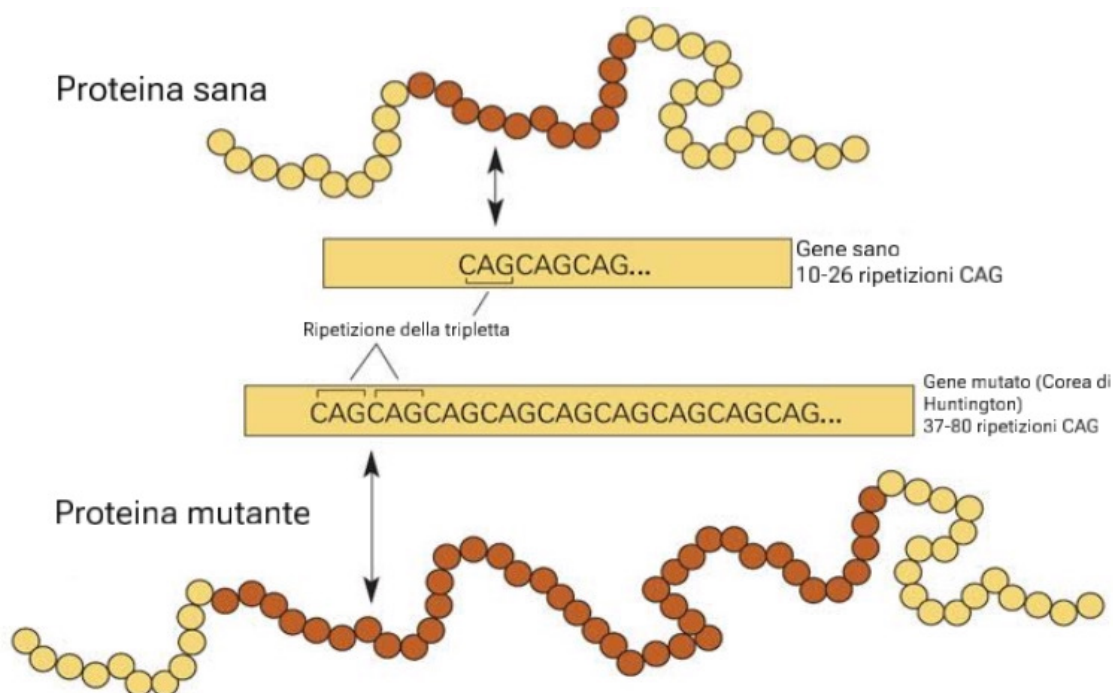


Un gene è una sequenza nucleotidica di DNA che codifica, tramite i processi di trascrizione, una sequenza di aminoacidi per la produzione di una proteina (Sadava et al., ed. 2019).

Una mutazione con acquisto di funzione conferisce al gene un'attività anormale ed una conseguente produzione quantitativa anomala dell'aminoacido per cui codifica: un eccesso di prodotti genici (proteine) può rivelarsi tossico per l'organismo (Sadava et al., ed.2019). Questa disfunzione genetica è alla base dei molteplici meccanismi patogenetici della Corea di Huntington, come i fenomeni di eccitotossicità e di alterazione del trasporto assonale responsabili della degenerazione neurale (Perandones et al., 2010; Jurcau, 2022).

La mutazione responsabile della Corea di Huntington è stata individuata nel gene IT15, situato nel braccio corto del cromosoma 4, regione 1, locus 6 (Jurcau, 2022). Nel fenotipo normale la sequenza CAG (citosina-adenina-guanina) arriva a una lunghezza di massimo 26 ripetizioni, mentre nel fenotipo patologico superano le 40 (Stoker, 2021). Gli individui portatori di alleli intermedi, con ripetizioni che vanno dalle 27 alle 39 in genere non sviluppano una penetranza completa della malattia, sebbene, data l'instabilità della sequenza, non siano esenti da rischi di trasmissione alla futura prole o ad un proprio esordio tardivo (Roos, 2010).

Il gene IT15 o "gene dell'Huntingtina" codifica per la proteina huntingtina (Htt) e contiene la sequenza CAG che codifica per un tratto poligluttammico costitutivo della proteina: in presenza del gene mutato con sequenza CAG espansa, verrà trascritta e prodotta una forma di huntingtina mutante (mHtt) contenente un tratto poligluttammico (PoliQ) espanso con più di 40 residui di glutammina (Margolis, 2003; Perandones et al., 2010).



**Fig.2:** *Struttura normale e mutante dell'huntingtina.* Fonte: *Eurohuntington.org*

Questa alterazione morfologica dell'huntingtina rende la proteina tossica per le cellule del sistema nervoso, causandone la degenerazione, ed è alla base dei processi patogenetici a cascata che si instaurano nella Corea di Huntington (Jurcau, 2022).

Verranno dapprima illustrate le funzioni che l'huntingtina assolve normalmente, e, nel paragrafo successivo, le conseguenze che l'huntingtina mutante (mHtt) comporta nel sistema nervoso, specialmente a livello superiore del nevrasso, nell'encefalo.

L'huntingtina è una proteina largamente diffusa nelle cellule animali e in particolare nelle cellule del sistema nervoso umano, è composta da una lunga catena di 3144 aminoacidi e dotata di una terminazione finale di 11-34 residui di glutammina (un dominio poliglutaminico denominato polyQ) (Jurcau, 2022). Pur essendo distribuita in modo ubiquitario nel sistema nervoso, è quantitativamente espressa maggiormente in alcuni substrati del Sistema Nervoso Centrale (SNC): nei neuroni piramidali degli strati corticali III e V che proiettano ai neuroni striatali, nelle cellule gliali, tra le quali gli astrociti e gli oligodendrociti, e infine nella microglia (Fusco et al., 1999; Jurcau, 2022). Infatti, nella condizione patogena quasi la totalità dei danni strutturali sono localizzati in queste medesime aree di massima concentrazione della proteina (Jurcau, 2022).

Le funzioni dell'huntingtina (Htt) finora osservate in condizioni normali sono molteplici e intervengono precocemente nello sviluppo: in alcuni modelli animali la sua eliminazione durante lo sviluppo embrionale risulta letale (Jimenez-Sanchez et al., 2017). Più approfonditamente, durante l'embriogenesi, a livello del foglietto embrionale più esterno, l'ectoderma, dal quale origineranno il tessuto nervoso, l'epidermide e gli organi di senso (Kiernan et al., ed 2015), l'huntingtina assolve funzioni anti-apoptotiche, coordina la divisione cellulare e successivamente guida ad una costituzione ottimale della citoarchitettura neuronale (Jimenez-Sanchez et al., 2017; Jurcau, 2022).

Un secondo meccanismo essenziale a cui l'huntingtina partecipa è il trasporto assonale: in funzione della peculiare morfologia cellulare che caratterizza i neuroni, un corretto trasporto dei materiali in senso anterogrado, cioè dal corpo cellulare (o soma) alla terminazione assonica e viceversa in senso retrogrado, è essenziale per la corretta espletazione delle funzioni cellulari (Jurcau, 2022).

L'assoplasma, ovvero il citoplasma dell'assone, è dotato di alcune componenti citoscheletriche come i microtubuli, che fungono da "binari" per il trasporto assonale di materiali utili e vescicole.

Due proteine motrici si muovono principalmente lungo i microtubuli: la chinesina nel trasporto anterogrado e la dineina nel trasporto retrogrado (Luo, ed. 2016; Jurcau, 2022).

L'huntingtina partecipa come co-fattore nei complessi proteici motrici, responsabili del trasporto bidirezionale mitocondriale, di vescicole contenenti il Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF), i precursori dei neurotrasmettitori sintetizzati nel soma e spediti al terminale assonico e le proteine necessarie al riempimento, aggancio e rilascio delle vescicole e del loro contenuto nel bottone

sinaptico (SVP) (Jurcau, 2022). Regola, inoltre, tramite l'interazione con alcune componenti transmembrana, l'aggancio delle vescicole alla membrana cellulare e di conseguenza la loro esocitosi ed endocitosi, oltre che il loro numero e riciclo nelle sinapsi (Jurcau, 2022). L'huntingtina partecipa come co-fattore anche al trasporto e la corretta localizzazione post-sinaptica dei recettori ionotropici come GABA-A per la ricezione del neurotrasmettitore inibitorio acido gamma-amminobutirrico (GABA), e AMPA e NMDA, per il neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. La compromissione di questa funzione di Htt può portare al fallimento di un corretto posizionamento dei recettori nella membrana post-sinaptica e al loro accumulo nello spazio intersinaptico, specialmente di NMDA (Jurcau, 2022). Risulta perciò intuitivo considerare l'huntingtina come una proteina che funge da interfaccia tra i vari elementi coinvolti nei processi propedeutici ed essenziali alla corretta comunicazione intra-neuronale ed inter-neuronale, come il trasporto bidirezionale di materiali nel citoplasma cellulare e l'esocitosi dei neurotrasmettitori per la comunicazione col neurone post-sinaptico. Infine, l'huntingtina promuove la trascrizione del gene che codifica per il Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF) (Zuccato et al., 2010), oltre che regolarne il trasporto vescicolare (Gauthier et al., 2004; Zuccato et al., 2010).

Il BDNF è il più studiato tra le neurotrofine, una classe di proteine coinvolte nella sopravvivenza e nello sviluppo ottimale delle cellule del sistema nervoso (Colucci-D'Amato et al., 2020). Durante lo sviluppo embrionale il BDNF promuove la neurogenesi e la differenziazione delle cellule precursore dei neuroni a livello corticale. Durante l'arco di vita è invece coinvolto in processi tra i quali l'apoptosi, la sopravvivenza neuronale, la maturazione e il mantenimento delle spine dendritiche (essenziali per la generazione di nuove vie di comunicazione fra neuroni) e la plasticità sinaptica dipendente dai processi di apprendimento in cui è coinvolto l'ippocampo (Jurcau, 2022).

Il BDNF è maggiormente espresso dai neuroni glutammatergici e dalle cellule gliali della corteccia e dell'ippocampo: in quest'ultimo la presenza di BDNF è particolarmente essenziale, dato che il substrato ippocampale è deputato al consolidamento delle memorie da breve a lungo termine in funzione dell'esperienza e necessita quindi di continuo sostentamento; è inoltre l'unico substrato finora noto a essere coinvolto in processi di neurogenesi anche in età adulta (Kiernan et al., ed. 2015; Colucci-D'Amato et al., 2020). Il BDNF non è invece abbondantemente espresso dai neuroni dello striato, un nucleo di neuroni coinvolti primariamente nella patogenesi della Corea di Huntington, e facente parte dei substrati subcorticali dei gangli della base, coinvolti nell'automazione e nella coordinazione motoria, i quali dipendono e ricevono il BDNF prevalentemente dalla corteccia lungo la via cortico-striatale (Zuccato et al., 2010; Jurcau, 2022). Il BDNF è infine essenziale per il mantenimento dei neuroni dopaminergici, coinvolti anche nelle funzioni motorie, e dei neuroni serotoninergici e ippocampali, coinvolti nel tono dell'umore (Jurcau, 2022).

Queste premesse sulle funzioni normali dell'huntingtina costituiscono importanti suggerimenti circa la natura della patogenesi e della conseguente sintomatologia motoria e psichiatrica osservata nella Corea di Huntington.

La patogenesi della Corea di Huntington interessa particolarmente lo striato, motivo per il quale, per la comprensione del paragrafo successivo sui meccanismi neurodegenerativi alla base della patologia, è fondamentale fornire anticipatamente alcune informazioni anatomo-funzionali su questo substrato. Il nucleo caudato, il putamen e il nucleus accumbens costituiscono assieme lo striato, e, insieme al globo pallido, il corpo striato. Il corpo striato, insieme al nucleo subtalamico e alla substantia nigra costituiscono i Gangli della Base, un'insieme di strutture densamente interconnesse deputate al controllo e alla pianificazione motoria, ma anche coinvolte nelle funzioni cognitive mnestiche ed emotive, anch'esse interessate dalla patologia (Kiernan et al.,ed. 2015). Lo striato riceve principalmente afferenze eccitatorie dalla corteccia tramite il fascio cortico-striatale e genera proiezioni efferenti inibitorie verso il pallido, la substantia nigra, il talamo e il subtalamo.

Da un punto di vista funzionale più generico il corpo striato è considerato un “deposito di istruzioni per l'esecuzione di parti di movimenti memorizzati” (Kiernan et al.,ed. 2015), infatti, in assenza di movimento, lo striato rimane in uno stato di quiescenza a fronte di un'attività costante del pallido: questo profilo di attivazione si inverte poco prima e durante il movimento. La rimozione del “blocco” inibitorio pallidale consente la comunicazione dello striato con il talamo, il quale proietta alla corteccia premotoria e supplementare motoria, due aree corticali deputate alla pianificazione del movimento, e che proiettano a loro volta al midollo spinale per la modulazione dei motoneuroni spinali, che forniscono ai muscoli l'input per il movimento (Kiernan et al.,ed. 2015).

Nelle malattie neurodegenerative come la Corea di Huntington, data la stretta associazione fra la presenza di movimenti involontari e l'osservazione della degenerazione dei neuroni striatali, si è supposto che la funzione normale del corpo striato sia quella di consentire la scelta tra diversi programmi motori di azione disponibili, anziché essere un mero deposito di istruzioni motorie automatizzate (Kiernan et al.,ed. 2015). La “modulazione” motoria deriva dall'attività dei neuroni che caratterizzano alcune delle aree sopraccitate, il nucleo caudato e il putamen che, come premesso, risultano precocemente coinvolte nella patogenesi della Corea di Huntington (Kiernan et al.,ed. 2015). Il caudato e il putamen, sebbene siano due regioni anatomicamente distinte, sono adiacenti, e possiedono una citoarchitettura simile caratterizzata dalla presenza dei neuroni medi spinosi (medium spiny neurons, MSNs), i quali costituiscono il 95% di tutti i neuroni striatali (Perandones et al., 2010). Gli MSNs sono una classe di neuroni inibitori che ricevono input di natura eccitatoria (glutammatergiche, dopaminergiche e colinergiche) e rilasciano output inibitori tramite il rilascio del neurotrasmettitore inibitorio GABA (acido gamma-amminobutirrico) (Perandones et al., 2010).

In qualità di neuroni gabaergici, gli MSNs hanno funzione di modulazione degli input motori afferenti (Jurcau, 2022). Si osservano due tipi di MSNs, rispettivamente: i neuroni che esprimono il recettore per la dopamina D1 e appartengono alla “via diretta” che proietta alla parte interna del globo pallido e al talamo, e i neuroni della “via indiretta” che esprimono il recettore per la dopamina D2 e proiettano alla parte esterna del globo pallido. Gran parte della dopamina è prodotta dalla substantia nigra (Jurcau, 2022). I neuroni medi spinosi (MSNs) per propria costituzione e localizzazione sono quelli più interessati dalla patogenesi indotta dalla mutazione genetica, e degenerano progressivamente a causa di meccanismi patogenetici ancora parzialmente sconosciuti (Jurcau, 2022).

### *1.3.2 Meccanismi neurodegenerativi alla base della Corea di Huntington*

La ripetizione anomala della sequenza CAG sul cromosoma 4 determina la formazione dell'huntingtina mutante (mHtt), caratterizzata dalla presenza di un tratto poliglutammico terminale eccessivamente lungo (PoliQ), il quale va incontro a rottura e al conseguente rilascio e accumulo di aggregati fibrillari nel citosplasma cellulare (Perandones et al., 2010; Jarcau, 2022). Inoltre, la struttura alterata dell'huntingtina determina una modificazione nelle modalità d'interazione con le altre proteine in due principali modi: il primo in termini di “acquisto di funzione”, nel quale l'azione della proteina ha effetti tossici sulla cellula, e il secondo in termini di “perdita di funzione” (Zuccato et al., 2010), nel quale l'alterazione morfologica della proteina comporta la perdita della capacità di interagire con gli altri complessi proteici, causando la compromissione del trasporto vescicolare e mitocondriale. Questi due fenomeni generano a lungo termine la progressiva degenerazione delle popolazioni di neuroni (Perandones et al., 2010; Jurcau, 2022).

Il principale processo patogenetico di “acquisto di funzione” nella Corea di Huntington è rappresentato dal fenomeno dell'eccitotossicità. L'eccitotossicità è il meccanismo più noto in letteratura nella patogenesi della malattia e consiste nell'esposizione del neurone a elevati quantitativi di glutammato, il quale, sebbene rappresenti il neurotrasmettitore eccitatorio più utilizzato dal Sistema Nervoso Centrale (SNC), può comportare in eccesso effetti tossici a cascata.

Il glutammato si lega ai recettori AMPA, NMDA e Kainato. La forte depolarizzazione dell'ambiente intracellulare induce la rimozione del blocco voltaggio-dipendente di magnesio del recettore NMDA, consentendone l'apertura e l'entrata dello ione Ca<sup>+</sup> (Luo, ed. 2016). Il calcio (Ca<sup>+</sup>) catalizza nella cellula una serie di reazioni tramite l'attivazione di secondi messaggeri, questo meccanismo è alla base di molte funzioni “fisiologiche” del neurone, come la LTP (Long Term Potentiation), coinvolta nella crescita di nuove spine dendritiche in funzione dell'esperienza (Luo, ed. 2016). Tuttavia, un'ingente stimolazione causa un eccesso di calcio intracellulare che può indurre degli effetti tossici

a cascata, tra i quali la tossicità mitocondriale, l'alterazione del trasporto mitocondriale, l'espressione di enzimi pro-apoptotici e lo stress ossidativo (Jimenez-Sanchez et al., 2017; Jurcau, 2022).

La tossicità mitocondriale coinvolge per l'appunto i mitocondri, deputati a varie funzioni, tra le quali quelle di deposito e regolazione del calcio intracellulare, di produzione energetica di ATP per la cellula, di "cattura" dei radicali liberi e di innesco del processo di morte cellulare programmata: l'apoptosi (Sadava et al., ed. 2019). L'eccessiva presenza di calcio intracellulare comporta una riduzione del potenziale di membrana del mitocondrio, un aumento del calcio intra-mitocondriale e il rigonfiamento dell'organulo con conseguente perdita delle sue funzioni energetiche e regolatorie (Yano et al., 2014; Jurcau, 2022). Inoltre, i neuroni sono cellule caratterizzate da una morfologia peculiare e da elevate esigenze energetiche, è essenziale pertanto poter trasportare agevolmente i mitocondri dal soma a siti distali localizzati nei processi neuritici, ovvero le escrescenze cellulari, come assone e dendriti (Jurcau, 2022). Il livello di calcio citosolico è un regolatore del trasporto mitocondriale e un eccesso può comportare un'alterazione in termini di rallentamento o di blocco di quest'ultimo, compromettendo di conseguenza la distribuzione omogenea di mitocondri nella cellula e la soddisfazione del fabbisogno energetico neuronale (Jurcau, 2022). L'eccessiva presenza di calcio intracellulare può comportare l'espressione di enzimi pro-apoptotici mediante l'attivazione delle caspasi, una classe di enzimi deputati alla scissione proteica, capaci di indurre la morte cellulare programmata o apoptosi (Mackay et al., 2018). Infine, un eccesso di calcio intracellulare può causare lo stress ossidativo, ovvero la produzione di radicali liberi altamente reattivi, i quali, legandosi indistintamente con le molecole costitutive della struttura cellulare come le proteine, i lipidi e gli acidi nucleici, danneggiano l'integrità degli organuli, della membrana cellulare e persino del DNA (Jimenez-Sanchez et al., 2017).

Per quanto concerne il meccanismo patogenetico di "perdita di funzione" invece, è noto che in condizioni normali la proteina huntingtina promuove la trascrizione del gene che codifica per il Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF) e la sua distribuzione diretta tramite il trasporto vescicolare (Jurcau, 2022).

In presenza dell'huntingtina mutante (Htt) tuttavia, la sua morfologia alterata impedirà il corretto espletamento delle funzioni sopracitate: nella patogenesi della Corea di Huntington si è infatti osservata una drastica riduzione di BDNF nei neuroni della corteccia frontale e nell'ippocampo (Jurcau, 2022), pertanto i neuroni striatali che ne esprimono una quantità esigua e che dipendono in ultima analisi dalla ricezione della proteina trofica dalle aree corticali rimangono isolati; questo contribuisce, assieme agli effetti dell'eccitotossicità, alla degenerazione dello striato, in particolare dei neuroni medi spinosi (MSN) striatali, il cui grado di degenerazione presenta correlazione con la sintomatologia motoria che caratterizza visibilmente la malattia (Jurcau, 2022).

L'esigua quantità di BDNF espressa nel cervello dei pazienti affetti non produce solo effetti di natura motoria, ma potrebbe contribuire alla carenza del neurotrasmettitore serotonina e all'atrofia ippocampale (Perandones et al., 2010), ritenuti due dei fattori eziologici principali sottesi alla depressione, che caratterizza in modo importante la sintomatologia neuropsichiatrica della Corea di Huntington (Snowden, 2017; Jurcau, 2022).

Il decorso clinico della Corea di Huntington è caratterizzato pertanto dalla degenerazione bifasica delle due vie striatali: nelle fasi precoci della malattia si osserva una perdita di MSNs nella via diretta e solo in fase tardiva nella via indiretta. A questo profilo di degenerazione bifasica si accompagna un profilo sintomatologico di abbondanti movimenti involontari e stereotipie iniziali, seguite in fase tardiva dall'ipocinesia e dall'inibizione comportamentale (Jurcau, 2022).

I meccanismi di degenerazione dei neuroni medi spinosi (MSNs) sono centrali nella patogenesi della Corea di Huntington e sono in parte ancora sconosciuti: la loro degenerazione, costitutiva del fenomeno di perdita neuronale che si osserva nei substrati striatali, non è solo causata dai meccanismi legati alla carenza di BDNF, ma anche al fenomeno dell'eccitotossicità, al quale sono particolarmente vulnerabili. L'eccitotossicità nei neuroni dello striato può essere imputabile alle costanti sollecitazioni eccitatorie provenienti dalla corteccia tramite il fascio afferente cortico-striatale (Jurcau, 2022/ Kiernan et al., ed. 2015).

Da un punto di vista macroscopico, la degenerazione delle strutture anatomiche si osserva principalmente a carico del caudato e del putamen, i due substrati appartenenti ai Gangli della Base, nei quali si evidenzia una consistente perdita di densità neuronale.

La perdita di densità neurale in queste regioni, in ragione delle loro funzioni è correlata alla perdita della capacità di scegliere e modulare l'output motorio, causando i movimenti involontari distintivi della Corea di Huntington (Kiernan et al., ed. 2015).

