

FORME MORBOSE IPERCINETICHE

MORBO DI WILSON

La pubblicazione della tesi di laurea di Wilson (1912) rappresenta la prima opera di questo famoso neurologo inglese e costituisce ancor oggi uno studio anatomoclinico di alto valore. Questa pubblicazione fornisce la prima descrizione del morbo di Wilson, poiché i casi di pseudosclerosi descritti da Westphal (1883) e da Strümpell (1898) rappresentano in realtà forme ipocinetiche della malattia di Huntington (si veda pag. 324). L'espressione "pseudosclerosi di Westphal-Strümpell" è stata comunque usata come sinonimo di morbo di Wilson (Hall 1921) e lo è ancora adesso nella letteratura in lingua tedesca (Eicke 1957).

Wilson (1912) ha usato l'espressione "degenerazione lenticolare progressiva", per indicare i caratteri salienti di quella che oggi è considerata la forma distonica classica del morbo di Wilson. A causa della notevole variabilità di presentazione clinica (tabella 55), il sospetto diagnostico di questa malattia deve essere posto per numerose forme neurologiche, psichiatriche e internistiche oltre che nei casi con sintomi di esordio a carico dei sistemi scheletrico, cutaneo o genitale. Spesso il sospetto clinico è suffragato dall'indagine anamnestica, che indica la presenza di una tara familiare per disturbi del movimento; tuttavia, l'esistenza di un certo numero di casi asintomatici, il carattere recessivo della trasmissione ereditaria e la notevole variabilità della sintomatologia anche nell'ambito di una stessa famiglia (Walshe 1986) impongono di effettuare indagini cliniche e biochimiche anche nei soggetti con anamnesi negativa. I ritardi dovuti ad errori diagnostici possono avere conseguenze estremamente gravi per il paziente e sono fonte di responsabilità per il neurologo, poiché la prognosi della malattia è tanto mi-

gliore quanto più precoce è l'inizio del trattamento (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Ereditarietà

Il carattere familiare del morbo è stato identificato fin dalla descrizione di Wilson. La modalità di trasmissione autosomica recessiva è stata definita per la prima volta da Hall (1921) e poi confermata da Bearn (1960). Il morbo di Wilson è diffuso in tutto il mondo, con una prevalenza media di 30 casi per milione di abitanti. Nei soggetti eterozigoti (portatori, cioè, di un solo gene della malattia) non compaiono segni clinici; la loro prevalenza nella popolazione normale è approssimativamente dello 1,1% (Scheinberg e Sternlieb 1984). Le ricerche di genetica molecolare hanno recentemente permesso di scoprire che il gene del morbo di Wilson è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13 (Bowcock e coll. 1987; Yuzbasiyan-Gurkan e coll. 1987). Il gene che sintetizza la transferrina è invece localizzato sul cromosoma 3 (Weitkamp 1983), il che conferma che la malattia non dipende da alterazioni della sintesi di questo enzima. In questa, così come in altre malattie ereditarie, gli studi di genetica molecolare permetteranno di effettuare importanti progressi nella diagnosi precoce della malattia (si veda, ad esempio, pag. 310).

Sintomatologia

Il morbo di Wilson è caratterizzato dall'associazione di sintomi a carico del sistema nervoso (neurologici e psichiatrici) con segni di insufficienza epatica. Accanto ai quadri sintomatologici completi è possibile osservarne altri con soli sintomi neurologici o epatici. La

Tab. 55 - Quadri clinici di esordio del morbo di Wilson

<i>Segni e sintomi</i>	<i>Quadro clinico</i>
Neurologici	Distonia Sindrome cerebellare Sindrome parkinsoniana Altro disturbo del movimento
Psichiatrici	Aggressività Disturbo della personalità Schizofrenia Psicosi distimica
Epatologici	Incremento persistente ed asintomatico delle transaminasi Epatite acuta Epatite cronica Epatite fulminante Cirrosi
Ematologici	Alterazioni della coagulazione (ecchimosi, sanguinamenti prolungati, epistassi) Ipersplenismo Anemia emolitica
Nefrologici	Insufficienza tubulare prossimale (aminoaciduria, iperfosfaturia, ipercalcemia, glicosuria) Insufficienza tubulare distale (perdita di potassio, insufficiente concentrazione) Insufficienza tubulare prossimale e distale (uricosuria, insufficiente acidificazione, perdita di bicarbonati) Nefrolitiasi Nefrocalcinosi
Ortopedici	Rachitismo resistente alla vitamina D Osteoporosi, fratture frequenti Osteomalacia Osteoartrite Osteocondrite dissecante Artrite degenerativa precoce
Dermatologici	Pigmentazione cutanea Angiomi aracniformi
Ginecologici	Oligomenorrea, amenorrea

distinzione classica in due forme cliniche con interessamento neurologico (la "forma pseudosclerotica", in cui il tremore costituisce il sintomo prevalente, e la "degenerazione epatolenticolare progressiva", in cui prevale invece la distonia; Scheinberg e Sternlieb 1984) non ha rilevanza patogenetica o prognostica e verrà, perciò, tralasciata. Del pari non ha più valore la distinzione delle forme ad esordio giovanile, con evoluzione rapida, da quelle croniche che esordiscono più tardivamente (Denny-Brown 1964). È comunque utile ricordare che i segni neurologici sono prevalente-

mente caratterizzati da distonia e da tremore; i movimenti coreici e coreoatetosici compaiono raramente e, nei casi in cui sono presenti, hanno sempre un carattere molto invalidante (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Segni neurologici