Vonsattel (1985) descrive 5 stadi di progressione della malattia in base al grado di degenerazione cerebrale macroscopica:

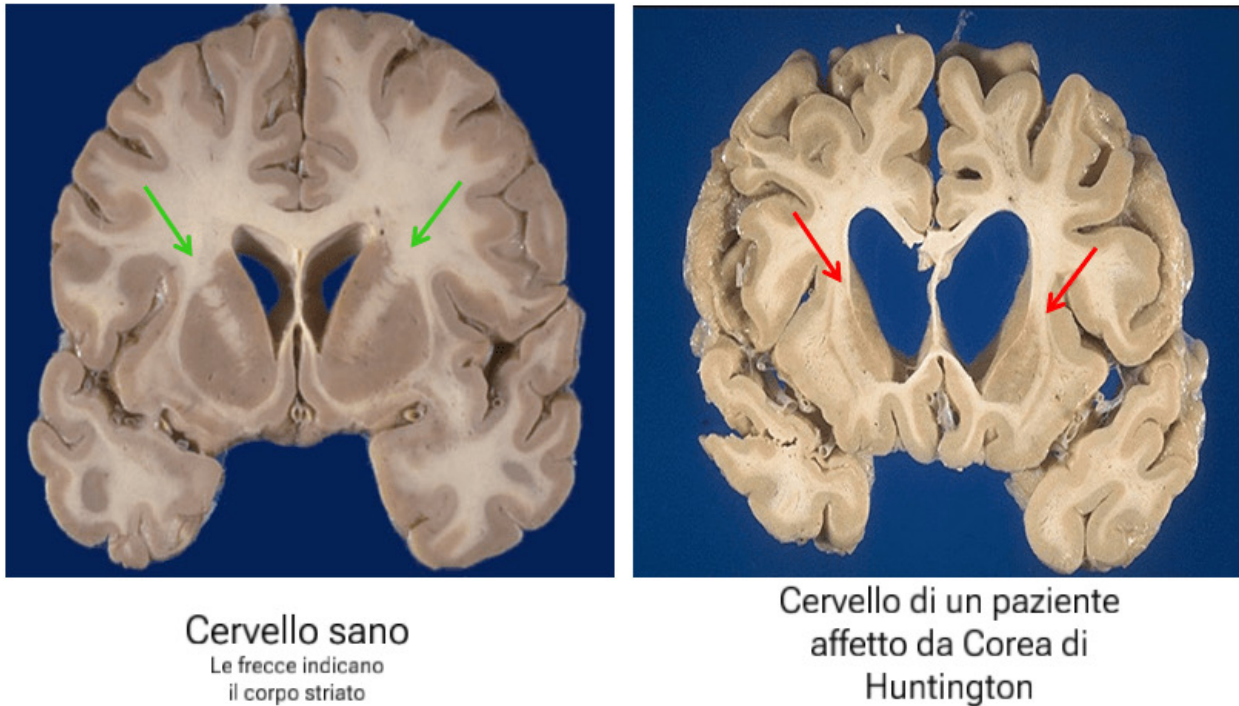
Grado 0: il cervello appare normale all'esame neurologico superficiale, ma si evidenzia nell'istologico una perdita del 30- 40% dei neuroni della testa (parte anteriore) del nucleo caudato.

Grado 1: 50% di perdita neuronale nella testa del nucleo caudato, con perdita neuronale e astrogliosi evidente nella coda e/o corpo del nucleo caudato.

Grado 2: atrofia striatale con profilo ventricolare del nucleo caudato meno convesso del normale.

Grado 3: grave atrofia striatale con profilo ventricolare piatto del nucleo caudato.

Grado 4: atrofia dello striato e perdita neuronale fino al 95%, con profilo ventricolare concavo del nucleo caudato (Vonsattel et al., 1985) (Jurcau, 2022).



**Fig.3:** Sezione frontale di un cervello sano (sinistra) e malato (destra). Le frecce evidenziano lo striato, che appare assottigliato a seguito della degenerazione indotta dalla patologia.  
Fonte: [Microbiologiaitalia.it](http://Microbiologiaitalia.it)

#### **1.4 Diagnosi**

Per porre diagnosi di Corea di Huntington è necessaria l'osservazione e valutazione standardizzata dei segni clinici motori, la raccolta della storia clinica e familiare e il test genetico positivo (Roos, 2010). Una buona raccolta anamnestica della storia clinica del paziente e della sua storia familiare rimane fondamentale, data l'insidiosità con la quale la malattia si manifesta e il riscontro di lievi sintomi cognitivi e psichiatrici fino a ben 15 anni prima dell'esordio della sintomatologia motoria (Andhale et al., 2022).

L'esordio e la progressione dei segni clinici sono quantificati e valutati secondo la Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) (Huntington Study Group, 1996) (Andhale et al., 2022), che esplora i domini: motorio, cognitivo, comportamentale, e funzionale nella vita quotidiana. Per la formulazione della diagnosi, si tiene in considerazione (oltre che l'esito positivo del test genetico) il punteggio di confidenza diagnostica dell'UHDRS, da 0 a 4, laddove 0 equivale a "nessuna anomalia motoria" e 4 all'insorgenza motoria evidente o "Corea di Huntington manifesta" e il punteggio della sottoscala Total Motor Score (UHDRS-TMS) che quantifica la sintomatologia motoria (McColgan et al., 2017).



Il punteggio di confidenza diagnostica nell'UHDRS corrisponde all'ultimo item della sottoscala della valutazione motoria, ed è stato utilizzato per differenziare la Corea di Huntington pre-manifesta da quella manifesta (Wesson et al., 2018).

Nonostante la malattia sia definita come una triade di sintomi motori, cognitivi e psichiatrici, i sintomi motori sono i più considerati nell'ambito diagnostico perchè i più evidenti e caratteristici, a fronte di un andamento più fluttuante degli altri (Julien et al., 2007). Il test genetico in uso consiste nell'analisi diretta delle mutazioni e nella determinazione del numero di ripetizioni del trinucleotide CAG, l'interpretazione dei risultati del test è la seguente:

RIPETIZIONI CAG	Esito del Test:
< 26	Normale
27 - 36	Penetranza incompleta (intermedio)
>36/39	Penetranza completa (affetto)

(*American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group, 1998*).

Per penetranza s'intende la frequenza con la quale si manifesta un fenotipo corrispondente a un certo genotipo (Sadava et al., ed.2019). In altre parole, ci si riferisce alla probabilità che la malattia si manifesti in relazione al gene posseduto, che è massima nel caso di penetranza "completa" (Quarrel et al., 2007).

#### *1.4.1 Diagnosi differenziale*

La diagnosi differenziale è attualmente resa più semplice grazie all'impiego dei test genetici, che guidano invariabilmente il processo di esclusione (Stoker, 2021). Ma in assenza di esito genetico positivo per la Corea di Huntington, è bene considerare la diagnosi differenziale. Nella fattispecie, sono state individuate almeno quattro fenocopie della malattia, alcune delle quali più note come l'atassia spinocerebellare, la neuroferritinopatia e la sindrome "HD-like2" o "Huntington-simile 2" (Stoker, 2021). Queste "fenocopie" non condividono il genotipo con la Corea di Huntington ma ne mimano il fenotipo e dunque le manifestazioni, tanto da risultare confondenti (Stoker, 2021).

Da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale anche le coree di natura autoimmune e infiammatoria come la Corea di Sydenham (Margolis et al., 2003).

### *1.4.2 Diagnosi precoce*

Nel 1983 la scoperta della mutazione sul cromosoma 4 ha reso disponibile la diagnosi precoce o pre-manifesta, tramite l'analisi di linkage, che forniva al richiedente una stima di probabilità di malattia (Quaid, 2017). La diagnosi precoce, pertanto, prevede la possibilità di ottenere la diagnosi prima che la malattia si manifesti (Quaid, 2017).

La costituzione genetica della malattia e le modalità di trasmissione generano inevitabilmente degli interrogativi etici in merito all'uso dei test genetici, il cui risultato potrebbe comportare un forte impatto psicologico sulla vita dell'individuo. Queste due considerazioni sono i due principi cardine che hanno guidato la stesura delle Linee Guida internazionali per l'esecuzione del test genetico, pubblicate dalla Huntington's Disease Society of America nel 1989 e aggiornate nel 1994 e nel 2003, che prescrivono: 1) una consulenza genetica, nel quale un genetista e/o un medico neurologo, con il coinvolgimento di uno psicologo, illustrano dettagliatamente tutte le informazioni sul test e le implicazioni possibili a seconda dei risultati; 2) prima dell'esecuzione del test è necessaria la firma del consenso informato da parte del paziente: quest'ultimo deve aver compreso appieno le modalità e le implicazioni finali del test e solo dopo si può procedere al prelievo di sangue; 3) il terzo incontro prevede un colloquio con divulgazione dei risultati (Nance et al., 2003).

I criteri di esclusione per l'accesso al test sono molto restrittivi e prescrivono l'esclusione dei minori di 18 anni, di chi potrebbe avere importanti ripercussioni psicologiche e psichiatriche o ha già vulnerabilità psichiatriche e dei soggetti non pienamente capaci di comprendere e fare una scelta informata. È molto importante rispettare la privacy del richiedente e rivelare i risultati solo a quest'ultimo (Quaid, 2017). Molti autori si sono occupati di determinare in che misura l'esito del test ha un impatto sulla vita psicologica del paziente, e di come la vita del paziente cambia dopo aver ricevuto un esito positivo. In una valutazione condotta su scala mondiale è stato riscontrato che dopo il test su un campione di ben 4527 partecipanti, 44 soggetti (0,97%) sono ricorsi al suicidio, o lo hanno tentato, o sono stati ricoverati in reparti di psichiatria. Tra i fattori che aumentavano il rischio vi erano la storia psichiatrica precedente e lo stato di disoccupazione. Il rischio di suicidio risulta aumentare drasticamente in seguito alla diagnosi (Almqvist et al., 1999).

In uno studio longitudinale della durata di due anni, i pazienti sono stati valutati per tratti di depressione e ideazione suicidaria dopo l'esecuzione del test genetico: l'ideazione suicidaria era ampiamente presente a priori sia nel gruppo dei portatori che dei non portatori, successivamente al test però, questa è aumentata sensibilmente nei portatori a fronte di una diminuzione nei non portatori (Larsson et al., 2006). In altre metanalisi non sono state riscontrate differenze nell'ideazione suicidaria prima e dopo il test, e, sebbene apparentemente promettenti, questi risultati sono da

contestualizzare alla luce del dato che il 50% dei richiedenti del test decide di non portare il processo a termine in corso di esecuzione (Tibben, 2007). Coloro che si sottopongono al test e ne chiedono poi la comunicazione degli esiti, potrebbero pertanto non rappresentare adeguatamente come la totalità delle persone a rischio reagirebbero all' esito del test.

Nel caso in cui la persona ritenuta a rischio mostri esitazione rispetto all'esecuzione del test genetico, si ha la possibilità di eseguire un semplice esame neurologico. Quest'ultimo consente infatti al personale sanitario di tenere sotto osservazione il paziente e rilevare preventivamente l'eventuale presenza di depressione per trattarla prima di un'effettiva esecuzione del test, ma anche di valutare se il paziente è effettivamente idoneo a questa procedura (Quaid, 2017).

La depressione è un sintomo prodromico che si osserva in più del 33% dei portatori del gene in media 8-4 anni prima dell'esordio dei sintomi motori, e questa percentuale è sottostimata se si considera che spesso la depressione viene interpretata come una manifestazione generica e scollegata dalla patogenesi (Julien et al., 2007): questa predisposizione rende i portatori del gene mutato più vulnerabili all'esecuzione del test per le possibili ripercussioni psicologiche.

#### *1.4.3 Diagnosi prenatale*

Sebbene sia eseguita raramente, alle coppie che aspettano un figlio è offerta la diagnosi prenatale, eseguibile tra la decima e la dodicesima settimana di gestazione tramite il prelievo dei villi coriali o la tra quindicesima e la diciassettesima tramite l'amniocentesi. Questa diagnosi è offerta esclusivamente a coppie che conoscono preventivamente la propria condizione genetica, vogliono assicurarsi che il figlio non sia affetto e hanno preventivamente concordato un'eventuale interruzione di gravidanza in caso di esito positivo (Andhale et al., 2022). Alle coppie che sono a conoscenza di avere familiarità per la Corea di Huntington ma non vogliono conoscere la propria condizione è offerto invece il test di esclusione, questo prevede il prelievo da tre individui differenti: il feto, il genitore a rischio e il parente di primo grado affetto. La divulgazione dei risultati avverrà solo in merito alla condizione del feto e l'esito sarà disposto in forma di probabilità di sviluppare la malattia, rispettando la volontà del genitore di rimanere all'oscuro della propria condizione.

Questa procedura è adoperata solo raramente per le implicazioni: essendo il risultato espresso probabilisticamente vi è il rischio di procedere con l'interruzione di gravidanza per feti che in realtà sono sani, molte coppie decidono infatti di non ricorrervi a prescindere dall'esito del test (Tolmie et al., 1995).

## ***1.5 Sintomi motori e non motori***

La Corea di Huntington è caratterizzata da una triade di sintomi motori, neuropsichiatrici e neuropsicologici. Altre manifestazioni meno note ma notevolmente impattanti sulla vita quotidiana sono la perdita di peso, l'atrofia muscolare, i disordini metabolici, la cardiomiopatia e l'alterazione del ritmo circadiano (Andhale et al., 2022).

### ***1.5.1 Sintomi motori***

La sintomatologia motoria presenta un andamento bifasico caratterizzato da ipercinesia nelle fasi iniziali di malattia e ipocinesia o addirittura acinesia in quelle tardive (Andhale et al., 2022).

Più in generale, i movimenti involontari sono il tratto distintivo della malattia; gli spasmi muscolari sono evidenti e si diffondono dai distretti muscolari prossimali alle porzioni distali del corpo come le estremità degli arti. Il paziente presenta pertanto difficoltà di coordinazione e nell'esecuzione di movimenti volontari (Galts et al., 2019). L'andamento è ciondolante e si osservano rapide contrazioni dei muscoli facciali, simili a delle smorfie (Wyant et al., 2017).

I movimenti sono "coreici", simili ad una coreografia, e possono essere inizialmente scambiati per un forte nervosismo. A questo pattern di agitazione ipercinetica, caratterizzato da movimenti indesiderati e "scattanti", simili ai tic, si sostituisce con la progressione della malattia un pattern ipocinetico, caratterizzato da bradicinesia e nei casi più gravi acinesia (assenza totale di movimento), accompagnata da rigidità muscolare e distonia. Il paziente in fase avanzata di malattia è spesso costretto a letto e presenta anomale e persistenti contrazioni muscolari che lo impossibilitano nel movimento.

Nelle fasi terminali di malattia subentrano una forte instabilità posturale, che determina cadute sempre più frequenti, e difficoltà nella deglutizione e nell'articolazione delle parole, per le quali il paziente può presentare mutismo e/o rischiare il soffocamento, con conseguente rischio respiratorio o esiti infiammatori come la polmonite *ab ingestis* (Roos, 2010).

### ***1.5.2 Sintomi neuropsichiatrici***

I sintomi non motori sono riferiti esser dai caregiver i più impattanti fin dall'inizio e ostacolano la normale quotidianità per il malato e per i familiari (Andhale et al., 2022). Il corpo striato, interessato primariamente dalla neurodegenerazione, è infatti coinvolto non solo nella pianificazione motoria, ma anche nelle funzioni cognitive mnesiche e nell'emotività (Kiernan et al., ed 2015).

La degenerazione dei substrati striatali, osservata nelle neuroimmagini, accompagna l'intero percorso di patogenesi e mostra una correlazione con l'andamento dei marcatori motori e cognitivi della malattia (Snowden, 2017). Da un punto di vista neuropsicologico, i domini cognitivi più danneggiati risultano: le abilità psicomotorie, le funzioni esecutive, la memoria, l'elaborazione delle emozioni e la cognizione sociale (Snowden, 2017).

Lo Stroop Test (ST) e il Symbol Digit Modalities Test (SDMT) sono gli strumenti più sensibili per rilevare e quantificare la progressione dei deficit psicomotori: questo rallentamento può essere evidente anche nella fase pre-manifesta di malattia ed è un predittore significativo delle autonomie della vita quotidiana (Eddy & Rickards, 2015). Il Symbol Digit Modalities Test (SDMT) e lo Stroop Test (ST) sono risultati, inoltre, i test più sensibili nella rilevazione dei primi cambiamenti cognitivi pre-manifesti, con prestazioni progressivamente peggiori proporzionalmente alla prossimità della diagnosi formale motoria (Paulsen et al., 2017). Il rallentamento psicomotorio è risultato essere inoltre il motivo che contribuisce maggiormente, più che gli spasmi involontari motori, che caratterizzano la sintomatologia visibile della malattia, all'abbandono della guida dell'auto da parte dei pazienti, compromettendone ulteriormente l'autonomia di spostamento (Beglinger et al., 2012). Anche le funzioni esecutive sono interessate dal deterioramento: i pazienti presentano prestazioni deficitarie nei compiti esecutivi come il Wisconsin Card Sorting Test, nei compiti di fluenza verbale e nei compiti di switching attentivo (Watkins et al., 2000).

Il deterioramento delle funzioni esecutive comporta nel paziente affetto da Corea di Huntington la perdita progressiva delle abilità di pianificazione e della capacità di adattare il proprio pensiero e il proprio comportamento alle circostanze. Questi deficit hanno un forte impatto sulla vita quotidiana del paziente, che a causa della perdita delle proprie abilità funzionali può risultare meno adattivo nel proprio contesto socioeconomico e incorrere in un demansionamento lavorativo, o addirittura nella perdita del proprio impiego, con ripercussioni economiche familiari. La perdita di abilità funzionali e le conseguenze relative, come gli esempi rappresentati dall'abbandono del lavoro e della guida riducono sensibilmente l'autonomia del paziente (Snowden et al., 2001).

Per quanto concerne la memoria, il deterioramento mnestico è osservabile fin dalle prime avvisaglie di malattia: la memoria dichiarativa è la più colpita ed è ascrivibile alla degenerazione dei neuroni ippocampali (Andhale et al., 2022), seguita da quella procedurale, nella quale sono coinvolti i Gangli della Base, per la quale i pazienti dimostrano difficoltà nell'apprendimento di abilità (Gabrieli et al., 1997; Snowden, 2017). I pazienti presentano un'"inerzia cognitiva" nella rievocazione libera di ricordi e nell'uso di strategie di apprendimento che richiedono uno sforzo cognitivo più ingente; sono invece più abili nel richiamo di ricordi assistito, cioè nel rievocare una memoria in presenza di uno stimolo target associato, che ne aiuta il recupero (Butters et al., 1994).

In altre parole, prediligono strategie di apprendimento passivo, probabilmente perchè quelle di apprendimento attivo richiedono uno sforzo cognitivo troppo gravoso (Lundervold et al., 1994).

I pazienti con Corea di Huntington presentano inoltre difficoltà di elaborazione emotiva e di cognizione sociale: diversi studi dimostrano una prestazione deficitaria nel riconoscimento delle espressioni facciali di disgusto, rabbia e paura (Calder et al., 2010). Si ritiene che questi deficit siano presenti già in fase pre-manifesta (Eddy e Rickards, 2015). Questa compromissione della cognizione sociale e dell'empatia, unita alla progressiva perdita dell'abilità di esprimersi emotivamente ed efficacemente a propria volta (Trinkler et al., 2013), contribuisce all'isolamento psicosociale del paziente, e alla generazione di conflitti intra-familiari. Le persone che si rapportano a quest'ultimo possono infatti avere la netta impressione che questi non empatizzi con loro e non comprenda le loro esigenze in alcun modo, impossibilitando il compromesso (Snowden, 2017).

I pazienti presentano inoltre deficit nella "mentalizzazione" o *theory of mind*, cioè l'abilità di ciascuno di inferire gli stati mentali dell'altro, nel riconoscimento del sarcasmo (Philpott et al., 2016) e nella distinzione di comportamenti appropriati da quelli inappropriati (Eddy et al., 2012).

Questi deficit contribuiscono ulteriormente all'isolamento sociale del paziente e peggiorano di conseguenza il senso di solitudine, la depressione e l'apatia, sintomi che di per sé caratterizzano il quadro clinico. Per coloro che circondano il paziente, può essere difficile riconoscere e giustificare questi comportamenti come mere manifestazioni della patogenesi, e non come il prodotto di un deliberato "egoismo" personale. Questi fraintendimenti e l'exasperazione che ne deriva, possono portare alla generazione di vissuti negativi della quotidianità per il paziente e per i familiari, e contribuire in ultima analisi al deterioramento dei rapporti familiari con conseguente isolamento psico-sociale, un fattore che si è osservato influire negativamente sul vissuto di malattia e sulla sintomatologia del paziente (Simpson et al., 2016). Questa condizione è aggravata inoltre dalle manifestazioni psichiatriche quali l'irritabilità, riscontrata in più del 50% dei pazienti e presente fin dall'inizio e lungo tutto il decorso di malattia. L'irritabilità è osservabile dalla facilità nell'agganciare il paziente in un litigio e dagli scatti d'ira verbali (40% dei pazienti) fino all'aggressione fisica (22%) (Snowden, 2017). Inoltre, secondo alcuni studi, l'esordio dell'irritabilità è retrodatabile fino a 10 anni prima della diagnosi formale, pertanto, si ritiene che sia indipendente dalla consapevolezza di malattia e dalla reattività emotiva che questa comporta (Van Duijn, 2010).

I pazienti possono anche manifestare franca aggressività, la quale aumenta, come l'irritabilità, con la progressione dello stadio di malattia; i pazienti che hanno mostrato più aggressività in uno studio sono risultati individui di giovane età e di sesso maschile con una storia pregressa di depressione e tentativi di suicidio (Van Duijn et al., 2014).

La percentuale di pazienti che manifestano i sintomi psichiatrici oscilla tra il 35 e il 75% e fra questi riscontriamo: irritabilità, apatia, ansia, sintomi ossessivo-compulsivi, depressione, ideazione suicidaria e psicosi (Snowden, 2017).

Differentemente da ansia e depressione, che presentano un andamento più fluttuante, l'apatia si aggrava proporzionalmente allo stadio progressivo di malattia e correla con l'andamento dei marcatori motori; il paziente si sente demotivato e niente è più capace di catturare il suo interesse in modo sempre più pervasivo e ingravescente (Naarding et al., 2009). L'ansia è frequente, ed è presente nel 34-61% dei casi, spesso in comorbidità con la depressione e può essere anche interpretata come una modalità di reazione all'incertezza che la diagnosi porta con sé (Snowden, 2017).

Essendo il costrutto "ansia" piuttosto aspecifico, durante il decorso della Corea di Huntington si possono manifestare più precisamente sintomi di ansia generalizzata, ansia sociale, ansia anticipatoria, panico e disturbo post-traumatico da stress (Anderson et al., 2018).

Il paziente può inoltre apparire particolarmente refrattario ai cambi di routine e a disagio in ambienti poco familiari, che possono suscitare sintomi di ansia da prestazione, dovuta al senso di inadeguatezza sperimentato in relazione ai propri sintomi cognitivi e motori (Anderson et al., 2018).

La depressione risulta particolarmente difficile da distinguere dall'apatia, è presente anche nelle fasi prodromiche e può manifestarsi lungo il decorso, sebbene le fasi terminali siano dominate dall'apatia (Epping et al., 2016). L'umore è spesso deflesso e il paziente può avere difficoltà nel trovare un senso alla propria esistenza. Questa condizione pone il rischio per un aumento dell'ideazione suicidaria: si stima che la prevalenza degli istinti anticonservativi (circa il 10% della popolazione affetta da Corea di Huntington) sia più marcata in fase prodromica e precoce di malattia e che (Gubert et al., 2020) il suicidio si configura di fatto la seconda causa di mortalità nei malati di Corea di Huntington, dopo le infezioni polmonari (Andhale et al., 2022). Il rischio di suicidio nei malati di Corea di Huntington è aumentato dalle sette alle dodici volte rispetto alla popolazione generale (Farrer, 1986).

Infine, dal punto di vista sessuale si può evidenziare un'ipersessualità eccessiva nelle fasi precoci.

Come ultimo sintomo psichiatrico riscontrato raramente si evidenzia la psicosi: spesso in compresenza con un deterioramento cognitivo ingravescente, il paziente può manifestare sintomi simili a quelli della schizofrenia come deliri paranoidei e allucinazioni (Snowden, 2017).





## CAPITOLO 2: Depressione e Rischio Suicidario nella Corea di Huntington

### 2.1 La depressione: cos'è e come si manifesta

*«A tutti coloro che sostengono per ragioni di orgoglio intellettuale che l'uomo è in grado di ottenere tutto attraverso la forza di volontà e che è padrone del suo corpo. .... rispondiamo che una delle caratteristiche della depressione è quella di sopprimere qualsiasi volontà, ogni possibilità di reazione ...»*

**Daniel Widlocher.**

I disturbi depressivi sono a pieno titolo le manifestazioni psichiatriche più frequenti nella popolazione generale: la prevalenza è del 10-15% nel corso della vita, con un'ampia variabilità internazionale, una distribuzione ineguale fra sessi di 2:1 (F:M), un'ereditabilità genetica del 35% e un tasso di concordanza di manifestazione del 46% fra gemelli omozigoti (Favaro et al., ed. 2021).

Le manifestazioni cliniche depressive non sono da confondere con la normale emozione della tristezza, e la confusione fra queste manifestazioni, le condotte societarie attuali orientate all'efficienza e la poca informazione sulla patogenesi della depressione, ne limitano la piena accettazione verso una concezione di quest'ultima in quanto "malattia" generando un ulteriore peso di responsabilizzazione sul malato, che non viene mai validato del tutto. Da un punto di vista fenomenologico, infatti, rielaborando la linea ideologica di molte scuole di pensiero, come quella Costruttivista e Gestaltista, esperiamo la percezione e il pensiero come fenomeni emergenti da se' e dalla propria mente: è facile pertanto credere di avere il pieno controllo sui propri pensieri e sentimenti, ma nel caso delle patologie psichiatriche l'eziologia è dunque la causa dei vissuti psichiatrici è quasi sempre multifattoriale, quindi genetica e ambientale, e lo stesso evento stressogeno può difatti avere esiti molto differenti in persone diverse, poichè diversamente predisposte (Favaro et al., ed. 2021).

Nell'ultima versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) redatta dall'American Psychiatric Association (APA) i disturbi depressivi sono così suddivisi: disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente (o distimia nel DSM-IV), disturbo disforico premestruale, disturbo da disregolazione dell'umore dirompente e altri disturbi associati a condizione medica (Favaro et al., ed. 2021).

I disturbi depressivi sono caratterizzati da una persistente e pervasiva deflessione dell'umore, accompagnata da un senso di apatia e di perdita d'interesse nei confronti di attività precedentemente ritenute piacevoli (Favaro et al., ed. 2021). Quest'ultimo fenomeno prende il nome di *anedonia*, e la constatazione dell'incapacità di sperimentare piacere come prima da parte del soggetto può essere un

fattore esacerbante che incide sulla scarsa autostima, sui sentimenti di colpa e autosvalutazione e sulle credenze disfunzionali d'inutilità di sé e della propria vita, altri elementi costitutivi di natura cognitiva della patologia (Beck, ed. 2013). Beck individuò nel flusso di ruminazione depressiva una triade cognitiva di visione negativa di sé, visione negativa del mondo e aspettative negative sul futuro (Favaro et al., 2021). Inoltre, si annoverano nel quadro clinico altre manifestazioni, tra le quali affaticamento e scarsa energia, insonnia e/o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio e alterazioni dell'appetito (Favaro et al., ed. 2021).

Le manifestazioni descritte sono esse stesse sintomi caratteristici della patologia, riflesso dei processi patogenetici e fisiologici che si instaurano, i quali sono causa delle modificazioni funzionali e strutturali nel sistema nervoso.

L'addizione delle manifestazioni sopracitate da origine ad una vera e propria percezione da parte del malato di una scissione temporale della vita *prima e dopo* la malattia, che si instaura insidiosamente, e ad un senso di perdita di sé e della propria integrità come persona, precedentemente guidata da volontà e motivazioni chiare, ora sfumate e vittime dell'indecisione. Questo appiattimento prospettico può poi comportare l'ideazione suicidaria e culminare nella più severa delle manifestazioni: il suicidio (Favaro et al., ed 2021).

Il paradigma ABC ideato da Albert Ellis teorizza come un evento (A) possa elicitarne l'attivazione di pensieri e credenze su sé stessi (B), in base alle quali si esprimono le emozioni e i comportamenti (C) (Ellis, 1962): in questa prospettiva, l'ottica con la quale viviamo un evento è il prodotto del modo in cui lo interpretiamo, in relazione alle nostre credenze di base (Ellis, 1962). Nel caso degli individui affetti da depressione, il problema potrebbe risiedere nelle credenze disfunzionali o distorsioni cognitive negative su sé stessi e sul mondo, apprese per esperienza nel corso della vita, che, come una profezia che si autoavvera (Merton, 1948), fanno sì che l'individuo viva e interpreti le proprie esperienze in modo negativo. I vissuti di negatività a loro volta fungono da conferma alle credenze, che si irrigidiscono ulteriormente, reiterando le esperienze associate a emozioni negative, come se il soggetto si precludesse paradossalmente man mano le esperienze potenzialmente neutrali e/o positive che possono disconfermare la propria condizione, avviando un circolo vizioso.

A contribuire all'irrigidimento delle credenze sono stati evidenziati nella depressione dei deficit di flessibilità cognitiva (funzioni esecutive - FE), di memoria autobiografica e di riconoscimento delle emozioni. Infatti, diversi studi condotti su pazienti affetti da depressione, indicano un bias attentivo nell'elaborazione delle espressioni facciali emotive, rispettivamente rapida per i volti che esprimono emozioni negative e lenta per i volti che esprimono emozioni positive (Favaro et al., 2021).

L'insieme di questi deficit durante il corso della malattia possono contribuire all'idea che la propria vita è stata, e sarà un fallimento, dato che il soggetto sarà limitatamente capace di consolidare e

integrare le esperienze attuali ai ricordi precedenti dal punto di vista mnestico. Questo, in associazione alla poca flessibilità cognitiva (FE) e i bias di riconoscimento emotivo, comporterà una focalizzazione selettiva sugli eventi negativi, che mina nel complesso la possibilità da parte del soggetto di acquisire una visione realistica d'insieme della propria vita. Non casualmente, uno dei principali fenomeni che caratterizzano la patogenesi della depressione è la riduzione volumetrica dell'ippocampo (Favaro et al. Ed 2021), substrato funzionalmente coinvolto nel consolidamento delle memorie (Kiernan et al., ed 2015).

Un'altra prospettiva è offerta dal filone psicodinamico, il cui pioniere, Freud, descrisse la depressione come una forma di rabbia rivolta verso l'interno, all'interno di un processo nel quale il Sé è identificato con l'oggetto perduto (Gabbard, ed. 2015): questa prospettiva psicologica potrebbe essere applicata alla depressione osservata nella Corea di Huntington; il senso di perdita di sé e del proprio senso di proiezione verso il futuro, dovuto alla diagnosi, non è infatti solo frutto di credenze apprese, bensì di una complessa interazione bidirezionale fra patogenesi della malattia e reattività psicologica alla presa di consapevolezza di essere affetti da una malattia incurabile (Galts et al., 2019).

A questo proposito, sebbene caduta in disuso nella formale categorizzazione delle malattie psichiatriche, rimane attuale nella pratica clinico-diagnostica la distinzione fra depressione endogena e depressione reattiva: la prima si riferisce ad una forma depressiva associata a fattori intrinseci, come disfunzioni neurobiologiche e tratti stabili depressivi di personalità, mentre la seconda si configura come una forma di reattività psicologica a eventi traumatici esterni di perdita o di cambio delle circostanze. La psichiatria odierna, proiettata verso un'ottica maggiormente dimensionale e meno categoriale, ha abbandonato questo approccio dicotomico a favore di un'ottica di comprensione olistica della depressione, esito multifattoriale e complesso fra predisposizioni biologiche e di personalità, esposizione a *stressors* e fattori ambientali di rischio e di protezione (Favaro et al., ed. 2021).

Inoltre, sebbene fortemente associate, la depressione e l'ideazione suicidaria sono due dimensioni distinte, accomunate però dal costrutto di *dolore psicologico*, il quale è definito come: “*Un sentimento duraturo, spiacevole e insostenibile, caratterizzato da una percezione di incapacità o carenza del sé, nonché da bisogni psicologici insoddisfatti e sentimenti di disconnessione sociale*” (Conejero et al., 2018).

Verrà approfondita nei paragrafi seguenti la relazione, nella Corea di Huntington, fra depressione e suicidio e le contraddizioni a cui le indagini fra l'associazione di queste dimensioni conducono, a dimostrazione che la depressione è un termine “ombrello” sotto il quale si aggregano manifestazioni tanto riconoscibili in modo unitario quanto eterogenee.

Risulta inoltre complesso distinguere ed etichettare se la depressione osservata nelle malattie neurodegenerative sia di natura reattiva o endogena: nella Corea di Huntington si osserva un andamento depressivo fluttuante e distribuito durante il decorso di malattia (Galts et al., 2019) e un aumentato rischio suicidario attorno al momento della diagnosi, nelle fasi precoci di malattia e quando il paziente perde la propria autonomia (Andhale et al., 2022).

### *2.1.1 Meccanismi fisiopatologici della depressione*

I meccanismi fisiopatologici della depressione sono tutt'oggi poco chiari e le ipotesi formulate sono molteplici e non esclusive l'un l'altra: tuttavia vi è un generale consenso nel ritenere che è la sovrapposizione dei processi individuati a generare la sintomatologia depressiva.

Una dimostrazione a favore dell'eziologia multifattoriale risiede nel fatto che solo il 50% dei pazienti beneficia della terapia antidepressiva farmacologica, e solo il 30% va incontro ad una completa remissione dopo la sua assunzione (Gaynes et al., 2009). Esistono pertanto altri meccanismi sui quali la terapia antidepressiva non agisce, e non tutti i casi di depressione sono riconducibili esclusivamente ad un deficit neurotrasmettitoriale come quello serotoninergico (Galts et al., 2019).

Negli anni '50, si scoprì che la somministrazione del farmaco antipertensivo reserpina generava sollievo dai sintomi depressivi, tramite l'inibizione del re-uptake delle monoamine e venne supposto, di conseguenza, che la genesi della sintomatologia depressiva risiedeva in una carenza di neurotrasmettitori nel sistema nervoso (nello specifico serotonina e noradrenalina). Negli anni '80, dopo un massiccio impiego di queste sostanze, si comprese che la relazione fra sintomi depressivi e la carenza neurotrasmettitoriale non era poi così lineare e l'ipotesi venne ridimensionata: si osservò infatti che il beneficio non era immediato e vi era una latenza di due o più settimane fra l'inizio dell'assunzione del farmaco e l'osservazione dell'effetto terapeutico. Questo fenomeno portò a pensare che il quadro fisiopatologico fosse più complesso e che l'effetto benefico fosse il riflesso di una riorganizzazione più ampia, che comprende più sistemi, alterati a catena (Favaro et al., ed. 2021).

Ad oggi l'impiego di questi farmaci rimane il *gold standard* terapeutico nel trattamento farmacologico dei disturbi depressivi: in particolare la classe di farmaci antidepressivi attualmente più prescritta prende il nome di "Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina" (SSRI). Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibizione dell'attività della proteina trasportatrice della serotonina, la quale, assolve la funzione di riassorbire la serotonina in eccesso nello spazio intersinaptico, aumentandone la disponibilità (Bear et al., ed. 2007). Questi farmaci, come premesso, non si sono però rivelati uniformemente efficaci e di conseguenza l'ipotesi monoaminergica non può considerarsi la sola.

A questo proposito, si è osservato che la deplezione delle monoamine in controlli sani non produce alterazioni dell'umore, osservate invece nel campione di soggetti con familiarità per la depressione (Ruhè et al., 2007).

Inoltre, l'efficacia degli antidepressivi dipende anche dalla permeabilità della barriera emato-encefalica al principio attivo del farmaco, regolata dal genotipo posseduto (Uhr et al., 2008).

Infine, a ulteriore riprova che non tutti rispondiamo in egual modo ai medesimi eventi stressogeni e traumatici, uno studio ha evidenziato un'interessante relazione fra genotipo e ambiente, nel quale l'effetto di un evento provocava depressione solo nei possessori di un determinato genotipo.

Più approfonditamente, si riconoscono due varianti alleliche del gene che codifica per il trasportatore della serotonina: l'allele "S" è associato alla forma corta del promotore del trasportatore della serotonina, e l'allele "L" alla forma lunga. I possessori della variante corta avevano un rischio doppio di incorrere in un episodio depressivo rispetto ai possessori della variante lunga, ma esclusivamente se esposti ad almeno quattro o più eventi stressanti negli ultimi anni o a maltrattamenti ed eventi traumatici nell'infanzia (Favaro et al. ed 2021). Questi dati introducono ad una seconda teoria che concilia aspetti fisiologici ed ambientali, riconfermata in alcuni recenti studi: l'ipotesi diatesi-stress, laddove per "diatesi" s'intendono i fattori predisponenti come la familiarità alla malattia e le alterazioni neurobiologiche, e per "stress" s'intendono gli eventi capaci di attivare la predisposizione intrinseca e sommarsi ad essa producendo patogenesi (Colodro-Conde et al., 2017).

Nella pratica clinica è stato tuttavia anche osservato l'inverso, in termini di permeabilità ad un evento ambientale, il cui impatto altera persistentemente i meccanismi di risposta allo stress: sono presenti robuste prove in letteratura che un evento stressogeno subito in tenera età può alterare permanentemente il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), coinvolto nelle reazioni di stress, e la cui disfunzione è ritenuta uno dei meccanismi eziologici principalmente coinvolti nella patogenesi depressiva, con ripercussioni sistemiche a vasto raggio (Gubert et al., 2020). Tuttavia, né la genetica né l'ambiente sono capaci di per sé di spiegare la totalità della genesi dei fenomeni depressivi, pertanto si è passati da un'ottica dicotomica ad un'ottica di comprensione multifattoriale del disturbo.

La terza teoria è detta "infiammatoria" e inerisce alla disregolazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA) (Pittenger et al., 2008). Di base, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è un sistema endocrino coinvolto nella regolazione della risposta allo stress. L'asse HPA non è il solo ad essere coinvolto nella risposta a stimoli stressanti: anche il Sistema Simpatico, una branca del Sistema Nervoso Autonomo (SNA), è coinvolto, sebbene in modo più rapido, determinando reazioni di attacco o fuga tempestive tramite la stimolazione della parte midollare delle ghiandole surrenali e il conseguente rilascio di adrenalina e noradrenalina (Pinel et al., ed. 2018).

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) viene coinvolto in contesti di resistenza a situazioni di stress a carattere prolungato e di natura cronica. La percezione di uno stimolo stressogeno e la sua ricezione ed elaborazione da parte del Sistema Nervoso Centrale (SNC), inducono l'attivazione dei neuroni secretori dell'ipotalamo, i quali secernono la corticotropina (CRH), che, a propria volta, stimola il rilascio da parte dell'adenipofisi dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Quest'ultimo, immesso nel torrente ematico, raggiunge la parte corticale delle ghiandole surrenali, che secerne il cortisolo, noto come "ormone dello stress" (Pinel et al., ed. 2018).

Il cortisolo è un ormone che assolve svariate funzioni, tra cui l'ottimizzazione del metabolismo energetico degli zuccheri e l'inibizione della risposta infiammatoria, al fine di aumentare la resistenza dell'organismo alle situazioni stressanti acute e croniche (Adam et al., 2017). Per quanto vantaggiosi, questi processi indotti dalla secrezione del cortisolo si rivelano dannosi se protratti a lungo: si osserva infatti un'alterazione del metabolismo energetico e un'alterazione immunitaria dovuta all'eccessiva inibizione della risposta infiammatoria, essenziale nella risoluzione di processi patologici (Adam et al., 2017). La secrezione del cortisolo presenta inoltre un proprio ritmo circadiano, con un picco nel flusso ematico nelle prime ore diurne e un decremento verso la sera (Adam et al., 2017).

Nella depressione questo ritmo appare alterato: è noto, infatti, che nei pazienti depressi non si osserva il fisiologico decremento diurno-notturno del cortisolo, il quale rimane quantitativamente costante durante le ore della giornata, e rilevabile anche semplicemente tramite un test salivare eseguito a intervalli regolari di più ore (Adam et al., 2017). Anche la somministrazione di desametasone, un preparato sintetico sovrapponibile al cortisolo, mette in evidenza l'alterazione dell'attività disfunzionale dell'asse HPA nella depressione: il desametasone in soggetti sani inibisce la secrezione di cortisolo, mentre nei pazienti depressi non si osserva lo stesso effetto (Green et al., 1983).

Per quanto i sistemi simpatico e asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) lavorino sinergicamente nella determinazione della risposta allo stress, la protratta attività del secondo inibisce paradossalmente quella del primo, poiché l'ingente quantità di cortisolo secreta in risposta allo stress prolungato determina l'inibizione a feedback della secrezione di catecolamine come l'adrenalina, essenziali nell'attuazione di risposte funzionali a eventi stressanti improvvisi. Questo, potrebbe contribuire al senso e ai vissuti di passività esperiti dal paziente, fisiologicamente impossibilitato alla capacità di attivarsi in modo ottimale dinnanzi agli "ostacoli" che la vita quotidiana pone. L'alterazione sistemica del meccanismo di feedback inibitorio di secrezione del cortisolo produce dei livelli di cortisolo sistemico elevati e protratti nel tempo.

In conseguenza, l'ippocampo, il quale esprime numerosi recettori per il cortisolo, appare il substrato più colpito dall'elevata presenza dell'ormone: nella patogenesi della depressione è noto, infatti, che

gli ingenti livelli di cortisolo determinano un'atrofia ippocampale, in altre parole, la riduzione volumetrica dell'ippocampo, che potrebbe essere correlata alla sintomatologia mnestica e affettiva (Galts et al., 2019).

L'ipotesi infiammatoria che vede coinvolta l'HPA aggancia inoltre un'altra ipotesi: l'ipotesi della neuroplasticità. Secondo tale ipotesi, uno dei fattori determinanti nella patogenesi depressiva risiede nella carenza di Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF), osservata nei soggetti affetti da depressione (Duman et al., 1997). È stato osservato che livelli della neurotrofina BDNF aumentano con l'assunzione dei farmaci antidepressivi tradizionali e diminuiscono con la progressiva attivazione dell'asse HPA, relata all'esposizione a eventi stressanti (Favaro et al., ed. 2021).

Il BDNF è abbondantemente espresso nel sistema limbico di cui l'ippocampo fa parte, ricordiamo infatti che l'ippocampo è un substrato molto plastico e finora l'unico noto a produrre neurogenesi (Kiernan et al., ed. 2015). Infatti, l'atrofia ippocampale che caratterizza la patogenesi depressiva potrebbe essere esacerbata dall'addizione fra gli effetti tossici del cortisolo e l'impossibilità di rigenerazione indotta dalla carenza di BDNF. È interessante notare come in molti modelli animali l'esercizio fisico e la presenza di un ambiente arricchito stimolante contribuissero alla normalizzazione dei livelli di BDNF e al ripristino del volume ippocampale (Colucci-D'Amato et al., 2020), e come negli esseri umani questi questi di configuri come mediatore fra l'attività muscolare e i cambiamenti di natura cognitiva, sebbene i meccanismi rimangano poco chiari. Lo studio di Colucci-D'Amato e colleghi (2020) cita: *“È stato dimostrato che tre mesi di allenamento aerobico aumentano il volume dell'ippocampo in individui sani e in pazienti con schizofrenia rispettivamente del 12% e del 16%”* (Colucci-D'Amato et al., 2020), il che potrebbe essere una delle numerose piste di comprensione della patogenesi della depressione nelle malattie neurodegenerative e della relazione che vige fra movimento e benessere psicologico.

Nella patogenesi depressiva, anche la corteccia prefrontale appare particolarmente colpita e si riporta una dibattuta asimmetria funzionale interemisferica, che descrive un profilo di ipoattivazione della corteccia frontale sinistra, associata al sistema di “approccio” o delle emozioni positive, a fronte di iperattivazione della corteccia frontale destra, associata funzionalmente all'evitamento e alle emozioni negative (Silberman et al., 1986; Hecht, 2010). Questa asimmetria funzionale genera un quadro di iperattivazione emotiva per gli eventi spiacevoli e di ipoattivazione per quelli piacevoli.

Si evidenzia inoltre un'iperattivazione dell'amigdala, coinvolta nell'apprendimento emotivo, specialmente per quanto concerne le emozioni negative e il condizionamento della paura, e del cingolato anteriore, a fronte di un'ipoattivazione della corteccia prefrontale, coinvolta nel controllo emotivo e cognitivo (Galts et al., 2019), la quale è così impossibilitata nel regolare retroattivamente le emozioni esperite.

Il quadro di alterazione anatomo-funzionale delineato ben si concilia con i riscontri neuropsicologici e psicologici dei deficit attentivi, di memoria e di affettività osservati nella depressione, e per quanto concerne le distorsioni cognitive, la selettiva focalizzazione del paziente su aspetti negativi e i vissuti di passività nella vita quotidiana

### *2.1.2 La depressione nella Corea di Huntington*

La letteratura in merito all'eziologia della depressione nella Corea di Huntington non è robusta, ma i meccanismi osservati sembrano parzialmente sovrapponibili a quelli descritti nel paragrafo precedente per la depressione nella popolazione generale.

La depressione nelle malattie neurodegenerative è un fenomeno abbondantemente osservato (Galts et al., 2019) e si ritiene che sia una manifestazione collaterale dei meccanismi patogenetici sottesi alla malattia (Galts et al., 2019). Pertanto, molti dei meccanismi patogenetici alla base della Corea di Huntington descritti nel capitolo precedente sono considerabili in sé e di per sé geni della sintomatologia depressiva, e, in parte, anche fattori che si sommano e la esacerbano.

Più nello specifico, ricordiamo il coinvolgimento della degenerazione neuronale indotta dall'eccitotossicità e dalla carenza di BDNF striatale, frontale e ippocampale dovuto agli effetti dell'huntingtina mutante (mHtt), che interferisce con la trascrizione del gene per la proteina neurotrofica e con la sua distribuzione ottimale nella cellula mediante l'alterazione dei meccanismi di trasporto assonale (Jurcau, 2022). Si ritiene che l'eccitotossicità sia il processo fondamentale alla base del disturbo depressivo maggiore nelle malattie neurodegenerative (Dong et al., 2009).

L'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA) appare alterata fin dalla fase pre-manifesta, con livelli elevati di cortisolo salivare registrati nei portatori rispetto ai controlli, in associazione alla presenza di sintomatologia depressiva (Galts et al., 2019).

In un recente studio di neuroimaging sono state descritte lievi alterazioni nel cervelletto, nella corteccia frontale ventromediale, nella corteccia cingolata anteriore, nell'insula sinistra e nella corteccia frontale superiore sinistra nei pazienti affetti da Corea di Huntington con lieve depressione: le regioni riportate non sono totalmente sovrapponibili a quelle riscontrate negli individui affetti solo da depressione, ma si evidenziano delle somiglianze (Sprenghelmeyer et al., 2014). Sono state inoltre evidenziate alcune anomalie funzionali come l'ipometabolismo della corteccia orbitofrontale (OFC), che presenta vaste connessioni con lo striato, area precocemente interessate dalla neurodegenerazione (Gubert et al., 2020).

La corteccia orbitofrontale è coinvolta nell'elaborazione emotiva, nel comportamento sociale, nel controllo degli impulsi e nella regolazione emotiva e della ricompensa (Rudebeck et al., 2018).



Le funzioni che l'OFC assolve sono congruenti con i deficit riscontrati nella Corea di Huntington: il paziente presenta deficit di cognizione sociale e pertanto ha difficoltà nel distinguere i comportamenti adeguati da quelli inadeguati, nel comprendere gli stati della mente altrui, nella corretta interpretazione delle espressioni facciali emotive e presenta scoppi d'ira verbali che possono culminare nella franca aggressione fisica (Andhale et al., 2022; Snowden, 2017).

Sebbene non siano stati evidenziati meccanismi che distinguono in modo intellegibile la depressione maggiore dalla depressione nella Corea di Huntington, diversi indicatori fanno comunque pensare ad una neurobiologia differenziale, a partire dai dati sull'incidenza, sulla distribuzione fra i sessi e il timing di esordio (Gubert et al., 2020). Infatti, nella depressione osservata nella Corea di Huntington non si riscontrano differenze di distribuzione fra maschi e femmine, solidamente documentate invece nella depressione maggiore (2:1 F:M), e l'esordio è datato 14 anni dopo rispetto all'esordio della depressione maggiore nella popolazione generale (Eddy et al., 2016).

Inoltre, l'andamento della depressione nella popolazione generale può essere episodico o cronico recidivante (Favaro et al., ed. 2021), mentre nella Corea di Huntington presenta delle fluttuazioni che, sebbene da risultati contrastanti, non sembrano direttamente correlate allo stadio di malattia (Galts et al., 2019; Andhale et al., 2022). Più della metà dei pazienti con Corea di Huntington ottengono una diagnosi di depressione, il che fa pensare alla depressione non come una diagnosi in comorbidità, ma come un tratto intrinseco della patologia (Gubert et al., 2020).

La sovrapposizione con i sintomi di rallentamento psicomotorio e di apatia della malattia ne rendono difficile la diagnosi e di conseguenza risulta sottodiagnosticata o sovradiagnosticata (Gubert et al., 2020).

Questi dati indirizzano verso una concettualizzazione endogena della depressione nella Corea di Huntington, e non tengono conto della componente reattiva, sebbene siano presenti dati contrastanti in letteratura. A tal proposito, in uno studio è stato riportato come i portatori del gene mutato, i quali non erano ancora a conoscenza della propria condizione, presentavano comunque una prevalenza di depressione più elevata rispetto ai fratelli non portatori: questo dato suggerisce la possibilità che l'attività tossica dell'huntingtina mutante (mHtt) predisponga il paziente alla depressione già in fase pre-manifesta (Julien et al., 2007).

Nonostante l'andamento della depressione nella Corea di Huntington sia fluttuante, si registra un prevalente picco della sintomatologia depressiva negli stadi precoci, e ne si osserva un decremento man mano che la malattia progredisce (Paulsen et al., 2005). Il paziente in stadio avanzato di malattia potrebbe pertanto non manifestare più tendenze depressive.

Questo fenomeno potrebbe essere riconducibile alle strategie di coping di accettazione ed elaborazione della malattia apprese dal paziente nel corso del tempo, o al deterioramento cognitivo

che potrebbe essere severo in fase tardiva, e che, compromettendo l'insight del paziente, potrebbe renderlo incapace di valutare la gravità della propria condizione (Paulsen et al., 2005) o di esprimerla. Inoltre, sebbene la depressione e il rischio suicidario siano due costrutti psicologici ben distinti e dissociabili nel decorso della Corea di Huntington, sia nella popolazione generale che nella popolazione HD l'umore depresso è un predittore significativo dei pensieri di morte e dell'ideazione suicidaria (Galts et al., 2019). Si rivela perciò fondamentale riconoscere e trattare i sintomi depressivi per evitare che il paziente ricorra in ultima analisi al suicidio, seconda causa di mortalità in questa popolazione (Andhale et al., 2022).

## ***2.2 Ideazione e rischio suicidario***

Il termine "ideazione suicidaria" denota un insieme di pensieri, immaginazioni, desideri o preoccupazioni relativi alla propria morte e al suicidio, che possono emergere nell'ambito dell'esperienza individuale (Harmer et al., 2023). La maggior parte di coloro che riportano ideazione suicidaria non ricorrono al suicidio, ma essa si configura a priori come un fattore che accresce il rischio suicidario, ovvero la probabilità che la persona metta in atto un comportamento suicida (Klonsky et al., 2017). Lo psicologo Edwin S. Shneidman (Shneidman, 1993) teorizzò che il dolore psicologico fosse la variabile fondamentale al centro dell'ideazione e della successiva attuazione suicidaria, e viene definito come: *"Un sentimento duraturo, spiacevole e insostenibile, caratterizzato da una percezione di incapacità o carenza del sé, nonché da bisogni psicologici insoddisfatti e sentimenti di disconnessione sociale"* (Conejero et al., 2018). All'interno di questa definizione troviamo alcune variabili ripetutamente individuate, circoscritte e menzionate in varie teorie come possibili fattori concorrenti al comportamento suicidario, come il sentimento di dolore e il poco senso d'appartenenza. In quest'ottica proposta da Shneidman, il suicidio potrebbe configurarsi come una strategia volta a porre fine al *"flusso di dolore"*, di conseguenza, i livelli esperiti di dolore, in relazione al proprio grado di capacità di sopportazione, sono determinanti nella traduzione dei pensieri suicidari in suicidio (Conejero et al., 2018). Questa prospettiva pone su un piano di evoluzione crescente e correlata il dolore psicologico, la depressione, l'ideazione suicidaria e il suicidio, ma un'analisi più attenta ha disconfermato questa relazione lineare e ha messo in luce una chiara distinzione fra la l'ideazione e il comportamento suicidario (Klonsky et al., 2017).

Come premesso, vi è un'associazione fra ideazione suicidaria e suicidio, in effetti, in molti casi l'una precede l'altro (Klonsky et al., 2017), ma la maggior parte di coloro che esperiscono idee di morte e suicidio non ricorrono al suicidio (Klonsky et al., 2017). Pertanto, i fattori di rischio individuati quali depressione, grado di disperazione, comorbidità psichiatriche, malattie croniche e grado di

impulsività non sono direttamente predittivi del suicidio, ma robusti predittori dell'ideazione suicidaria (Klonsky et al., 2017). I tratti che distinguono il profilo di coloro che manifestano ideazione suicidaria da coloro che tentano poi in modo effettivo il suicidio sono stati oggetto di alcuni studi, molti dei quali volti a indagare le differenze nella soglia di tolleranza al dolore fra questi due gruppi. A questo proposito, la letteratura ha delineato due profili: quello dell'ideatore e quello del tentatore. In molteplici studi, i tentatori si differenziavano dagli ideatori per la presenza di tratti come l'impavidità, elevata insensibilità o soglia del dolore e una storia pregressa di vissuti ed eventi dolorosi (Caceda et al., 2017). Diventa a questo punto fondamentale delineare dei sotto-fenotipi comportamentali, secondo alcuni tratti predittivi, che possano prevenire il comportamento suicidario. A conferma di ciò, solo il 31% dei deceduti per suicidio ha ricevuto assistenza dai servizi di salute mentale nell'anno precedente al suicidio: un dato che fa riflettere sull'urgenza di definire dei criteri predittivi e preventivi rispetto al comportamento suicidario e sul bisogno attuale di potenziamento dei servizi di salute mentale (Harmer et al., 2023).

Come ben noto, la severità della depressione è associata alla presenza di ideazione suicidaria, e l'ideazione suicidaria aumenta il rischio suicidario; eppure, i pazienti depressi riportano un elevato livello di dolore psicologico accompagnato da un elevato livello di dolore fisico, ma con scarsa soglia di tolleranza del dolore (Conejero et al., 2018). Tra i tratti caratterizzanti chi attua il suicidio si evidenziano invece un alto livello di dolore psicologico, accompagnato però anche da un'elevata soglia di tolleranza del dolore fisico, o basso dolore fisico (Conejero et al., 2018). La storia pregressa di eventi dolorosi, mista all'elevata tolleranza al dolore, potrebbe costituire un tratto caratteristico di questa tipologia di pazienti, che contempla una maggiore resistenza dolorifica e una minore paura della morte (Conejero et al., 2018). L'unione di questi ultimi due fattori risulta significativa se sommata a vissuti di dolore psicologico: l'atto del suicidio si può configurare come una strategia di fuga dal dolore o una soluzione ideale (Conejero et al., 2018). Un'ulteriore differenza costitutiva fra chi manifesta ideazione suicidaria e chi tenta il suicidio è la presenza del tratto di personalità nevrotico: la presenza di nevroticismo predice positivamente l'ideazione suicidaria ma negativamente i tentativi effettivi di suicidio (Conejero et al., 2018). Il nevroticismo sembrerebbe predisporre alla sofferenza psicologica, ma anche ad una maggiore apprensione e conseguente evitamento del danno, costituendo una forma di autopreservazione (Klonsky et al., 2017). Un'interessante prospettiva psicologica proposta da Freud interpreta la nevrosi come un'arma a doppio taglio che nuoce e giova al paziente, che mostra resistenza al cambiamento: è difficile modificare un meccanismo psicologico perché nonostante sia doloroso e disfunzionale a lungo termine, questo costituisce una forma di guadagno psicologico che ne favorisce un inconsapevole mantenimento nel tempo, nel quale gli stati

d'ansia e tristezza si configurano come strategie di controllo nella vita, a fronte di difficoltà nell'accettarne l'intrinseca imprevedibilità (Gabbard, ed. 2015).

La disfunzionalità e la predisposizione alla sofferenza come "strategia di vita" è ampiamente documentata e argomentata in psicologia da numerosi filoni interpretativi come quello psicodinamico, cognitivo-comportamentale (credenze apprese), d'attaccamento e degli stili di personalità.

È comunque importante ricordare che la sofferenza psicologica è frutto di un'interazione multifattoriale complessa fra geni e ambiente, come argomentato nei paragrafi e capitoli precedenti. Infine, in letteratura la relazione fra dolore psicologico e fisico è nota, infatti, le persone tendono ad esprimere il dolore psicologico con parole associate al dolore fisico come "mi hai ferito" o "mi hai fatto del male": questa sovrapposizione trova riscontro a livello neurofunzionale nelle cortecce cerebrali insulari e cingolate, le quali risultano attivarsi in risposta a entrambe le tipologie di dolore (Eisenberger, 2012). Nel complesso, l'attivazione di queste aree favorirebbe la focalizzazione attentiva sugli stimoli minacciosi, suggerendo che per gli individui della specie umana una minaccia all'integrità fisica è di egual rilevanza per la sopravvivenza ad una minaccia all'integrità sociale (Conejero et al., 2018). Infatti, la specie umana presenta una forte caratterizzazione sociale e per le teorie di psicologia evoluzionistica la nostra attitudine sociale è totalmente annoverabile come una forma di strategia evoluzionisticamente selezionata e filogeneticamente mantenuta per garantire la sopravvivenza del singolo e la continuità della specie, non dissimile dalle strategie di sopravvivenza che caratterizzano altre specie, seppur diverse (Buss, ed. 2016).

È in quest'ottica che si vuole argomentare il comportamento suicidario, tenendo in considerazione che una delle dimensioni invariabilmente presenti nelle teorie di descrizione del comportamento suicidario è il sentimento di esclusione, la perdita di senso d'appartenenza e il senso di impossibilità di sentirsi parte di qualcosa (Klonsky et al., 2017). Quest'argomentazione, se contestualizzata nell'ambito delle malattie neurodegenerative e più precisamente nella Corea di Huntington, può contribuire all'interpretazione del comportamento suicidario, considerato l'isolamento psico-sociale che può conseguire dalla sintomatologia della patologia e dall'essere affetti da una malattia incurabile.

### 2.2.1 Modelli interpretativi sul comportamento suicidario

Una prima teoria è stata proposta da Baumeister nel 1990, la “teoria della fuga”, che vede il suicidio come una fuga dall’autoconsapevolezza del proprio dolore: l’individuo vive una serie di eventi al di sotto delle proprie aspettative di vita che generano dolore psicologico e un prospetto di futura sofferenza, questa proiezione da origine alla ricerca di soluzioni immediate, concrete e definitive, che possano porre fine a questo flusso di dolorosa consapevolezza. Il suicidio si configura in questo contesto la soluzione più definitiva per fuggire dalle conseguenze del proprio dolore (Baumeister, 1990). Una seconda teoria è stata quella proposta da Joiner (2005), la Teoria interpersonale del suicidio (IPTS), che vede il suicidio come l’esito della somma di tre dimensioni: il senso di appartenenza perduto o ostacolato, l’onerosità percepita (cioè il peso della propria sofferenza) e la capacità acquisita di mettere in atto un comportamento suicidario (Klonsky et al., 2017).

La terza dimensione di “capacità acquisita” è stata aggiunta di recente ritenendo che le prime due dimensioni non fossero sufficienti a tradurre l’ideazione in attuazione suicidaria. La teoria presuppone che siano gli eventi dolorosi e provocatori (DPI), specialmente i vissuti della propria infanzia, come gli abusi e i maltrattamenti infantili, a far abituare l’individuo al dolore e alla sensazione di paura, dando origine ad una capacità autolesiva acquisita (Klonsky et al., 2017), la quale consiste nella capacità di opporsi al naturale istinto di auto-conservazione e sopravvivenza e affrontare la paura e il dolore del procurarsi la morte (May et al., 2017).

Una terza teoria è rappresentata dal Modello Motivazionale - Volitivo Integrato (IMV) che afferma che le esperienze negative di vita possono generare, specialmente in individui con scarse strategie di *problem solving* e di coping, un senso di umiliazione e sconfitta che nel tempo si complica fino a dare la percezione al soggetto di non avere via d’uscita. Questa sensazione totalizzante, se contestualizzata anche all’interno di un basso senso d’appartenenza e una tendenza a proiettare poca speranza su possibili miglioramenti futuri può culminare nel suicidio (Klonsky et al., 2017).

Un’ulteriore prospettiva è quella delle Tre fasi (3ST) (ref di chi l’ha teorizzata): la prima fase inerisce al dolore psicologico, che può esser procurato da un’ampia gamma di circostanze, la seconda fase suggerisce che l’ideazione suicidaria diventa particolarmente intensa quando i vissuti di dolore generati dalle circostanze nefaste superano la significatività dei legami con le persone che circondano il soggetto, che si sente privo di scopo; la terza fase infine, come le teorie precedenti, suggerisce che il passaggio da ideazione suicidaria ad azione suicidaria avviene quando e se si acquisisce la capacità suicidaria, includendo dei fattori predisponenti come una soglia geneticamente alta di resistenza al dolore fisico e una bassa paura della morte.

Nella Teoria sociale del suicidio, Durkheim distingue il suicidio egoistico da quello altruistico: il primo viene attuato da individui con scarsi legami sociali, non integrati nel gruppo, e il secondo al contrario da individui che s'identificano completamente nel gruppo d'appartenenza e per cui sono disposti a sacrificare la vita, se questo contribuisce alla sopravvivenza del gruppo (Klonsky et al., 2017). Il suicidio altruistico è abbondantemente presente in natura sia macroscopicamente che microscopicamente, dal singolo esemplare che attira su di sé l'attenzione del predatore per proteggere la collettività, alla singola cellula che si auto-induce la morte programmata (apoptosi) quando mal funzionante: in alcuni casi la continuità della specie è più importante della vita del singolo (Buss, ed. 2016). L'atto del suicidio desta scalpore perchè contrario alla naturale spinta alla sopravvivenza insita in ciascun essere vivente: ma vita e morte sono in questa prospettiva meno antitetici, e introducono il concetto evoluzionistico proposto dal controverso filone di psicologia evoluzionistica di "fitness inclusiva", definita come il successo riproduttivo di un singolo sia diretta, tramite la propria riproduzione, che indiretta, favorendo la procreazione della parentela che condivide una percentuale di geni con l'individuo (Buss, ed. 2016). In quest'ottica ciascun essere vivente è intrinsecamente e profondamente impostato per propagare i propri geni, e questo obiettivo diviene in alcune circostanze intercambiabile con la propria sopravvivenza, contribuendo alla sopravvivenza e continuazione generazionale della specie. La propagazione dei geni potrà avvenire con successo in un individuo in salute e che dispone di alcune risorse; se però impossibilitato nella riproduzione, ripiegherà sul favorire (anche con semplici contributi di cura e partecipazione) quella dei propri parenti e vicini, ma se la propria esistenza ostacola la propagazione dei propri geni, propria o altrui, o diventa un onere per la vita altrui sarà disposto al suicidio (Buss, ed. 2016).

È su questa spiegazione che lo psicologo Denys de Catanzaro (de Catanzaro, 1995) ha proposto la teoria evoluzionistica del suicidio, il quale verrà commesso con più probabilità nel caso in cui l'individuo assista ad una drastica riduzione della sua capacità di contribuire alla sua fitness inclusiva. I fattori che concorrono a questa "riduzione" citati sono: *"aspettative di una scarsa salute futura, di un'infermità cronica, di disgrazie o fallimenti, di scarse prospettive di successo nei rapporti di coppia e la percezione di essere un peso per i propri parenti biologici"* (Buss, ed. 2016).

La prospettiva evoluzionistica, per quanto affascinante, va esaminata criticamente, poichè presenta un'eccessiva tendenza riduzionista a ricondurre le cause del suicidio ad una sola motivazione, trascurando la complessità delle motivazioni psicologiche.

### *2.2.2 Ideazione e rischio suicidario nella Corea di Huntington*

Una diagnosi di Corea di Huntington ha un notevole impatto sulle modalità con le quali il paziente si prospetta il proprio futuro: riprendendo la distinzione reattiva-endogena si potrebbe supporre che il suicidio sia una soluzione reattiva alla quale il paziente ricorre per evitare di assistere al proprio declino, tuttavia, i dati in letteratura su questo modello interpretativo sono tuttavia contrastanti. Non si può parlare di suicidio esclusivamente di natura reattiva e psicologica nella Corea di Huntington poiché in questa popolazione si evidenzia già un rischio suicidario aumentato in fase pre-manifesta, quando si evidenziano lievi sintomi di decadimento cognitivo (Andhale et al., 2022).

È inoltre noto che vige un'associazione fra depressione, ideazione suicidaria e suicidio (Conejero et al., 2018) e che i pazienti portatori del gene in fase pre-manifesta, presentano una prevalenza più elevata di depressione rispetto ai fratelli non portatori (Julien et al., 2007).

Il picco di suicidi si verifica precocemente, poco prima o intorno al momento dell'esecuzione del test genetico, dopo l'esito diagnostico positivo e quando il paziente inizia a notare che sta perdendo la propria autonomia (Andhale et al., 2022). Revisioni precedenti della letteratura si dimostrano discordanti riguardo questo aspetto, sostenendo che al momento del test genetico i portatori manifestano tassi di disagio psicologico significativamente differenti dai non portatori solo nel breve termine e non nel lungo termine, concludendo che nel complesso venire a conoscenza del proprio stato genetico consente la possibilità di pianificare anticipatamente le sfide che la malattia porrà e di conseguenza consente al paziente tempo per elaborare la condizione (Meiser et al., 2000).

Nel complesso, circa il 20-30% dei pazienti affetti da Corea di Huntington presentano ideazione suicidaria nel corso della vita e una percentuale compresa tra il 7% e il 10% tenta il suicidio (Kachian et al., 2019), con un rischio suicidario aumentato di sette/dodici volte rispetto a quello della popolazione generale (Farrer, 1986). In un'altra recente revisione l'ideazione suicidaria nella popolazione affetta da Huntington era 5 volte superiore (19,76%) rispetto alla popolazione generale (3,7%), e anche il tasso di coloro che avevano un piano concreto di suicidio era il doppio (2,01%) rispetto a quello presentato dalla popolazione generale (1%) (Wesson et al., 2018).

L'ideazione suicidaria nella popolazione Huntington è prevalente nelle donne (6,8%) rispetto agli uomini, sebbene questo dato emerga solo dai colloqui diretti con i clinici e non dai questionari auto-compilati, dove si evidenzia una sostanziale parità nella prevalenza di ideazione suicidaria fra sessi. Inoltre, sebbene le donne presentino più frequentemente ideazione suicidaria, non viene concretizzata, come invece osservato nel sesso maschile (Wesson et al., 2018). Questi dati si rivelano simili a quelli della popolazione generale, nella quale l'ideazione suicidaria così come i tentativi di suicidio e le manifestazioni depressive sono maggiori nelle donne (Wesson et al., 2018; Favaro et al.,

ed.2021), ma il suicidio è prevalentemente commesso dal sesso maschile (Istituto Superiore di Sanità, 2016). Questo fenomeno è stato riconfermato in un recente studio che ha analizzato l'incidenza globale del suicidio nella popolazione affetta da Corea di Huntington, e nel quale è emerso che il 58% dei tentativi di suicidio è stato commesso da donne in fase manifesta di malattia, con età media di 48 anni e un punteggio di capacità funzionale totale secondo la UHDRS- TFC subscale di 8; tuttavia le donne rappresentavano "solo" il 35% del totale delle morti per suicidio (Van Duijn et al., 2021).

Tra i deceduti per suicidio in questa popolazione l'età media era di 55 anni, di cui il 93% in fase manifesta di malattia e con un punteggio di capacità funzionale totale (UHDRS-TFC subscale) di 9 (Van Duijn et al., 2021). Il massimo punteggio di capacità funzionale totale (UHDRS-TFC) attribuibile è 13, pertanto i punteggi di capacità funzionale e cognitiva illustrati (8 e 9) si assestano in una fascia di autonomia alta (Wesson et al., 2018), suggerendo l'ipotesi che chi ricorre al suicidio in questa popolazione lo commette nel prospetto di un aggravamento futuro e dall'angoscia emotiva di essere affetti da una malattia incurabile (Van Duijn et al., 2017).

Nel tentativo di delineare il profilo del paziente con più probabilità di attuare il suicidio, colui che presenta un rischio maggiore è proprio colui che ancora possiede risorse mentali e fisiche, necessarie a pianificarlo e attuarlo. Queste risorse si rivelano preziose se inserite in un percorso di psicologico di accettazione come quello proposto nella Remotivation Therapy proposta da Sullivan (2001) per altre malattie neurodegenerative e applicata con successo su qualche caso riportato di Corea di Huntington (Sullivan et al., 2001).

Inoltre, la revisione su scala globale di Van Duijn ha riportato che il 60% di coloro che hanno tentato il suicidio l'hanno fatto a seguito di una precedente ideazione suicidaria (valutata tramite la Columbia-Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS) (Van Duijn et al., 2021). Sapendo che l'ideazione suicidaria è a propria volta associata alla presenza di depressione (Snowden , 2017), possiamo supporre a fronte di questi dati che la genesi dell'aumentato rischio suicidario, peculiare fra tutte le malattie neurodegenerative proprio della Corea di Huntington, risiede nell'esito complesso fra la predisposizione patogenetica alla depressione e l'angosciante consapevolezza di essere affetti da una malattia incurabile e degenerativa (Van Duijn et al., 2017).

In uno studio circa il 50% del gruppo totale composto da portatori e non portatori con familiarità per Corea di Huntington riportavano ideazione suicidaria prima del test diagnostico, ma la frequenza dei sintomi depressivi e l'ideazione suicidaria sono incrementati nel tempo nei portatori e diminuiti nei non portatori dopo la diagnosi. In questo studio i portatori erano caratterizzati da una marcata carenza di speranza e hanno indicato come causa la malattia, questi due aspetti erano i predittori più forti del disagio psicologico nel decorso di malattia (Larsson et al., 2006).



In altri studi ancora i portatori sintomatici presentavano livelli di angoscia elevati rispetto ai portatori non sintomatici, ma non si è registrata nessuna differenza nei livelli di angoscia fra portatori asintomatici e non portatori (Julien et al., 2007). La letteratura espone solo dati sulla presenza di ideazione suicidaria in campioni di soggetti pre-manifesti, senza distinguerli per variabili specifiche, è difficile pertanto comprendere l'eziologia dell'ideazione suicidaria in fase pre-manifesta.

Tra i fattori predisponenti al suicidio nella Corea di Huntington ritroviamo la depressione, l'ansia e l'aggressività (Kachian et al., 2019). Inoltre sappiamo che i soggetti affetti presentano dei deficit delle funzioni esecutive (FE), coinvolte nella regolazione emotiva e nei processi di pianificazione e decisione, e un danno a questa funzione cognitiva può comportare perseverazione, ovvero la persecuzione senza inibizione di una strategia di pensiero o di comportamento: in un recente articolo i pazienti affetti da Corea di Huntington hanno riferito di aver tentato il suicidio a causa di pensieri catastrofici e sconvolgenti; l'autore ha suggerito che questa "fissazione" del pensiero potesse essere connessa al fenomeno della perseverazione (Roman et al., 2018), ma ancora non sussiste nessun risultato scientifico. Anzi, da un punto di vista prettamente cognitivo, l'ingravescente deterioramento delle funzioni cognitive ostacola l'insight e la capacità di pianificazione, nelle fasi terminali di malattia si registra infatti un calo dei tentativi di suicidio.

Da un punto di vista genetico è stata rilevata un'associazione fra la lunghezza della ripetizione CAG e il maggior numero di tentativi di suicidio per i pazienti con un genotipo a penetranza incompleta (27-36 ripetizioni) (Kachian et al., 2019); mentre da un punto di vista strutturale è stata individuata un'associazione in pazienti non affetti da Corea di Huntington tra alterazioni strutturali dei Gangli della Base e presenza di sintomatologia depressiva e comportamento suicidario (Kachian et al., 2019). La quantità di dati inerenti all'ideazione e al comportamento suicidario è generalmente scarsa e lo è ancor di più nell'ambito della Corea di Huntington, nonostante George Huntington stesso avesse fin dagli albori indicato l'elevato tasso di comportamenti suicidari come tratto peculiare della patologia, anche rispetto alle altre malattie neurodegenerative da un decorso non del tutto dissimile (Galts et al., 2019). Tuttavia, anche i pochi dati a disposizione delineano una linea temporale lungo la quale si possono circoscrivere dei momenti di rischio maggiore e a cui riporre particolare attenzione, come il momento della diagnosi, la fase precoce e le prime avvisaglie di perdita della propria autonomia: è in queste fasi che il paziente potrebbe compiere la transizione da ideazione ad attuazione, avendo ancora le capacità cognitive e fisiche di pianificare e mettere in pratica un comportamento suicidario.



## CAPITOLO 3:

### Valutazione e trattamento della depressione e del rischio suicidario nella Corea di Huntington

#### 3.1 Valutazione

##### 3.1.1 Scale di valutazione della depressione

La valutazione dell'eventuale presenza di depressione nel paziente affetto da Corea di Huntington può essere complessa a causa della presenza di tratti intrinseci alla patologia stessa, come l'apatia e il rallentamento psicomotorio, distinti su un piano categoriale, che possono risultare confondenti nel processo diagnostico (Rickards et al., 2011). Riportiamo in primo luogo i criteri diagnostici per il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), tratti dalla quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5):

#### **Criteri diagnostici DSM-5 - DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE**

*Il disturbo depressivo maggiore si può diagnosticare in presenza di uno o più episodi depressivi maggiori.*

*A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati presenti durante lo stesso periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al funzionamento precedente. Almeno uno dei sintomi è (1) umore depresso o (2) perdita di interesse o di piacere. Nota: Non includere sintomi che sono chiaramente attribuibili ad un'altra condizione medica.*

*1. Umore depresso maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come indicato da una relazione soggettiva ad esempio: si sente triste, vuoto o senza speranza) o come osservato dagli altri (per esempio appare in lacrime). Nota: Nei bambini/adolescenti, può essere umore irritabile.*

*2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come indicato da una considerazione personale o osservazione).*

*3. Significativa perdita di peso senza essere a dieta o aumento di peso (es. una variazione di oltre il 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno. Nota: nei bambini, considerare il non raggiungimento dell'aumento di peso atteso.*

*4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.*

*5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di irrequietezza o di essere rallentato).*

*6. Affaticamento o perdita di energia quasi ogni giorno.*

*7. Sentimenti di inutilità o senso di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per essere ammalato).*

*8. Diminuita capacità di pensare o concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (sia per racconto personale o come osservato da altri).*

*9. Ricorrenti pensieri di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio o di un piano specifico per commettere suicidio.*

*B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o un danneggiamento nel funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti del funzionamento.*

*C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica.*

*D. Il verificarsi di un episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato da disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante, o altri disturbi psicotici.*

*E. Non c'è mai stato un episodio maniacale o un episodio di ipomania.*

*Nota: Questa esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o ipomaniacali sono indotti dall'assunzione di sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.*

*Nota: Criteri A-C costituiscono un episodio depressivo maggiore. Episodi depressivi maggiori sono comuni nel disturbo bipolare, ma non sono necessari per la diagnosi di disturbo bipolare 1.*

*Nota: Risposte ad una perdita significativa (ad esempio: un lutto, rovina finanziaria, le perdite derivanti da una catastrofe naturale, una grave malattia medica o disabilità) possono comprendere i sentimenti di profonda tristezza, ruminazione della perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso osservati nel Criterio A, che possono assomigliare ad un episodio depressivo. Sebbene tali sintomi possono essere comprensibili o appropriati alla perdita, la presenza di un episodio depressivo in aggiunta alla normale risposta ad una perdita significativa dovrebbe essere considerata con attenzione (dal manuale: Favaro et al., ed 2021).*

Questi criteri diagnostici sono i più recenti e di riferimento nella pratica diagnostica attuale per la diagnosi di un episodio depressivo (contenuto nei criteri A-C) o del Disturbo Depressivo Maggiore, ma fanno riferimento ad un costrutto di depressione formale che può non corrispondere a quello osservato nella popolazione affetta da Huntington (Mestre et al., 2016). Una scala di valutazione specificatamente validata sulla popolazione affetta da Huntington è l' Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) del 1996, redatta dall'Huntington Study Group (Huntington Study Group, 1996), che valuta in modo estensivo i vari domini della patologia come: funzione motoria, funzione cognitiva, anomalie comportamentali e capacità funzionale, e comprende una sottoscala di valutazione comportamentale per la valutazione quantitativa degli affetti negativi del malato, sebbene non esclusivi della sintomatologia depressiva.

Questa sottoscala comprende due dimensioni, una di "severità" (da 0 "assente" a 4 "severo") e una di "frequenza" (da 0 "quasi mai" a 4 "quasi sempre") del tratto osservato dal clinico, riferite al mese precedente (Mestre et al., 2016), e i domini da quantificare sono:

- 1) **Malumore:** sensazione di tristezza, espressione vocale triste, lacrime facili, incapacità di godere di qualsiasi cosa (anedonia).
- 2) **Bassa autostima:** sentimenti di autocolpevolizzazione, di autosvalutazione, compreso il sentimento di essere una persona cattiva o indegna, sentimenti di fallimento.
- 3) **Ansia:** preoccupazioni, anticipazione del peggio, paura.
- 4) **Pensieri suicidi:** sensazione che la vita non valga la pena di essere vissuta, pensieri suicidi, intenzione attiva di suicidio, preparazione all'atto.
- 5) **Comportamento dirompente o aggressivo:** comportamento minaccioso, violenza fisica, sfoghi verbali, linguaggio minaccioso, scurrile o offensivo.
- 6) **Comportamento irritabile:** impaziente, esigente, inflessibile, impulsivo, non collaborativo.
- 7) **Ossessioni:** idee, pensieri o immagini ricorrenti e persistenti.
- 8) **Compulsioni:** comportamenti ripetitivi, mirati e intenzionali.
- 9) **Deliri:** False credenze fisse, non culturalmente condivise
- 10) **Allucinazioni:** percezione senza stimolo fisico: uditive, visive, tattili, gustative e olfattive.

*Considerazioni dello sperimentatore o del clinico:*

- 1) Lo sperimentatore ritiene che il soggetto sia confuso? Sì o No
- 2) Lo sperimentatore ritiene che il soggetto sia demente? Sì o No
- 3) Lo sperimentatore ritiene che il soggetto sia depresso? Sì o No
- 4) Il soggetto necessita di farmacoterapia per la depressione? Sì o No

(Huntington Study Group, 1996).

Il punteggio totale per ciascun item si ottiene moltiplicando il punteggio di frequenza per il punteggio di severità del tratto comportamentale in esame (Mestre et al., 2016).

La scala di valutazione UHDRS può essere somministrata in alcuni casi in fase pre-manifesta, per valutare la presenza di sintomi comportamentali prodromici della malattia, al momento della diagnosi e alle visite di follow-up a cadenza regolare, per stabilire il livello di gravità dei sintomi comportamentali iniziali e monitorarne la progressione, e a scopo sperimentale (Mestre et al., 2016; Winder et al., 2018). L'UHDRS non è stata unicamente ideata per valutare le caratteristiche cliniche della Corea di Huntington, ma anche per misurare l'efficacia dei trattamenti sperimentali come parte del protocollo di ricerca (Huntington Study Group, 1996), è infatti stata utilizzata in numerosi studi randomizzati e controllati sulla Corea di Huntington (Mestre et al., 2016).

Uno dei vantaggi dell'UHDRS è la sensibilità nella rilevazione dei cambiamenti delle caratteristiche cliniche che mostrano una rapida progressione, e può essere somministrata anche a brevi intervalli (Mestre et al., 2016).

Un limite di questa scala nella valutazione della depressione è che la sottoscala comportamentale valuta gli affetti negativi nel complesso e non la depressione come costrutto specifico.

La sottoscala comportamentale dell'UHDRS rappresenta comunque un tentativo di valutazione della sfera psichiatrica globale del paziente e potrebbe essere utilizzata anche per la valutazione del rischio suicidario; è tuttavia compilata in base all'osservazione e alla discrezione del clinico.

Una revisione di Mestre e colleghi (2016), che ha analizzato e comparato l'uso di diverse scale di valutazione della depressione nella Corea di Huntington, ha concluso che la sottoscala comportamentale dell'UHDRS è “suggerita” per lo screening e la valutazione della gravità dei sintomi comportamentali nella Corea di Huntington come depressione, apatia, irritabilità, comportamenti ossessivo-compulsivi e psicosi, ma non “raccomandata”, a causa della mancanza di ulteriori test clinimetrici “*che ne supportino l'uso con un livello di raccomandazione più elevato*” (Mestre et al., 2016).

Altri strumenti diffusi nella valutazione della depressione nella Corea di Huntington sono la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979), ma essendo la loro somministrazione particolarmente onerosa sono stati sostituiti nella routine clinica da questionari auto-somministrabili come il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983), la Depression Inventory Scale Circles (DISCs) (Turner-Stokes et al., 2005), la Self-Rating Depression Scale (Zung, 1965), la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Radloff, 1977), il Patient Health Questionnaire-9 (Spritzer et al., 1999), l'Inventory of Depressive Symptomatology (Rush et al., 1996) e il Depression in the Medically Ill (Parker et al., 2002) (Wang et al., 2013).

La Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) è una scala ampiamente diffusa nella valutazione della depressione, è somministrata sotto forma di intervista da un clinico e valuta la severità della sintomatologia depressiva nell'arco della settimana precedente (Mestre et al., 2016).

È composta da 17 item o “affermazioni” quantificabili da 0 fino a 3 o fino a 5 punti a seconda dell'item, inerenti a: umore depresso (il cui segno più indicativo è la facilità al pianto), senso di colpa (il paziente si colpevolizza), comportamento suicidario, insonnia (precoce, intermittente e tardiva), lavoro e interessi o hobby (sintomi che interferiscono con il lavoro e con il piacere delle attività quotidiane), rallentamento psicomotorio, agitazione, ansia (avvertita a livello psichico, somatico e gastrointestinale), sintomi e/o disturbi sessuali, perdita di peso, fobia da malattia (o ex ipocondria) e insight (grado di consapevolezza) (Hamilton, 1960).

La HAM-D è stata utilizzata in molteplici studi per valutare la sintomatologia depressiva, ed è uno strumento frequentemente utilizzato per valutare la sintomatologia depressiva nella Corea di

Huntington, ma potrebbe non essere appropriata per valutare i sintomi in questa patologia poiché sviluppata per altre popolazioni (Vaccarino et al., 2011). Infatti, questa scala è stata originariamente sviluppata per pazienti ospedalizzati con disturbi affettivi, e, solo secondariamente impiegata anche nella valutazione della sintomatologia depressiva nella Corea di Huntington: la sua destinazione originaria spiega l'enfasi sugli aspetti umorali e fisici della depressione (Mestre et al., 2016).

A questo proposito, una revisione di Rickards e colleghi (2011) sottolinea che gli item sui sintomi fisici o vegetativi (come "rallentamento psicomotorio", "perdita di peso" e "insonnia" nella HAM-D) utilizzati nelle scale per la diagnosi del disturbo depressivo maggiore sono scarsi discriminatori della depressione nella Corea di Huntington perché si sovrappongono a sintomi comuni della patologia, e spesso presenti indipendentemente dall'umore depresso (Rickards et al., 2011).

Gli autori dimostrano che gli item più significativi per la diagnosi di depressione nella Corea di Huntington sono quelli inerenti alle cognizioni depressive (pensieri e umore depresso) e all'ansia, suggerendo che *"l'umore depresso e l'ansia costituiscono una sindrome relativamente discreta nella Corea di Huntington e che l'irritabilità è un'entità relativamente separata e non ha valore nella diagnosi differenziale."* (Rickards et al., 2011). Per quanto concerne gli aspetti cognitivi della valutazione della depressione con l'HAM-D, è stata dimostrata tuttavia una correlazione fra l'item "umore depresso" di questa scala e l'item "malumore" dell'UHDRS (Mestre et al., 2016).

Per le ragioni sopracitate la revisione di Mestre e colleghi (2016) ritiene l'uso della HAM-D "suggerito"; *"per la valutazione della gravità della depressione, poiché mancano dati sull'attendibilità non è possibile formulare una raccomandazione di livello superiore sul suo utilizzo nella Corea di Huntington."* (Mestre et al., 2016).

La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979), è una scala sviluppata per la valutazione della depressione nei pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore, somministrata dal clinico e disponibile anche in una versione auto-somministrabile (o self-report) (Mestre et al., 2016). Gli item di questa scala sono relativi a: umore, ansia, appetito, sonno, abilità funzionali (quotidiane), capacità di pensare e disagio psichico generale (Mestre et al., 2016).

La MADRS è stata utilizzata in 6 studi sulla Corea di Huntington (Mestre et al., 2016), e il vantaggio di questa scala nella valutazione della depressione nella Corea di Huntington è che non sono presenti item sulla sintomatologia somatica o psicomotoria, che, come argomentato per le scale precedentemente introdotte, possono risultare fuorvianti nel processo diagnostico.

Le scale di valutazione della depressione auto-somministrabili più utilizzate nel contesto della Corea di Huntington sono: il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983) e la Depression Inventory Scale Circles (DISCs) (Turner-Stokes et al., 2005). Il Beck Depression Inventory, redatto da Aaron T. Beck, grazie alla sua

praticità è il questionario più utilizzato nella pratica clinica per la valutazione della depressione: l'ultima riformulazione è il BDI-II, redatto secondo i criteri del DSM-IV (Wang et al., 2013).

Il BDI è un questionario auto-compilabile a scelta multipla composto da 21 item che fanno riferimento alla sintomatologia depressiva esperita nelle ultime due settimane (Mestre et al., 2016).

I 21 item sono relativi a: tristezza, pessimismo, sensazione di fallimento, perdita di piacere, senso di colpa, sentimenti di punizione (o auto-punizione), autocritica, disprezzo per sé stessi, pensieri suicidi, pianto, irritabilità, perdita di interesse, indecisione, perdita di energia, stanchezza o affaticamento, cambiamenti nel sonno, cambiamenti nell'appetito, perdita di interesse per il sesso, agitazione, senso di inutilità e difficoltà di concentrazione (Beck et al., 1996).

Il BDI è stato utilizzato in più di 50 studi su pazienti pre-manifesti o manifesti con Corea di Huntington, e presenta un'affidabilità inter-rater tra pazienti e rispettivi caregiver per il singolo item "umore depressivo" da moderata a buona (Mestre et al., 2016). Inoltre, è stata dimostrata una validità convergente fra gli item della UHDRS inerenti agli affetti negativi e l'item "tristezza" del BDI, non sono tuttavia disponibili dati sull'affidabilità (Mestre et al., 2016). Questo dato indica che c'è convergenza fra i costrutti concettuali delle due scale, anche se validate in popolazioni diverse, rispettivamente la prima validata su una popolazione affetta da Corea di Huntington e la seconda sulla popolazione generale. Il BDI è stato validato anche in altre popolazioni cliniche, come i pazienti affetti da disturbo depressivo, i pazienti affetti da disturbo depressivo in corso di trattamento farmacologico antidepressivo, i pazienti ospedalizzati, i pazienti adolescenti e anziani e i pazienti con altre condizioni mediche o psichiatriche in comorbidità (De Souza et al., 2010); non è stato tuttavia validato nella popolazione affetta da Huntington (De Souza et al., 2010).

La revisione di De Souza e colleghi (2010) evidenzia che nonostante il BDI sia uno degli strumenti self-report più comunemente utilizzati nella valutazione della depressione nella Corea di Huntington, la sua precisione potrebbe essere ridotta dalla struttura interna del questionario, che presenta 8 item su 21 inerenti a sintomi somatici e richiede un'elevata abilità di comprensione da parte del paziente, a causa della lunghezza e complessità degli item (De Souza et al., 2010).

Gli autori sottolineano a questo proposito l'esigenza di validare questo strumento della popolazione affetta da Huntington (De Souza et al., 2010). Tuttavia, indipendentemente dai limiti del BDI, è raccomandata la somministrazione del BDI-II poiché fa riferimento ai criteri diagnostici del DSM-IV, più recenti rispetto a quelli del BDI-I (Mestre et al., 2016).

La revisione di Mestre e colleghi (2016) ha concluso che il BDI è "raccomandato" per lo screening della depressione e "suggerito" per la valutazione della severità della depressione *"in quanto i dati sono più completi e adeguati per lo screening e scarsi e incompleti in termini di affidabilità per la valutazione della gravità della depressione nella Corea di Huntington."* (Mestre et al. 2016).



La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983) è una scala sviluppata per la valutazione dell'ansia e della depressione nei pazienti ambulatoriali e/o ospedalizzati, compilabile dal paziente (self-report) (Mestre et al., 2016). Comprende due sottoscale: una che misura i livelli di ansia e una che misura i livelli di depressione. La sottoscala depressiva (HADS-D) è costituita da 7 affermazioni che il paziente deve quantificare da 0 (nessuna presenza del sintomo) a 4 (presenza grave del sintomo) inerenti al: riuscire a godere delle cose, ridere, essere allegri, rallentamento, interesse per l'aspetto esteriore, provare piacere, provare interesse per libri o per la televisione (Kendel et al., 2010). Le domande della sottoscala depressiva sono poste in questa modalità: *“Sei interessato alle cose come prima?”*, *“Ridi facilmente?”*, *“Ti senti allegro?”*, *“Ti senti generalmente ottimista riguardo al futuro?”* (Zigmond et al., 1983).

La HADS è stata validata in una vasta popolazione di adulti dai 16 ai 65 anni affetti da molteplici condizioni mediche (Zigmond et al., 1983), ma non è stata ancora validata ad oggi in una popolazione affetta da Huntington. Nel contesto della diagnosi di depressione nella Corea di Huntington, questa scala è stata criticata poichè enfatizza gli aspetti “emotivi” della depressione e trascura i sintomi cognitivi, fisici o somatici e dell'ideazione suicidaria (Mestre et al., 2016). Rickards e colleghi (2011) hanno evidenziato una sovra-rappresentazione degli item inerenti all'anedonia a scapito degli item inerenti al senso di colpa, all'ideazione suicidaria e alle altre variabili cognitive distintive della depressione (Rickards et al., 2011). Secondo gli autori, questa caratteristica *“potrebbe significare che, nel contesto della Corea di Huntington, l'HADS può essere confuso dall'apatia, un sintomo comune della patologia”* (Rickards et al., 2011), sospetto già smentito da alcuni studi condotti nel contesto del Morbo di Parkinson, ma non ancora verificato nella Corea di Huntington (Rickards et al., 2011). Un altro limite della sottoscala HADS-D nel contesto della diagnosi di depressione nella Corea di Huntington è stato segnalato da Dale e colleghi (2015), che sostengono che l'item relativo alla capacità di provare piacere e interesse durante la lettura di libri o davanti alla televisione *“potrebbe non essere un buon candidato per valutare la depressione tra i pazienti con Corea di Huntington”* (Dale et al., 2015), dato che queste attività quotidiane richiedono l'integrità dei movimenti oculari, essenziali per la lettura, e delle funzioni cognitive attentive, abilità compromesse dai sintomi motori e cognitivi della patologia (Dale et al., 2015).

Alcuni studi raccomandano una versione a 8 item per la Corea di Huntington, rispetto ai 14 item di base, egualmente distribuiti fra le sottoscale di ansia e depressione (Mestre et al., 2016).

Nella revisione di Mestre e colleghi (2016) l'HADS-D è “raccomandata” per lo screening della depressione e “suggerita” per la valutazione della severità della depressione *“poiché non esistono dati di affidabilità per la Corea di Huntington, non è possibile formulare una raccomandazione di livello superiore sul suo utilizzo per la gravità”* (Mestre et al., 2016).

Infine, fra le scale auto-somministrate più note troviamo la Depression Intensity Scale Circles (DISCs) (Turner-Stokes et al., 2005). Questa scala, composta da soli 6 item, è stata pensata per i pazienti con deficit cognitivi e/o comunicativi a seguito di eventi cerebrali e validata in questa popolazione di pazienti (Turner-Stokes et al., 2005). La DISCs è stata analizzata in un solo studio fino al 2016 per lo screening della depressione nella Corea di Huntington e ha riportato risultati accettabili, con una sensibilità di 0,92 e una specificità di 0,82 (Mestre et al., 2016). Il vantaggio della DISCs nella popolazione Huntington è costituito dalla relativa semplicità, che la rende adatta alla valutazione della depressione nei pazienti in stadio avanzato con deterioramento cognitivo, che potrebbero avere difficoltà nel completamento delle altre scale di valutazione convenzionali (come il BDI-II) (De Souza et al., 2010; Mestre et al., 2016).

La revisione di Mestre e colleghi (2016) conclude che il livello di raccomandazione è “suggerito” per lo screening della depressione, ma non “raccomandato”: *“poiché i dati disponibili sono scarsi e richiedono un'ulteriore valutazione e non sono disponibili altri dati clinimetrici nei pazienti con Corea di Huntington.”* (Mestre et al., 2016).

Nel complesso, l'uso delle scale auto-somministrate per la valutazione della depressione è poco raccomandato nella Corea di Huntington, a causa dei deficit cognitivi che possono compromettere l'insight in fase avanzata e talvolta anche prodromica e precoce (Mestre et al., 2016).

Uno studio di De Souza e colleghi (2010) ha comparato queste note scale auto-somministrabili di valutazione della depressione (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983), Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961) e la Depression Intensity Scale Circles (DISCs) (Turner-Stokes et al., 2005) per appurare quale fosse la più accurata nel rilevare la sintomatologia depressiva nel paziente affetto da Corea di Huntington (De Souza et al., 2010).

Per lo studio è stato reclutato un campione di 50 soggetti affetti da Corea di Huntington, e ciascun soggetto ha compilato le tre scale auto-somministrate. Le scale hanno rilevato diversamente la presenza di depressione nei 50 soggetti, presentando cut-off differenti: la sottoscala della depressione nella HADS (HADS-D) è risultata la più accurata nella discriminazione all'interno del campione Huntington di pazienti depressi e non depressi, con una sensibilità di 1,00 e una specificità di 0,82, e un cut-off ottimale di 13/14 nella popolazione generale e di 6/7 nella popolazione Huntington (metti tra parentesi i valori della AUC che trovi nel testo del paper).

La HADS ha una formulazione di media complessità di comprensione cognitiva, e nel complesso ha sovrastimato solo 4 casi in più di depressione rispetto a quelli reali. Anche la DISC, con un cut-off di 0,5, si è distinta per la facilità di somministrazione, per la quale è risultata la più indicata per pazienti con deficit cognitivi. Invece, con un cut-off ottimale di 13/14 nella popolazione generale e 11 nella popolazione Huntington, il BDI-II, questionario più utilizzato nella pratica clinica, ha mostrato

prestazioni peggiori: nella fattispecie, gli autori hanno concluso che, sebbene molto pratico, il BDI produce una sovrastima dei casi di depressione a causa della struttura dei propri item, 8 dei quali su 21 totali sono riferiti alla sintomatologia somatica (come il rallentamento psicomotorio), di norma riconducibile nella popolazione generale ad una genesi depressiva, ma fuorviante nel campione di pazienti affetti da Corea di Huntington, che presentano una sintomatologia somatica confondente dovuta a tratti intrinseci della malattia, indipendentemente dalla presenza di depressione (De Souza et al., 2010). Il BDI è una delle misure più comunemente utilizzate nella valutazione della depressione nei pazienti con Huntington ed è importante che sia validato e tarato in base a questa popolazione (De Souza et al., 2010). Nel complesso, tuttavia, secondo la revisione di De Souza e colleghi (2010) la misura più accurata per la rilevazione della depressione nei pazienti con Corea di Huntington si è rivelata la sottoscala depressiva della Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), per la relativa semplicità e comprensibilità media degli item e per il loro orientamento più cognitivo e meno somatico (De Souza et al., 2010).

In conclusione, per la valutazione della depressione nei pazienti con Corea di Huntington solo due scale sono state “raccomandate” a scopo di screening: la BDI e la HADS; ma nessuna ha ottenuto un grado di raccomandazione superiore a “suggerito” per la valutazione della severità della sintomatologia depressiva e per la valutazione della sua progressione nel tempo (Mestre et al., 2016). Questo dato riflette la mancanza di protocolli specificatamente validati sulla popolazione Huntington, la cui sintomatologia depressiva potrebbe essere riconducibile ad una neurobiologia differenziale rispetto al “disturbo depressivo maggiore” (Rickards et al., 2011).

Inoltre, è importante tenere in considerazione che l’uso delle scale auto-somministrate per la valutazione della depressione è poco raccomandato nella Corea di Huntington, a causa dei deficit cognitivi che possono compromettere l’insight in fase avanzata e talvolta anche in fase prodromica e precoce (Mestre et al., 2016).

I test sopracitati sono comunemente impiegati nella pratica clinico-diagnostica di valutazione della depressione nella Corea di Huntington, ma essendo validati su altre popolazioni non forniscono alcuna indicazione specifica o predittiva di malattia nei pazienti in fase pre-manifesta: è noto, infatti, che la depressione è un tratto prodromico della malattia che precede l’esordio dei sintomi motori anche di parecchi anni (Andhale et al., 2022). Sarebbe a questo proposito utile costruire degli strumenti che non si limitino alla sola individuazione della depressione, ma anche alla rilevazione di indicatori predittivi di malattia. Un esempio è costituito dal tentativo di un’iniziativa multinazionale e multidisciplinare di redigere il Functional Rating Scale Taskforce for pre-Huntington Disease (FuRST-pHD); uno strumento completo e valido dal punto di vista psicometrico capace di valutare i sintomi e le capacità funzionali dei portatori del gene espanso in fase prodromica e in fase precoce

che non soddisfano ancora i criteri per una diagnosi formale di Corea di Huntington (Vaccarino et al., 2011). I gruppi di lavoro, suddivisi per dominio di approfondimento, hanno collaborato al fine di redigere il FuRST-pHD identificando i contenuti delle domande da porre durante l'intervista a partire dalle parole più frequentemente usate dai pazienti e dai caregivers, e i domini erano: depressione, ansia e apatia.

I sintomi indagati all'interno del dominio "depressione" erano: tristezza, assenza di speranza, senso di colpa, capacità di rallegrare l'umore (Vaccarino et al., 2011). Non tutti i sintomi dei domini presentano differenze statisticamente significative tra la fase pre-manifesta e la fase precoce post-diagnostica, ma si ritiene che alcuni siano più rilevanti di altri nel predire la patologia (Vaccarino et al., 2011).

### *3.1.2 Scale di valutazione del rischio suicidario*

Sebbene l'ideazione e il comportamento suicidario siano stati descritti fin dagli albori da George Huntington come tratti distintivi della Corea di Huntington (Galts et al., 2019), non esiste ad oggi un protocollo standardizzato per la valutazione del rischio suicidario e un consenso univoco su come procedere una volta identificato un paziente ad alto rischio (Wesson et al., 2018). Ad ogni modo, la valutazione del rischio suicidario può avvenire durante il colloquio con il clinico (neurologo, o in équipe con uno psicologo) o tramite la compilazione di un questionario auto-somministrato (Wesson et al., 2018). Durante la valutazione è di primaria importanza tener conto del fenomeno di discrepanza fra quanto dichiarato dal paziente al clinico e quanto dichiarato dallo stesso nei questionari auto-compilati: si è infatti osservata una prevalenza di ideazione suicidaria del 19,76% nei questionari auto-compilati contro l'11% rilevato dal clinico di persona (Wesson et al., 2018). Inoltre, nonostante i pazienti affetti da Corea di Huntington siano già predisposti all'elevato rischio suicidario, questo si cumula con un ulteriore fattore di rischio, già delineato in diverse linee guida come quelle rilasciate dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC), che è la diagnosi di malattia fisica cronica o infermità cronica (Zaleski et al., 2018).

Per quanto concerne la valutazione formale del rischio suicidario nella Corea di Huntington in molteplici studi due questionari sono i più spesso utilizzati: Il Problem Behaviors Assessment - short (PBA - s 16) (Callaghan et al., 2015) e la La Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS) (Posner et al., 2011) (Wesson et al., 2018).

Il Problem Behaviors Assessment - short (PBA - s 16), somministrato dal clinico formato appositamente e redatto specificatamente per i pazienti con Corea di Huntington, è un'intervista semi-strutturata che coinvolge sia il paziente che il caregiver e indaga tramite 11 item alcune aree della

sfera psichiatrica: “*depressione, ideazione suicidaria, ansia, irritabilità, rabbia/aggressività, apatia, pensiero perseverante, comportamenti ossessivo-compulsivi, deliri, allucinazioni e disorientamento*” (Wesson et al., 2018). Sia per le aree indagate che per le dimensioni valutative il PBA - s 16 valuta i sintomi sopracitati secondo le dimensioni di severità (0 “assente” - 4 “severo”) e frequenza (0 “mai” - 4 “quasi ogni giorno/ogni giorno”) (Wesson et al., 2018).

Il PBA è stato utilizzato in alcuni studi su pazienti con Corea di Huntington pre-manifesta e manifesta in fase precoce per la valutazione comportamentale globale (Mestre et al., 2016).

Un limite del PBA è che non valuta specificatamente l’ideazione suicidaria, che consiste in uno solo degli item della scala, la quale valuta molteplici domini come molte delle altre scale precedentemente introdotte per la valutazione della depressione. A questo proposito la letteratura non è chiara, poiché la revisione di Wesson e colleghi (2018) lo menziona fra gli strumenti più utilizzati per la valutazione dell’ideazione e del rischio suicidario nella Corea di Huntington, mentre la revisione di Mestre e colleghi (2016) ha concluso che il grado di raccomandazione del PBA è “suggerito”: “*per lo screening di sintomi comportamentali compresi i domini depressione/affettività, apatia e irritabilità e la gravità complessiva dei sintomi comportamentali nella Corea di Huntington.*” senza accennare ad un possibile utilizzo per la valutazione del comportamento suicidario nello specifico, concludendo inoltre che: “*il PBA-s necessita di una valutazione clinimetrica più completa.*” (Mestre et al., 2016).

Un’altra scala nota è la Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS) (Posner et al., 2011), che quantifica lo spettro di pensieri e comportamenti suicidari ed è in grado di delinearne una progressione nel tempo (Wesson et al., 2018; Zaleski et al., 2018), tradotta e disponibile in italiano. La scala è suddivisa in 4 sottoscale che indagano 4 costrutti quantificabili per gravità in scala Likert a 5 punti: 1) Severità dell’ideazione: 1= desiderio di esser morto, 2 = pensieri suicidari attivi ma non specifici (non ben delineati o programmati) 3= pensieri suicidari con metodo (il paziente presenta ideazione suicidaria con eventuale metodo di attuazione), 4= intento suicidario e 5= intento suicidario con piano.; 2) Intensità dell’ideazione suicidaria: frequenza e durata (quanto spesso pensi al suicidio e per quanto?), controllo del paziente sui pensieri, deterrenti (cosa dissuade dal metterlo in pratica) e motivo dell’ideazione suicidaria; 3) Comportamento suicidario che quantifica: tentativi effettivi, non portati a termine e/o interrotti, premeditazione o comportamento preparatorio, e comportamento autolesionistico non suicidario, 4) Letalità, che valuta la letalità dei tentativi effettivi: a 6 punti di gravità (Posner et al., 2011).

La sottoscala “severità” presenta una forte correlazione con gli item inerenti al comportamento e ideazione suicidaria del Beck Depression Inventory (BDI) e del Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), utilizzabili anch’essi per la valutazione del rischio suicidario (Posner et al., 2011).

La CSSRS è stata ampiamente utilizzata per valutare l'ideazione suicidaria negli studi sulla Corea di Huntington, ma: *“richiede un test clinico sull'HD per essere considerata appropriata nel contesto degli studi sulla Corea di Huntington.”* (Mestre et al., 2016).

In conclusione, non esistono scale che valutino l'ideazione e il rischio suicidario come *“dominio singolo”* che hanno soddisfatto i criteri per una raccomandazione di grado *“suggerito”* o *“raccomandato”* nel contesto della Corea di Huntington (Mestre et al., 2016).

Inoltre, sebbene le scale UHDRS e PBAs, validate sulla popolazione Huntington, contengano singoli item di valutazione del comportamento suicidario, *“non sono stati specificatamente validati per questo gruppo di comportamenti”* (Mestre et al., 2016) e fanno comunque riferimento ad una valutazione comportamentale globale del paziente (Mestre et al., 2016).

Nelle revisioni di Mestre e colleghi (2016) e Wesson e colleghi (2018), che analizzavano le scale di valutazione di depressione e rischio suicidario nel contesto della Corea di Huntington, non sono state menzionate alcune misure incluse nella rassegna Clinical Practice Guideline Suicide Risk Assessment del 2018 (Zaleski et al., 2018), che ha raccolto e analizzato un'ampia varietà di scale per la valutazione del rischio suicidario nel contesto ospedaliero e d'emergenza. Le scale analizzate sono: Ask Suicide-Screening Questions (ASQ) (Horowitz et al., 2012), Manchester Self-Harm Rule (MSHR) (Stegg et al., 2018), The Patient Safety Screener (PSS) (Boudreaux et al., 2017), Beck Scale for Suicide Ideation (BSSI) (Beck et al., 1979), Suicide Affect-Behavior-Cognition Scale (SABCS) (Harris et al., 2015) e The ReACT Self-Harm Rule (Stegg et al., 2012) (Zaleski et al., 2018). Nonostante queste scale siano state validate su popolazioni differenti, sono comunque indicate per la valutazione del rischio suicidario in ambito di ricovero ospedaliero e d'emergenza e potrebbero essere uno spunto di ricerca futura nel contesto della Corea di Huntington.

### ***3.2 Trattamento dei disturbi dell'umore e del rischio suicidario nella Corea di Huntington***

Il trattamento dei disturbi dell'umore e la prevenzione del rischio suicidario nella Corea di Huntington sono poco delineati e ad oggi fortemente improntati sulla farmacoterapia.

Generalmente, il trattamento farmacologico della depressione nella Corea di Huntington ricalca le linee guida riferite alla popolazione generale per il trattamento del disturbo depressivo maggiore: il trattamento farmacologico attualmente di prima linea è rappresentato dagli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) che sono abbondantemente impiegati, sebbene con poca letteratura specifica sugli esiti in questa popolazione specifica (Van Duijn et al., 2017).

In pazienti con lievi o assenti deficit cognitivi, in casi di depressione lieve è auspicabile ricorrere a semplici misure di supporto come consulenze, psicoeducazione e percorsi psicoterapici: solo nel caso in cui il paziente non ne beneficiasse si dovrebbe procedere con la prescrizione farmacologica di un antidepressivo, per casi di depressione da moderata a severa (Van Duijn et al., 2017). In alternativa ad un SSRI è possibile anche somministrare un SNRI (Inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina), sebbene l'efficacia di questi ultimi su questa popolazione non sia stata testata (Van Duijn et al., 2017).

Gli antidepressivi serotoninergici rappresentano il trattamento farmacologico antidepressivo di prima scelta, e, solo a fronte di un insufficiente effetto benefico, si dovrebbe procedere con la somministrazione di seconda linea di un antidepressivo triciclico (TCA), limitatamente utilizzati in questa popolazione a causa del loro impatto negativo sull'equilibrio del paziente e sul deterioramento cognitivo (Van Duijn et al., 2017). In casi di depressione associata a sintomi psicotici è bene preferire la somministrazione di antipsicotici atipici al fine di evitare gli effetti extrapiramidali sull'equilibrio e sulla sintomatologia motoria causati invece dagli antipsicotici tipici (Van Duijn et al., 2017).

La triade sintomatologica motoria, cognitiva e psichiatrica tipica della patogenesi della malattia genera delle limitazioni sul trattamento farmacologico ottimale da adottare poiché il trattamento singolare di ciascuno di questi domini sintomatologici causa un peggioramento nell'altro, è infatti importante tenerlo in considerazione ed effettuare un bilancio dei costi e dei benefici con frequenti aggiustamenti dei dosaggi di terapia e colloqui col paziente (Van Duijn et al., 2017).

Per il trattamento dei problemi del sonno l'approccio terapeutico deve tenere in considerazione alcuni accorgimenti: la somministrazione di sedativo-ipnotici come le benzodiazepine, oltre che indurre dipendenza, può peggiorare la sintomatologia motoria e compromettere l'equilibrio, per cui sarebbe preferibile educare il paziente alle norme dell'igiene del sonno, tra le quali l'evitamento di sonnellini pomeridiani, andare a letto sempre alla stessa ora e praticare esercizio fisico (Van Duijn et al., 2017).

Una buona alternativa che concilia il trattamento dei disturbi depressivi e del sonno è rappresentata ad ogni modo dalla mirtazapina (Van Duijn et al., 2017).

Un inedito e interessante spunto terapeutico è rappresentato dal BDNF: è infatti noto da alcuni studi che la stimolazione dei muscoli scheletrici tramite esercizio fisico genera il rilascio di alcune proteine di membrana capaci di oltrepassare la barriera ematoencefalica e promuovere l'espressione del BDNF (Colucci-D'Amato et al., 2020), che a propria volta svolge funzioni neuroprotettive e di neuroplasticità (Van Duijn et al., 2017). Come riportato precedentemente, la carenza di BDNF è stata individuata e descritta come uno dei principali meccanismi patogenetici coinvolti nella degenerazione nella Corea di Huntington e nella patogenesi generica dei disturbi depressivi che a loro volta la caratterizzano: praticare esercizio fisico per un paziente affetto da Corea di Huntington sarebbe sicuramente una sfida, data la sintomatologia motoria, ma rappresenterebbe una preziosa fonte di beneficio sia nei confronti della degenerazione che della sintomatologia depressiva (Colucci-D'Amato et al., 2020).

Infine, in caso di pazienti depressi affetti da Corea di Huntington resistenti a tutte le terapie sopracitate, dall'umore profondamente deflesso e catatonici è riservata la terapia elettroconvulsivante (ECT), sebbene gli esiti a lungo termine siano incerti (Van Duijn et al., 2017).

Sebbene il trattamento farmacologico possa essere di grande aiuto nella gestione della sintomatologia indotta dalla Corea di Huntington, si rende necessaria la collaborazione con un'equipe multidisciplinare, e la definizione di percorsi psicoterapici ed educativi al fine di garantire qualità della vita al caregiver e al paziente nel decorso di malattia e guidarli nella gestione ottimale delle manifestazioni comportamentali. Riportiamo infatti la definizione di *qualità della vita* (QoL) rilasciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1995: “*La percezione di un individuo della propria posizione nella vita, nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vive e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni*” (OMS, 2012).

Questa definizione di qualità della vita è di “*ampio respiro*” (Aubeeluck et al., 2011) poichè la intravede come una forma di percezione soggettiva dell'individuo della propria posizione contestuale e soddisfazione ad essa relativa, e non come l'esclusiva presenza o assenza di disabilità o fattori di benessere oggettivamente quantificabili. Questa prospettiva pone in rilievo il vissuto soggettivo dell'individuo e non le proprie condizioni oggettive, *come* il soggetto si percepisce in modo complesso e non *cosa* possiede o ricopre. Si rivela dunque essenziale, indipendentemente dalla gravità della diagnosi, contemplare in ambito psicologico la gestione della percezione di *come* il paziente vive quotidianamente la propria malattia, al fine di fornire degli strumenti comportamentali al paziente e a chi lo circonda per una gestione più ottimale delle sfide che il decorso di malattia pone. Un intervento di supporto sarebbe auspicabile specialmente nell'ambito delle interazioni familiari, che potrebbero deteriorarsi a causa del carico assistenziale e dei sintomi psichiatrici del paziente



affetto da Corea di Huntington tra i quali: irritabilità, apatia e depressione (Snowden, 2017; Simpson et al., 2016).

Nonostante la letteratura in merito sia molto scarsa, procederemo con l'illustrare i principali trattamenti psicoterapici e di supporto per la depressione nella Corea di Huntington che la ricerca ha analizzato finora. La prima è rappresentata dalla Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT): una corrente psicoterapica orientata al pragmatismo che intravede emozioni e comportamenti come conseguenza delle modalità di interpretazione cognitiva alle quali fa riferimento. Il paziente viene guidato dal terapeuta a ristrutturare cognitivamente le proprie credenze al fine di interpretare eventi e sperimentare emozioni e comportamenti in modo più funzionale (Ellis, 1962).

Questa corrente colloca la genesi della depressione nel sistema disfunzionale di credenze che portano il paziente a orientarsi e interpretare selettivamente aspetti negativi del proprio vissuto che riconfermano la propria condizione (Ellis, 1962). Nella popolazione Huntington si è rivelata parzialmente efficace nel migliorare il tono dell'umore in studi dotati di piccoli campioni (Zarotti et al., 2020), ma sono necessari ulteriori approfondimenti per la sua applicazione nel contesto di questa patologia (Ghielen et al., 2019). Inoltre, sebbene questo approccio sia di notevole aiuto nell'apprendimento di strategie di gestione ottimali dei pensieri depressivi, un limite è costituito dal fatto che non si possono ignorare le differenti condizioni di partenza che distinguono la popolazione generale da quella affetta da Corea di Huntington. La salda teoria della mente a cui fa riferimento la CBT è fondata sulla presa di consapevolezza e responsabilizzazione del paziente affetto da depressione dei propri pensieri e di come gestirli; questa teoria non si può però generalizzare a tutti i soggetti, come quelli affetti da malattie neurodegenerative tra cui la Corea di Huntington, nella quale la depressione è un tratto costitutivo di natura patogenetica e predisposizionale e non si tratta esclusivamente di un bias di natura interpretativa. Inoltre, i soggetti appartenenti a queste popolazioni cliniche si trovano a dover fronteggiare, diversamente dalla popolazione generale, la prospettiva delle vicissitudini a cui l'ingravescente decorso di malattia condurrà.

Un altro importante obiettivo psicoterapico è costituito dalle modalità di coping: per "coping" s'intende la gamma di strategie e risorse che un individuo mobilita e di cui dispone nell'affrontare le richieste stressanti dell'ambiente (Taylor et al., 2007). Alcune delle dimensioni costitutive di questa risorsa sono l'ottimismo, la padronanza di sé e il supporto sociale (Taylor et al., 2007): evitamento e negazione del proprio problema sono state delineate come strategie di coping disfunzionali presenti nella popolazione affetta da Huntington, con conseguente isolamento psicosociale (Zarotti et al., 2020).

L'isolamento psicosociale nelle malattie neurodegenerative è un fenomeno ampiamente descritto in letteratura e incorre come conseguenza sia della perdita di autonomia del paziente, che del

deterioramento dei rapporti con i cari a causa dei sintomi neuropsicologici e psichiatrici patognomonicamente come l'irritabilità, l'aggressività, la depressione, l'apatia, la carenza di empatia e la ridotta cognizione sociale (Snowden, 2017). L'isolamento può essere anche accentuato dalle scarse prospettive future dovute alla malattia, che possono condurre l'individuo a non investire più sui rapporti e sul futuro e a ritirarsi in solitudine. In uno studio, l'unico presente, la CBT in pazienti affetti da Corea di Huntington ha avuto un effetto significativo su alcune componenti delle strategie di coping riorientando i pazienti verso la ricerca del supporto sociale e l'adozione di un comportamento più proattivo (Zarotti et al., 2020).

Un'altra terapia proposta è la Remotivation Therapy (RmT) (Sullivan, 2001): questa terapia è stata utilizzata con successo in altre condizioni neurologiche e sebbene non sussista un consenso oggettivo sulla sua efficacia applicativa nella Corea di Huntington, è stata comunque incorporata in un programma di trattamento integrato di pazienti affetti e degenti presso il Middlesex Hospital di Waltham, con qualche caso singolo di successo descritto successivamente (Sullivan, 2001).

L'assunto alla base della terapia "rimotivazionale" è il miglioramento della qualità della vita attraverso la stimolazione di una maggiore consapevolezza di sé tramite il coinvolgimento dell'individuo in attività di gruppo e di confronto che possano ripristinare un senso di autostima e dignità; ed è stata sviluppata per la prima volta da Dorothy Hoskins Smith negli anni '50 (Sullivan, 2001). Le sessioni di gruppo sono composte da 6 a 8 persone e sono condotte settimanalmente strutturandole volta per volta attorno ad un'attività o tema, sono inoltre guidate da un terapeuta esperto della rimotivazione qualificato (Sullivan, 2001). Quest'ultimo si assicura che all'interno di ciascuna sessione venga seguito il protocollo delle 5 fasi costitutive della tecnica RmT. Il primo momento è costituito dal "*Clima di accettazione*": il terapeuta che conduce il gruppo saluta ciascun partecipante per nome e commenta la realtà che ha dinanzi per favorire l'orientamento dei partecipanti ad essa, questa prima fase dev'essere condotta con pazienza al fine di creare un ambiente amichevole, accogliente e d'accettazione in cui ciascuno si possa sentire legittimato e a proprio agio. Il secondo momento è denominato "*Il ponte verso la realtà*": il terapeuta introduce l'argomento del giorno stimolando e richiedendo commenti e racconti di esperienze inerenti all'argomento da parte dei partecipanti, al fine di creare uno scenario di condivisione comune e stimolare l'immaginazione e a riflessione. Il terzo momento è costituito dal "*Condividere e argomentare il mondo in cui viviamo*": in questa fase l'argomento è trattato da una prospettiva oggettiva e si invitano i partecipanti a descrivere a livello empirico e sensoriale il fenomeno trattato nel mondo che vivono, mantenendo una prospettiva di condivisione della conoscenza sull'argomento.

Il quarto momento è costituito da "*Un apprezzamento di come il mondo funziona*": il terapeuta sposta il focus dall'oggettivo al soggettivo e i partecipanti sono invitati a dispensare opinioni e racconti

inerenti all'argomento, grazie all'abilità del terapeuta ogni storia verrà adeguatamente commentata e trattata in modo non giudicante e infine introdurrà delle domande che riorientano al contesto attuale di ciascuno. Il quinto momento è costituito dal "*Clima di apprezzamento*": a ciascun partecipante viene sottolineato il prezioso valore del proprio contributo alla discussione e viene effettuato un breve riepilogo della sessione ad opera del terapeuta, che incoraggia tra l'altro a suggerire argomenti da trattare nelle sessioni successive. Il protocollo proposto al Middlesex Hospital prevedeva ben 12 sessioni settimanali, ciascuna da 30-60 minuti, e i miglioramenti rilevati si sono prevalentemente manifestati nella capacità dei pazienti di interfacciarsi con i membri della famiglia e gli amici, riducendo il senso di isolamento. Alcuni pazienti sono stati tuttavia ritenuti non idonei a causa del grado di deterioramento cognitivo e di aggressività. (Sullivan, 2001).

Il resoconto di Sullivan (2001) descrive alcuni casi singoli di trattamento di successo nei quali, a fronte di capacità verbali e motorie sufficientemente preservate e problemi di natura emozionale in alcuni pazienti con Corea di Huntington, a seguito del protocollo si sono dimostrate più tolleranti verso la frustrazione e più abili nelle competenze di natura sociale e comunicativa, acconsentendo così l'instaurarsi relazioni significative. I pazienti sono così passati da uno stato di isolamento psicosociale ad uno di senso di appartenenza verso i membri del gruppo e dell'equipe (Sullivan, 2001). Di seguito una testimonianza riportata: "*F era una donna single di 26 anni con esordio precoce di HD, era nella struttura da 8 settimane. Ambulava autonomamente e parlava verbalmente. Tuttavia, presentava svariati problemi cognitivi ed emotivi, che includevano impulsività, scarso giudizio, scarso controllo emotivo, depressione, bassa tolleranza alla frustrazione e ansia. Aveva una storia precedente di diversi tentativi di suicidio. Nel gruppo era così preoccupata per le proprie questioni che le anteponeva su quelle altrui e raramente dava agli altri l'opportunità di parlare per primi, e quando sollecitata a permettere anche agli altri di parlare usciva spesso dalla stanza. Gli obiettivi di rimotivazione includevano un aumento della durata dell'attenzione, della tolleranza alla frustrazione e delle abilità sociali: all'ottava sessione ha ottenuto un punteggio quasi perfetto (31 su 32) (dell'NRTO progress tool o National Remotivation Therapy Organization progress tool) ed è riuscita a partecipare all'intera sessione, a concentrarsi sull'argomento e ad interagire in modo più completo con altri membri. Ha condiviso molte delle sue perdite personali dovute non solo alla propria malattia, ma anche a quella di sua madre. In sintesi, la signora F, precedentemente isolata socialmente a causa dei problemi comportamentali, è stata in grado di sviluppare abilità sociali (la capacità di ascoltare e concentrarsi) e la volontà di condividere fisicamente, mentalmente ed emotivamente.*

*Dopo aver cominciato a farlo ha provato un senso di appartenenza che a sua volta le ha permesso di instaurare rapporti di fiducia con altri pazienti e con il personale.*" (Sullivan, 2001).

Non esistono tuttavia ad oggi percorsi psicoterapici standardizzati o specificatamente messi a punto per il trattamento della depressione e del rischio suicidario nella Corea di Huntington (Zarotti et al., 2020). Un ulteriore ostacolo alla definizione di un trattamento psicoterapico per la Corea di Huntington è la graduale difficoltà crescente di erogazione degli interventi in fase avanzata di malattia a causa della progressiva perdita di autoconsapevolezza ad opera del deterioramento cognitivo, e motivo per il quale il grado di consapevolezza del paziente va valutato preventivamente (Zarotti et al., 2020).

Per quanto riguarda invece la prevenzione e il trattamento del rischio suicidario, esistono ancor meno dati in letteratura, ma alcune revisioni raccomandano l'importanza di sottoporre regolarmente i pazienti affetti a screening che valutino l'ideazione e il comportamento suicidario (Van Duijn et al 2017). Essendo i pensieri suicidi frequenti in questa popolazione uno studio qualitativo ha analizzato alcune strategie gestionali che sono state giudicate "di sollievo" da parte dei pazienti con Corea di Huntington. In primo luogo, parlare apertamente di suicidio: molti pazienti coinvolti hanno dichiarato di sentirsi meglio nel parlare apertamente dei pensieri riguardanti la propria morte con una persona fidata (partner o amico) o ad un professionista sanitario come un medico, infermiere o psicologo; alcuni hanno comunque sottolineato l'esigenza di parlarne preferibilmente con una figura esterna alla famiglia per timore di ferire o angosciare i propri cari. L'affermazione di uno dei partecipanti invita alla riflessione: *"Qualcuno che pensa alla morte ha già difficoltà ad esprimerlo e prova sentimenti di autodisapprovazione a causa di questo pensiero [ . . . ] Ma la mia esperienza è che aiuta davvero quando alla fine parli di tutto, con tutti i tuoi dolori e la tua miseria. Questo dà sempre sollievo"*. (Hubers et al., 2016). La diffusa concezione della vita come sacra genera senso di disapprovazione in coloro che desiderano la morte, ma la testimonianza sottolinea la sensazione di sollievo dovuta alla condivisione dei propri pensieri e di come ci si sente ad un interlocutore non giudicante, e di come questa diminuisce la portata dell'ideazione suicidaria grazie al senso di validazione generato.

Inoltre, si è riscontrato nella maggior parte dei pazienti un effetto controproducente del sottolineare necessariamente gli aspetti positivi di uno scenario negativo, suggerendo la profonda necessità di comprensione e di ascolto completo dei pazienti (Hubers et al., 2016). In secondo luogo, è risultata essenziale l'autogestione, cioè l'apprendimento di modalità di risposta ai pensieri suicidi come parlare con qualcuno o fare un'attività per distrarsi. Più nello specifico i pazienti hanno dichiarato che quando sperimentavano pensieri suicidi si è rivelato utile parlare apertamente dei propri pensieri di morte, specialmente dividerli con persone con la stessa esperienza, al fine di avere supporto e lenire così il senso di inadeguatezza e isolamento derivanti dalla propria condizione.

Molti pazienti hanno criticato le modalità con le quali i propri familiari li ascoltavano, poiché spesso evitanti, minimizzanti o addirittura refrattari a parlarne, motivo per il quale è stato consigliato di

delineare fin dall'inizio una o più figure che potessero ascoltare liberamente il paziente e/o amici che lo portassero a fare una passeggiata per svagarsi (Hubers et al., 2016).

Una terza strategia giudicata utile è rappresentata dall'assunzione di farmaci: quasi tutti i partecipanti hanno dichiarato che l'assunzione di antidepressivi migliorava notevolmente i pensieri suicidi e il tono umorale. Infine, i pazienti hanno espresso il bisogno di discutere dei desideri di fine vita: alcuni pazienti hanno dichiarato di provare sollievo nel progettare anticipatamente ed eseguire un'eventuale eutanasia al momento di aggravamento della patologia, e l'espressione di questo desiderio ha migliorato il vissuto corrente del paziente (Hubers et al., 2016).

Il presente studio ha inoltre descritto quali fossero le migliori modalità d'interazione con cui rapportarsi al paziente che esprime i propri pensieri di morte. Fra le modalità di interazione che hanno incentivato i pazienti a parlare apertamente delle proprie idee suicidarie lo studio riporta: ascoltare i pensieri, mostrarsi empatici, comprendere e porre domande, abbracciare il paziente, concedere il tempo di vedere anche gli aspetti positivi (Hubers et al., 2016); mentre fra le modalità che hanno disincentivato il paziente a parlarne apertamente vengono registrate: evitare l'argomento o negarlo, prendere le distanze, dispensare consigli troppo pratici o inattuabili (o poco empatici).

Fra le caratteristiche dell'interlocutore che facilitano il paziente ad aprirsi e sfogarsi sono state indicate: l'estraneità della persona, la disponibilità all'ascolto 24 ore su 24 tutti i giorni settimanali e la possibilità di non dare troppe spiegazioni. Mentre fra le caratteristiche che ostacolano il paziente nel parlare delle proprie idee suicidarie sono state indicate: l'eccessivo grado di vicinanza ad una persona a cui potresti fare del male parlando di questi pensieri.

Per concludere, le circostanze "facilitanti" dichiarate sono state: il prendere appuntamenti regolari (con un professionista), un contesto adatto in cui parlare (per esempio un luogo all'aperto), visitare qualcuno con cui parlare. Mentre fra le tipologie di circostanze che hanno disincentivato il paziente a parlare dei propri pensieri troviamo: i costi eccessivi e il tempo eccessivamente limitato di seduta o visita (Hubers et al., 2016).



## 4. DISCUSSIONE

Il presente lavoro di tesi si è incentrato sull'argomentazione della depressione e del rischio suicidario, e della loro valutazione e gestione nel contesto della Corea di Huntington.

La depressione nel paziente affetto da Corea di Huntington può manifestarsi in fase prodromica e precedere l'esordio dei sintomi motori di 8-4 anni, inoltre, rispetto a quanto documentato per il Disturbo Depressivo Maggiore, la depressione in questa popolazione presenta alcune caratteristiche distintive, come l'assenza di differenze nella distribuzione della sintomatologia depressiva fra sessi, l'esordio tardivo e il decorso fluttuante.

A questo proposito, sebbene l'atipicità di alcuni aspetti potrebbe suggerire una potenziale neurobiologia differenziale fra le due tipologie di depressione, la gestione clinica della depressione nella Corea di Huntington ricalca attualmente le pratiche valutative e terapeutiche previste per la depressione maggiore nella popolazione generale (Gubert et al., 2020).

Le scale di valutazione più utilizzate per la valutazione della depressione nella Corea di Huntington sono risultate: la Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960), la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979), il Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983) e la Depression Inventory Scale Circles (DISCs) (Turner-Stokes et al., 2005). Fra queste, l'unica scala validata su una popolazione di pazienti affetti da Huntington è la UHDRS. Questa scala presenta tuttavia alcuni limiti, poiché non comprende un dominio di valutazione specifica della depressione, ma solo alcuni item ad essa inerenti all'interno di una sottoscala di valutazione comportamentale globale.

In una recente revisione solo il BDI e la HADS hanno ottenuto un grado di raccomandazione superiore per lo screening della depressione nella Corea di Huntington, ma nessuna scala ha ottenuto un grado di raccomandazione superiore per la valutazione della severità della depressione in questo contesto (Mestre et al., 2016).

Per quanto concerne il trattamento della depressione nella Corea di Huntington, ad oggi è fortemente improntato sulla farmacoterapia e fa anch'esso riferimento ai protocolli terapeutici raccomandati nella popolazione generale per il disturbo depressivo maggiore.

L'ideazione suicidaria e l'aumentato rischio suicidario sono un tratto distintivo e descritto fin dagli albori della scoperta della patologia, anche in relazione a quanto osservato nelle altre patologie neurodegenerative. Le scale di valutazione più utilizzate per valutare la presenza di ideazione suicidaria nel paziente affetto da Corea di Huntington sono risultate: Il Problem Behaviors

Assessment - short (PBA - s 16) (Callaghan et al., 2015) e la Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS) (Posner et al., 2011).

Il PBA è stato validato su una popolazione affetta da Huntington, ma, similmente alla UDHR, che contiene anch'essa un item inerente ai pensieri suicidi, è una scala comportamentale che valuta globalmente la sfera delle manifestazioni psichiatriche. Nessuna scala ha, in ogni caso, ottenuto un grado di raccomandazione "suggerito" o "raccomandato" nella valutazione dell'ideazione suicidaria nei pazienti affetti da Corea di Huntington (Mestre et al., 2016).

L'analisi della letteratura inerente alla valutazione e gestione della depressione e dell'ideazione suicidaria nel paziente affetto da Corea di Huntington ha individuato alcune lacune nelle modalità valutative e gestionali in questa popolazione, e ha fornito alcuni spunti di riflessione sui quali potrebbero orientarsi le ricerche e gli interventi.

In primo luogo, la sintomatologia depressiva osservata nella Corea di Huntington potrebbe non corrispondere al costrutto di depressione formale descritto dai sistemi di classificazione internazionali come il DSM-5, che rappresentano il gold standard di riferimento delle diagnosi psichiatriche. Sarebbe pertanto utile formulare delle linee guida che consentano la rilevazione della depressione in questa popolazione specifica. A questo proposito, le scale di valutazione utilizzate per la valutazione della depressione nella Corea di Huntington fanno anch'esse riferimento ai costrutti di depressione proposti dai sistemi di classificazione internazionali, pertanto contengono item "somatici" come quelli riferiti al rallentamento psicomotorio o inerenti all'apatia.

L'apatia e il rallentamento psicomotorio costituiscono due criteri diagnostici indicativi della depressione nella popolazione generale, ma nel contesto della Corea di Huntington rappresentano due sintomi distinti dalla depressione su un piano categoriale, e osservabili nel decorso della patologia indipendentemente dalla presenza di umore deflesso. La presenza di item "somatici" nelle scale di valutazione della depressione potrebbe ridurre l'accuratezza delle scale nella rilevazione della depressione nei pazienti affetti da Corea di Huntington, come osservato nella revisione del 2018 di De Souza e colleghi (De Souza et al., 2018), i quali hanno evidenziato, comparando le prestazioni di diverse scale di valutazione della depressione in un gruppo di pazienti affetti da Corea di Huntington, una sovrastima dei casi di depressione da parte del BDI a causa della presenza di item somatici. A questo proposito, sarebbe utile validare le scale di valutazione della depressione sulla popolazione affetta da Huntington.

Nel processo di validazione delle scale, queste si dovrebbero riformulare tenendo in considerazione le esigenze e le caratteristiche di questa popolazione, per esempio orientando il contenuto degli item su aspetti della cognizione depressiva (che si sono dimostrati i più significativi nel discriminare i pazienti depressi in questa popolazione) ed evitando gli item relativi alla sintomatologia somatica.



Una seconda caratteristica da considerare è il grado di consapevolezza del paziente (o insight), che potrebbe essere compromesso fin dalle fasi prodromiche e si riduce progressivamente in relazione al grado di deterioramento cognitivo, lungo il decorso di malattia. Lo scarso insight potrebbe influenzare o compromettere l'attendibilità di quanto rilevato dalle scale di valutazione della depressione e dell'ideazione suicidaria. A tal riguardo, sarebbe utile che venissero indicate le modalità di somministrazione delle scale di valutazione in questa popolazione, per esempio specificando quando è adeguato somministrarle (in fase pre-manifesta, o precoce, o tardiva, tenendo in considerazione il grado di deterioramento cognitivo che ostacola l'insight e le capacità di comprensione) e se l'intervento del caregiver possa dimostrarsi utile nella valutazione del paziente.

In presenza di un paziente con scarso insight, sarebbe opportuno poter somministrare le scale di valutazione al caregiver, e pertanto sarebbe utile costruire delle scale o delle versioni alternative degli strumenti valutativi compilabili dai caregivers.

Nel complesso, si evidenzia una grossa lacuna nello sviluppo di protocolli formali di valutazione della depressione e del rischio suicidario per la Corea di Huntington, specialmente per la valutazione del rischio suicidario.

Infine, sarebbe auspicabile formulare un protocollo di screening della depressione e dell'ideazione suicidaria a cadenza regolare, che possa rilevare e prevenire il comportamento suicidario in questi pazienti, e definire dei corrispettivi protocolli di supporto psicologico per questa popolazione.

Da un punto di vista gestionale, infatti, risulta di primaria importanza l'individuazione della figura di uno psicoterapeuta di riferimento, al quale inviare il paziente in caso di rilevazione di depressione e/o ideazione suicidaria da parte del clinico, laddove per "clinico" s'intende ciascun professionista che si relaziona al paziente e alla sua famiglia per la cura di uno o più aspetti della malattia, all'interno di un'equipe multidisciplinare.

La figura dello psicoterapeuta dovrebbe essere individuata per accompagnare il paziente fin dalla diagnosi e lungo il decorso di malattia, ed essere garantita anche a chi lo circonda, come i familiari conviventi e/o i caregivers. A questo proposito, infatti, i caregivers non sono solo un prezioso strumento di comprensione dello stato del paziente, ma anch'essi protagonisti "collaterali" della malattia del caro, e devono avere la possibilità di rivolgersi a un professionista di supporto.

Un prezioso e fondamentale strumento in ambito gestionale è la psicoeducazione, che dovrebbe essere rivolta fin dall'inizio sia al paziente che ai familiari, per istruirli circa le possibili manifestazioni comportamentali (come l'irritabilità e l'apatia) della malattia, circa i periodi di maggior criticità suicidaria emersi dalla letteratura e circa le modalità d'interazione più ottimali da adottare fra i membri della famiglia.

La psicoeducazione dovrebbe essere finalizzata, inoltre, a istruire il caregiver e i familiari al riconoscimento di alcuni indicatori che suggeriscono la presenza di depressione e/o ideazione suicidaria nel paziente, per un intervento tempestivo, e a suggerire delle modalità di risposta accoglienti e non giudicanti qualora il paziente esprimesse i propri pensieri di morte.

Questo semplice intervento informativo può avere molteplici effetti benefici sulla qualità del vissuto del paziente e di chi lo circonda. Alcune manifestazioni neuropsichiatriche e comportamentali della malattia, infatti, come l'irritabilità, l'apatia e l'espressione di pensieri suicidi, potrebbero non essere riconosciute come tali e suscitare un allontanamento da parte dei familiari, che potrebbero responsabilizzare eccessivamente il paziente dei propri comportamenti o non voler affrontare i discorsi relativi ai pensieri suicidi. La psicoeducazione, pertanto, potrebbe contribuire a evitare l'insorgere di un ambiente disfunzionale e di conseguenza potrebbe avere un ruolo significativo nella prevenzione dell'isolamento psicosociale del paziente, il quale è emerso come un fattore in grado di peggiorare la sintomatologia.

Infine, sarebbe opportuno considerare l'istituzione di centri diurni dedicati al coinvolgimento dei pazienti affetti da Corea di Huntington in attività a scopo ricreativo e terapeutico, in quanto la loro presenza potrebbe contribuire ad alleviare il carico assistenziale dei caregivers e a mitigare l'isolamento psicosociale dei pazienti.

## 5. Conclusioni e Prospettive future

In conclusione, le prospettive future relative alla valutazione e gestione della sintomatologia depressiva e suicidaria nel paziente affetto da Corea di Huntington, dovrebbero svilupparsi a partire dalle carenze riscontrate nella pratica clinica della patologia. In primo luogo, si evidenzia allo stato attuale una lacuna nello sviluppo di protocolli di valutazione e di supporto per la depressione e l'ideazione suicidaria per questa patologia. Le scale per la valutazione della depressione e dell'ideazione suicidaria disponibili non soddisfano le proprietà psicometriche adatte alla popolazione affetta da Huntington e dovrebbero essere validate nel contesto di questa popolazione. È necessario, inoltre, lo sviluppo di linee guida internazionali da adattare nella pratica clinica per la valutazione e gestione della depressione e dell'ideazione suicidaria nella Corea di Huntington.

Una nuova frontiera nell'ambito della valutazione della sintomatologia motoria, cognitiva e psichiatrica in questa patologia potrebbe essere rappresentata dall'uso di dispositivi digitali indossabili, o applicazioni su smartwatch, che possano monitorare la progressione della sintomatologia del paziente da remoto. Il monitoraggio digitale consente la rilevazione rapida e continuativa degli indici motori e cognitivi, e permette di delineare la progressione dei sintomi in modo più dettagliato di quanto reso possibile dalle sole valutazioni svolte a colloquio, le quali si effettuano a intervalli di tempo più ampi.

Dal punto di vista gestionale, si auspica ad un progressivo coinvolgimento della figura del caregiver, la quale dovrebbe diventare centrale in questo processo, non solo perchè prioritario il proprio benessere, ma anche perchè svolge un ruolo fondamentale nella comprensione della sintomatologia e nell'accompagnamento del paziente, e pertanto nel benessere diretto di quest'ultimo. Il benessere del caregiver è profondamente interconnesso al benessere del paziente e viceversa, a questo proposito, un approccio fondato sulla presa in carico dei bisogni del paziente e del caregiver potrebbe essere rappresentato dalle cure palliative (Boersema-Wijma et al., 2023). Queste, sono definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come: "un approccio volto a migliorare la qualità della vita dei pazienti (adulti e bambini) e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare i problemi associati alle malattie incurabili. Prevengono e alleviano la sofferenza attraverso l'identificazione precoce, la corretta valutazione e il trattamento del dolore e di altri problemi, sia fisici che psicosociali o spirituali" (OMS, 2020).

L'implementazione delle cure palliative nel contesto del trattamento della Corea di Huntington potrebbe rappresentare un valido approccio gestionale in questa malattia.

Infine, dal punto di vista curativo, gli approcci terapeutici attualmente disponibili nel trattamento della Corea di Huntington sono orientati al sollievo sintomatico, mentre gli approcci terapeutici

emergenti nel campo di ricerca si stanno orientando verso la modificazione diretta delle basi della patologia, tramite l'immunoterapia e la terapia genica. Questi approcci emergenti hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento della Corea di Huntington, e l'ultima frontiera terapeutica ambisce alla sostituzione diretta del gene mutato con un gene sano introdotto, che possa così prevenire a monte la patogenesi riconducibile alla mutazione genetica (Jamwal et al., 2020).

## 6. Bibliografia:

1. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus*. 2022 Aug 27;14(8):e28484. doi: 10.7759/cureus.28484. PMID: 36176885; PMCID: PMC9512951.
2. Snowden JS. The Neuropsychology of Huntington's Disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Nov 1;32(7):876-887. doi: 10.1093/arclin/acx086. PMID: 28961886.
3. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 20;5:40. doi: 10.1186/1750-1172-5-40. PMID: 21171977; PMCID: PMC3022767.
4. Epping EA, Kim JI, Craufurd D, Brashers-Krug TM, Anderson KE, McCusker E, Luther J, Long JD, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Longitudinal Psychiatric Symptoms in Prodromal Huntington's Disease: A Decade of Data. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb 1;173(2):184-92. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14121551. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26472629; PMCID: PMC5465431.
5. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.
6. Jurcau A. Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease. *Biomedicines*. 2022 Jun 17;10(6):1432. doi: 10.3390/biomedicines10061432. PMID: 35740453; PMCID: PMC9219859.
7. Julien CL, Thompson JC, Wild S, Yardumian P, Snowden JS, Turner G, Craufurd D. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):939-43. doi: 10.1136/jnnp.2006.103309. Epub 2006 Dec 18. PMID: 17178819; PMCID: PMC2117854.
8. *Biologia*; David Sadava, David M. Hillis , H. Craig Heller, Sally Hacker; Zanichelli 5<sup>a</sup> edizione 2019.
9. Margolis RL, Ross CA. Diagnosis of Huntington disease. *Clin Chem*. 2003 Oct;49(10):1726-32. doi: 10.1373/49.10.1726. PMID: 14500613.

10. Barr: Il sistema nervoso dell'uomo. Basi di neuroanatomia - John A. Kiernan Nagalingam Rajakumar; Edises; 2015.
11. Perandones, C.; Radrizzani, M.; Micheli, F.E. Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Huntington's Disease. In *Huntington's Disease: Etiology and Symptoms, Diagnosis and Treatment*; Visser, T.J., Ed.; Nova Science Publishers, Inc.: New York, NY, USA, 2010; pp. 1–37; ISBN 978-1-61668-984-1.
12. Zuccato, C.; Valenza, M.; Cattaneo, E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol. Rev.* **2010**, *90*, 905–981. [CrossRef]
13. Fusco, F.R.; Chen, Q.; Lamoreaux, W.J.; Figueredo-Cardenas, G.; Jiao, Y.; Coffman, J.A.; Surmeier, D.J.; Honig, M.G.; Carlock, L.R.; Reiner, A. Cellular localization of huntingtin in striatal and cortical neurons in rats: Lack of correlation with neuronal vulnerability in Huntington's disease. *J. Neurosci.* **1999**, *19*, 1189–1202. [CrossRef]
14. Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017 Jul 5;7(7):a024240. doi: 10.1101/cshperspect.a024240. PMID: 27940602; PMCID: PMC5495055.
15. Yano H, Baranov SV, Baranova OV, Kim J, Pan Y, Yablonska S, Carlisle DL, Ferrante RJ, Kim AH, Friedlander RM. 2014. Inhibition of mitochondrial protein import by mutant huntingtin. *Nat Neurosci* 17: 822–831.
16. Mackay JP, Nassrallah WB, Raymond LA. Cause or compensation? -Altered neuronal Ca<sup>2+</sup> handling in Huntington's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Apr;24(4):301-310. doi: 10.1111/cns.12817. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29427371; PMCID: PMC6489756
17. Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, Dompierre JP, Rangone H, Cordelières FP, De Mey J, MacDonald ME, Lessmann V, Humbert S, Saudou F. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell.* 2004 Jul 9;118(1):127-38. doi: 10.1016/j.cell.2004.06.018. PMID: 15242649.

18. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777. PMID: 33096634; PMCID: PMC7589016.
19. Vonsattel, J.P.; Myers, R.H.; Stevens, T.J.; Ferrante, R.J.; Bird, E.D.; Richardson, E.P., Jr. Neuropathological classification of <sup>[SEP]</sup>Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985, 44, 559–577. [CrossRef] [PubMed] <sup>[SEP]</sup>
20. Principi di Neurobiologia; Liqun Luo; Zanichelli ed. 2017.
21. Koyuncu S, Fatima A, Gutierrez-Garcia R, Vilchez D. Proteostasis of Huntingtin in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 19;18(7):1568. doi: 10.3390/ijms18071568. PMID: 28753941; PMCID: PMC5536056.
22. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):24-34. doi: 10.1111/ene.13413. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28817209.
23. Quaid KA. Genetic testing for Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;144:113-126. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00010-9. PMID: 28947110.
24. Nance M, Myers R, Wexler A et al. (2003). Genetic testing for Huntington's disease: revised HDSA guidelines, Huntington's Disease Society of America, New York.
25. 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 May;64(5):1293-304. doi: 10.1086/302374. PMID: 10205260; PMCID: PMC1377865.
26. Larsson, M.U., Luszcz, M.a, Bui, T.-H., Wahlin, T.B.R., 2006. Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two-year follow-up study. *J. Genet. Couns.* 15, 361–374. <https://doi.org/10.1007/s10897-006-9027-6>.

27. Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull.* 2007 Apr 30;72(2-3):165-71. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.10.023. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17352941.
28. Tolmie JL, Davidson HR, May HM, McIntosh K, Paterson JS, Smith B. The prenatal exclusion test for Huntington's disease: experience in the west of Scotland, 1986-1993. *J Med Genet.* 1995 Feb;32(2):97-101. doi: 10.1136/jmg.32.2.97. PMID: 7760329; PMCID: PMC1050227.
29. Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's Disease-Update on Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Apr;17(4):33. doi: 10.1007/s11910-017-0739-9. PMID: 28324302.
30. Eddy CM, Rickards HE. Theory of mind can be impaired prior to motor onset in Huntington's disease. *Neuropsychology.* 2015 Sep;29(5):792-8. doi: 10.1037/neu0000190. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25664466.
31. Beglinger LJ, Prest L, Mills JA, Paulsen JS, Smith MM, Gonzalez-Alegre P, Rowe KC, Nopoulos P, Uc EY. Clinical predictors of driving status in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2012 Aug;27(9):1146-52. doi: 10.1002/mds.25101. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22744778;
32. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001 Oct-Dec;14(4):219-26. PMID: 11725215.
33. Gabrieli JD, Stebbins GT, Singh J, Willingham DB, Goetz CG. Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology.* 1997 Apr;11(2):272-81. doi: 10.1037//0894-4105.11.2.272. PMID: 9110333.
34. Butters N, Wolfe J, Martone M, Granholm E, Cermak LS. Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia.* 1985;23(6):729-43. doi: 10.1016/0028-3932(85)90080-6. PMID: 2934642



35. Lundervold AJ, Reinvang I, Lundervold A. Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scand J Psychol.* 1994 Mar;35(1):38-47. doi: 10.1111/j.1467-9450.1994.tb00931.x. PMID: 8191260.
36. Calder AJ, Keane J, Young AW, Lawrence AD, Mason S, Barker RA. The relation between anger and different forms of disgust: implications for emotion recognition impairments in Huntington's disease. *Neuropsychologia.* 2010 Jul;48(9):2719-29. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.019. Epub 2010 May 16. PMID: 20580641.
37. Trinkler I, Cleret de Langavant L, Bachoud-Lévi AC. Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings. *Cortex.* 2013 Feb;49(2):549-58. doi: 10.1016/j.cortex.2011.12.003. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22244587.
38. Philpott AL, Andrews SC, Staios M, Churchyard A, Fisher F. Emotion Evaluation and Social Inference Impairments in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2016 May 3;5(2):175-83. doi: 10.3233/JHD-160190. PMID: 27163947.
39. Eddy CM, Sira Mahalingappa S, Rickards HE. Is Huntington's disease associated with deficits in theory of mind? *Acta Neurol Scand.* 2012 Dec;126(6):376-83. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01659.x. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22404634.
40. Simpson JA, Lovecky D, Kogan J, Vetter LA, Yohrling GJ. Survey of the Huntington's Disease Patient and Caregiver Community Reveals Most Impactful Symptoms and Treatment Needs. *J Huntingtons Dis.* 2016 Dec 15;5(4):395-403. doi: 10.3233/JHD-160228. PMID: 27983566.
41. van Duijn E. Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2010 Sep;12(5):424-33. doi: 10.1007/s11940-010-0088-3. Epub 2010 Jul 10. PMID: 20730109; PMCID: PMC2918785.
42. Naarding P, Janzing JG, Eling P, van der Werf S, Kremer B. Apathy is not depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009 Summer;21(3):266-70. doi: 10.1176/jnp.2009.21.3.266. PMID: 19776305.

43. Gubert C, Renoir T, Hannan AJ. Why Woody got the blues: The neurobiology of depression in Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2020 Aug;142:104958. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104958. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526274.
44. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet.* 1986 Jun;24(2):305-11. doi: 10.1002/ajmg.1320240211. PMID: 2940862.
45. *Manuale di Psichiatria*; A. Favaro, F. Sambataro; Piccin ed. 2021
46. *La terapia cognitivo comportamentale*; Judith S.Beck; Casa Editrice Astrolabio ed. 2013.
47. *Psicologia evolucionistica*; David M. Buss, Pearson ed. 2016
48. De Catanzaro D.: Reproductive status, family interactions, and suicidal ideation: Surveys of the general public and high-risk groups;1995;
49. Dryden W, Bond FW. Reason and emotion in psychotherapy: Albert Ellis. *Br J Psychiatry.* 1994 Jul;165(1):131-5. doi: 10.1192/bjp.165.1.131. PMID: 7953024.
50. Merton, Robert K. "The Self-Fulfilling Prophecy." *The Antioch Review* 8, no. 2 (1948): 193–210. <https://doi.org/10.2307/4609267>.
51. *Psichiatria psicodinamica, Quinta edizione basata sul DSM-5*; Glen O.Gabbard; Raffaello Cortina Editore ed. 2015.
52. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, Thacker JS, Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul;102:56-84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30995512.

53. Conejero I, Olié E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Apr 5;20(5):33. doi: 10.1007/s11920-018-0893-z. PMID: 29623441.
54. Eisenberger NI. The neural bases of social pain: evidence for shared representations with physical pain. *Psychosom Med.* 2012 Feb-Mar;74(2):126-35. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182464dd1. Epub 2012 Jan 27. PMID: 22286852; PMCID: PMC3273616.
55. Harmer B, Lee S, Duong TVH, Saadabadi A. Suicidal Ideation. 2023 Aug 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33351435.
56. Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 6:10-5. doi: 10.4088/JCP.8133sulc.02. PMID: 19922739.
57. *Neuroscienze Esplorando il Cervello, terza edizione*; Mark F.Bear, Barry W. Connors, Michael A.Paradise; Edra Masson.
58. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry.* 2007 Apr;12(4):331-59. doi: 10.1038/sj.mp.4001949. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17389902.
59. Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M., Dose, T., Ebinger, M., Rosenhagen, M., Kohli, M., Kloiber, S., Salyakina, D., Bettecken, T., Specht, M., Pütz, B., Binder, E.B., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., 2008. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron.* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.017>.

60. Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Zhu G, Coventry WL, Byrne EM, Gordon S, Wright MJ, Montgomery GW, Madden PAF; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Ripke S, Eaves LJ, Heath AC, Wray NR, Medland SE, Martin NG. A direct test of the diathesis-stress model for depression. *Mol Psychiatry*. 2018 Jul;23(7):1590-1596. doi: 10.1038/mp.2017.130. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28696435; PMCID: PMC5764823.
61. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):88-109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17851537.
62. *Psicobiologia*; John P. J. Pinel Steven J. Barnes, Edra ed. 2018
63. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Sep;83:25-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018. Epub 2017 May 24. PMID: 28578301; PMCID: PMC5568897.
64. Green HS, Kane JM. The dexamethasone suppression test in depression. *Clin Neuropharmacol*. 1983 Mar;6(1):7-24. doi: 10.1097/00002826-198303000-00002. PMID: 6342766.
65. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jul;54(7):597-606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002. PMID: 9236543.
66. Silberman EK, Weingartner H. Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn*. 1986 Jul;5(3):322-53. doi: 10.1016/0278-2626(86)90035-7. PMID: 3530287.
67. Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res*. 2010 Oct;68(2):77-87. doi: 10.1016/j.neures.2010.06.013. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20603163.

68. Sprengelmeyer R, Orth M, Müller HP, Wolf RC, Grön G, Depping MS, Kassubek J, Justo D, Rees EM, Haider S, Cole JH, Hobbs NZ, Roos RA, Dürr A, Tabrizi SJ, Süßmuth SD, Landwehrmeyer GB. The neuroanatomy of subthreshold depressive symptoms in Huntington's disease: a combined diffusion tensor imaging (DTI) and voxel-based morphometry (VBM) study. *Psychol Med.* 2014 Jul;44(9):1867-78. doi: 10.1017/S003329171300247X. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24093462.
69. Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF, Kanz JE, Benjamin M, Conybeare R, McDowell B, Turner B. Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005 Fall;17(4):496-502. doi: 10.1176/jnp.17.4.496. PMID: 16387989.
70. Harmer B, Lee S, Duong TVH, Saadabadi A. Suicidal Ideation. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33351435.
71. Klonsky ED, Saffer BY, Bryan CJ. Ideation-to-action theories of suicide: a conceptual and empirical update. *Curr Opin Psychol.* 2018 Aug;22:38-43. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.07.020. Epub 2017 Jul 24. PMID: 30122276.
72. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science.* 2003 Oct 10;302(5643):290-2. doi: 10.1126/science.1089134. PMID: 14551436.
73. May AM, Victor SE. From ideation to action: recent advances in understanding suicide capability. *Curr Opin Psychol.* 2018 Aug;22:1-6. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.07.007. Epub 2017 Jul 14. PMID: 30122270; PMCID: PMC6103644.
74. Baumeister RF. Suicide as escape from self. *Psychol Rev.* 1990 Jan;97(1):90-113. doi: 10.1037/0033-295x.97.1.90. PMID: 2408091.
75. Kachian ZR, Cohen-Zimmerman S, Bega D, Gordon B, Grafman J. Suicidal ideation and behavior in Huntington's disease: Systematic review and recommendations. *J Affect Disord.* 2019 May 1;250:319-329. doi: 10.1016/j.jad.2019.03.043. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30875675.

76. Cáceda R, Kordsmeier NC, Golden E, Gibbs HM, Delgado PL. Differential Processing of Physical and Psychological Pain during Acute Suicidality. *Psychother Psychosom.* 2017;86(2):116-118. doi: 10.1159/000450713. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28183088.
77. Rudebeck PH, Rich EL. Orbitofrontal cortex. *Curr Biol.* 2018 Sep 24;28(18):R1083-R1088. doi: 10.1016/j.cub.2018.07.018. PMID: 30253144; PMCID: PMC9253859.
78. Meiser B, Dunn S. Psychological impact of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Nov;69(5):574-8. doi: 10.1136/jnnp.69.5.574. PMID: 11032605; PMCID: PMC1763433.
79. Roman OC, Stovall J, Claassen DO. Perseveration and Suicide in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(2):185-187. doi: 10.3233/JHD-170249. PMID: 29614688.
80. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord.* 1996 Mar;11(2):136-42. doi: 10.1002/mds.870110204. PMID: 8684382.
81. Winder JY, Roos RAC. Premanifest Huntington's disease: Examination of oculomotor abnormalities in clinical practice. *PLoS One.* 2018 Mar 1;13(3):e0193866. doi: 10.1371/journal.pone.0193866. PMID: 29494703; PMCID: PMC5832368.
82. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
83. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9. <sup>[[[</sup> <sub>SEP]</sub>
84. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>. <sup>[[[</sup> <sub>SEP]</sub>
85. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12:63-70, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>.

86. Radloff L. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1:385-401, <http://dx.doi.org/10.1177/014662167700100306>.
87. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA.* 1999;282(18):1737-44, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>.
88. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med.* 1996;26(3):477-86, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700035558>.
89. Parker G, Hilton T, Bains J, Hadzi-pavlovic D. Cognitive-based measures screening for depression in the medically ill: the DMI-10 and the DMI-18. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(6):419-26, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01248.x>.
90. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
91. Turner-Stokes L, Kalmus M, Hirani D, Clegg F. The Depression Intensity Scale Circles (DISCs): a first evaluation of a simple assessment tool for depression in the context of brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Sep;76(9):1273-8. doi: 10.1136/jnnp.2004.050096. PMID: 16107367; PMCID: PMC1739785.
92. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry.* 2013 Oct-Dec;35(4):416-31. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1048. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24402217.
93. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996 Dec;67(3):588-97. doi: 10.1207/s15327752jpa6703\_13. PMID: 8991972.

94. Kendel F, Wirtz M, Dunkel A, Lehmkühl E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Screening for depression: Rasch analysis of the dimensional structure of the PHQ-9 and the HADS-D. *J Affect Disord*. 2010 May;122(3):241-6. doi: 10.1016/j.jad.2009.07.004. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19665236.
95. Mestre TA, van Duijn E, Davis AM, Bachoud-Lévi AC, Busse M, Anderson KE, Ferreira JJ, Mahlknecht P, Tumas V, Sampaio C, Goetz CG, Cubo E, Stebbins GT, Martinez-Martin P; Members of the MDS Committee on Rating Scales Development. Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016 Oct;31(10):1466-1478. doi: 10.1002/mds.26675. PMID: 27296904.
96. Rickards H, De Souza J, Crooks J, van Walsem MR, van Duijn E, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Simpson SA; European Huntington's Disease Network. Discriminant analysis of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011 Fall;23(4):399-402. doi: 10.1176/jnp.23.4.jnp399. PMID: 22231310.
97. Dale M, Maltby J, Martucci R, Shimozaki S; REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Factor analysis of the hospital anxiety and depression scale among a Huntington's disease population. *Mov Disord*. 2015 Dec;30(14):1954-60. doi: 10.1002/mds.26419. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26443751.
98. Horowitz, L. M., Bridge, J. A., Teach, S. J., Ballard, E., Klima, J., Rosenstein, D. L., Wharff, E. A., Ginnis, K., Cannon, E., Joshi, P., & Pao, M. (2012). Ask Suicide-Screening Questions (ASQ). *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(12), 1170–1176. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.1276>
99. Steeg S, Quinlivan L, Nowland R, Carroll R, Casey D, Clements C, Cooper J, Davies L, Knipe D, Ness J, O'Connor RC, Hawton K, Gunnell D, Kapur N. Accuracy of risk scales for predicting repeat self-harm and suicide: a multicentre, population-level cohort study using routine clinical data. *BMC Psychiatry*. 2018 Apr 25;18(1):113. doi: 10.1186/s12888-018-1693-z. PMID: 29699523; PMCID: PMC5921289.



100. Boudreaux ED, Jaques ML, Brady KM, Matson A, Allen MH. The Patient Safety Screener: Validation of a Brief Suicide Risk Screener for Emergency Department Settings. *Arch Suicide Res.* 2017 Jan 2;21(1):52-61. doi: 10.1080/13811118.2015.1040934. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26910048.
101. Beck, A. T., Kovacs, M., & Weissman, A. (1979). *Scale for Suicide Ideation (SSI)* [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t01299-000>
102. Harris, K.M., Syu, J., Lello, O.D., Chew, Y.L.E., Willcox, C.H., Ho, R.H.M. (2015) The ABC's of Suicide Risk Assessment: Applying a Tripartite Approach to Individual Evaluations. *PLoS ONE* 10(6): e0127442. doi:10.1371/journal.pone.0127442.
103. Steeg S, Kapur N, Webb R, Applegate E, Stewart SL, Hawton K, Bergen H, Waters K, Cooper J. The development of a population-level clinical screening tool for self-harm repetition and suicide: the ReACT Self-Harm Rule. *Psychol Med.* 2012 Nov;42(11):2383-94. doi: 10.1017/S0033291712000347. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22394511.
104. De Souza J, Jones LA, Rickards H. Validation of self-report depression rating scales in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2010 Jan 15;25(1):91-6. doi: 10.1002/mds.22837. PMID: 19908314.
105. Wesson M, Boileau NR, Perlmutter JS, Paulsen JS, Barton SK, McCormack MK, Carlozzi NE. Suicidal Ideation Assessment in Individuals with Premanifest and Manifest Huntington Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(3):239-249. doi: 10.3233/JHD-180299. PMID: 30056431; PMCID: PMC6108173.
106. Authored by the 2017 ENA Clinical Practice Guideline Committee; Lead Authors; Zaleski ME, Johnson ML, Valdez AM, Bradford JY, Reeve NE, Horigan A, Killian M, Reeve NE, Slivinski A, Stapleton S, Vanhoy MA; ENA 2017 Board of Directors Liaison; Proehl J; 2017 Staff Liaisons; Wolf L, Delao A, Gates L Sr. Clinical Practice Guideline: Suicide Risk Assessment. *J Emerg Nurs.* 2018 Sep;44(5):505.e1-505.e33. doi: 10.1016/j.jen.2018.07.012. PMID: 30236294.

107. Callaghan J, Stopford C, Arran N, Boisse MF, Coleman A, Santos RD, Dumas EM, Hart EP, Justo D, Owen G, Read J, Say MJ, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Tabrizi SJ, Bachoud-Levi AC, Bourdet C, van Duijn E, Craufurd D. Reliability and factor structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington's disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015 Winter;27(1):59-64. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13070169. PMID: 25716488.
108. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1266-77. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704. PMID: 22193671; PMCID: PMC3893686.
109. van Duijn E. Medical treatment of behavioral manifestations of Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:129-139. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00011-0. PMID: 28947111.
110. Aubeeluck A., Wilson E., Stuppel E.JN. Obtaining quality of life for Huntington's disease patients and their families. doi: <https://doi.org/10.12968/bjnn.2011.7.5.634>
111. Zarotti N, Dale M, Eccles F, Simpson J. Psychological Interventions for People with Huntington's Disease: A Call to Arms. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(3):231-243. doi: 10.3233/JHD-200418. PMID: 32894248; PMCID: PMC7683059.
112. Ghielen I, Rutten S, Boeschoten RE, Houniet-de Gier M, van Wegen EEH, van den Heuvel OA, Cuijpers P. The effects of cognitive behavioral and mindfulness-based therapies on psychological distress in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's disease: Two meta-analyses. *J Psychosom Res*. 2019 Jul;122:43-51. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.05.001. Epub 2019 May 13. PMID: 31126411.
113. Taylor SE, Stanton AL. Coping resources, coping processes, and mental health. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:377-401. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091520. PMID: 17716061.

114. Sullivan FR, Bird ED, Alpay M, Cha JH. Remotivation therapy and Huntington's disease. *J Neurosci Nurs*. 2001 Jun;33(3):136-42. doi: 10.1097/01376517-200106000-00005. PMID: 11413658.
115. Boersema-Wijma DJ, van Duijn E, Heemskerk AW, van der Steen JT, Achterberg WP. Palliative care in advanced Huntington's disease: a scoping review. *BMC Palliat Care*. 2023 May 3;22(1):54. doi: 10.1186/s12904-023-01171-y. Erratum in: *BMC Palliat Care*. 2023 May 31;22(1):63. PMID: 37138329; PMCID: PMC10155365.
116. Hubers AA, Hamming A, Giltay EJ, von Faber M, Roos RA, van der Mast RC, van Duijn E. Suicidality in Huntington's Disease: A Qualitative Study on Coping Styles and Support Strategies. *J Huntingtons Dis*. 2016 May 31;5(2):185-98. doi: 10.3233/JHD-160188. PMID: 27258585.
117. Jamwal S, Elsworth JD, Rahi V, Kumar P. Gene therapy and immunotherapy as promising strategies to combat Huntington's disease-associated neurodegeneration: emphasis on recent updates and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2020 Nov;20(11):1123-1141. doi: 10.1080/14737175.2020.1801424. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32720531.
118. Miyasaki JM, Long J, Mancini D, Moro E, Fox SH, Lang AE, Marras C, Chen R, Strafella A, Arshinoff R, Ghoche R, Hui J. Palliative care for advanced Parkinson disease: an interdisciplinary clinic and new scale, the ESAS-PD. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Dec;18 Suppl 3:S6-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.013. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22867994.
119. Paulsen JS, Miller AC, Hayes T, Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:69-91. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7. PMID: 28947127.
120. Lipsmeier F, Simillion C, Bamdadian A, Tortelli R, Byrne LM, Zhang YP, Wolf D, Smith AV, Czech C, Gossens C, Weydt P, Schobel SA, Rodrigues FB, Wild EJ, Lindemann M. A Remote Digital Monitoring Platform to Assess Cognitive and Motor Symptoms in Huntington Disease: Cross-sectional Validation Study. *J Med Internet Res*. 2022 Jun 28;24(6):e32997. doi: 10.2196/32997. PMID: 35763342; PMCID: PMC9277525.

121. Palliative Care, WHO, 2020; <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/palliative-care>