La malattia si manifesta inizialmente con segni neurologici all'incirca nel 40% dei casi; l'età di esordio è molto variabile (da 5 a 50 anni e più, Walshe 1986), ma nella maggior parte

dei pazienti essa cade nella seconda o nella terza decade di vita (Scheinberg e Sternlieb 1984). In genere i primi sintomi consistono nella comparsa di movimenti involontari degli arti o della faccia, associati ad alterazioni della coordinazione e del tono muscolare. Non esiste un quadro clinico paradigmatico, per cui è buona regola eseguire indagini biochimiche sia nei casi in cui l'esame neurologico fornisca dati incongruenti che nei casi clinici apparentemente paradigmatici. Ad esempio, un bambino, da me osservato di recente, presentava una distonia focale dell'arto superiore e nistagmo; in questo caso c'è una doppia incoerenza, perché, in primo luogo, non è normale che la distonia si associ a nistagmo; inoltre, le forme distoniche dell'infanzia esordiscono generalmente in un arto inferiore. La semplicità degli esami biochimici, necessari per fare diagnosi, e il loro basso costo, impongono comunque di eccedere nell'eseguire tali indagini, che devono essere richieste tutte le volte in cui la presenza del morbo di Wilson non possa essere esclusa. Convien, comunque, riferire alcune presentazioni cliniche tipiche della malattia.

La disartria è molto frequente, e può costituire a lungo un sintomo isolato; in molti casi la disartria è l'espressione di una **distonia** facciale e laringea ed è frequentemente associata a movimenti distonici rapidi (ad esempio, delle articolazioni falangee o degli arti) o a contratture distoniche prolungate (ad esempio, degli arti o, più frequentemente, del tronco). In molti casi, la distonia facciale produce alcune limitazioni funzionali caratteristiche, ad esempio l'impossibilità di fischiare, l'incapacità di sollevare il palato molle oppure la limitazione in ampiezza ed estensione dei movimenti della lingua, la perdita di saliva dalla bocca. La comparsa di distonia facciale spiega anche la presenza di due sintomi estremamente caratteristici: un ghigno non appropriato che diventa poi costante (il riso sardonico), un grido o sibilo inspiratorio di tonalità acuta che disturba molto sia il paziente che chi l'ascolti. I movimenti distonici degli arti sono

spesso accentuati dai movimenti volontari, il che produce comunemente alterazioni dell'andatura e della capacità di usare efficacemente gli arti superiori. In alcuni casi il sintomo di esordio consiste nella perdita di agilità delle dita di una mano o in difficoltà dell'andatura; nei casi in cui la sintomatologia progredisca lentamente questi sintomi possono essere trascurati per molti anni. Il quadro distonico si aggrava progressivamente, poiché interessa nuovi distretti mentre si accentua in quelli già colpiti, come ha descritto Wilson (1912) nei casi clinici da lui osservati. Le posture distoniche divengono gradualmente fisse e producono deformità assiali e degli arti.

In molti dei pazienti che presentano **tremore** è possibile osservare segni di tipo parkinsoniano o cerebellare. Non manca mai una componente posturale, sia prossimale che distale; talora il tremore posturale è molto lieve ed incostante e può essere evidenziato con semplici esercizi motori. Si richiede, ad esempio, al paziente di battere ritmicamente le dita con il braccio proteso, il che provoca comunemente la comparsa di oscillazioni ritmiche dell'arto. In altri casi, invece, il tremore assume un aspetto talora definito "a battito d'ala" e può presentare intensità ed ampiezza anche molto accentuate. Il quadro clinico può presentare anche segni parkinsoniani, cioè un tipico tremore a riposo, che si accentua con l'emozione e si attenua (se non scompare) con i movimenti. In questi casi è generalmente presente anche un'evidente micrografia, mentre gli altri segni parkinsoniani (amimia, ipofonia, bradicinesia, rigidità) sono spesso di entità lieve. Nei casi in cui il quadro clinico si arricchisca di segni cerebellari è possibile osservare tremore intenzionale e dismetria durante l'esecuzione delle prove indice-naso e calcagno-ginocchio, difficoltà nell'uso degli utensili e delle stoviglie e atassia della marcia.

Segni psichici

Nel 20% dei casi i segni psichici precedono

la comparsa delle alterazioni neurologiche ed epatiche (Scheinberg e Sternlieb 1984). Il quadro clinico è molto variabile: la sintomatologia può essere del tutto indistinguibile da quella di una grave psicosi, di una demenza o di un disturbo di personalità con comportamenti asociali. Nei casi in cui compaiano deliri paranoici o sintomi maniaco-depressivi, questi possono configurare un quadro clinico del tutto indistinguibile da quello della schizofrenia o di una psicosi ciclotimica.

Il sintomo più comune è la comparsa di un temperamento impulsivo e antisociale; talora vi sono comportamenti aggressivi, plateali o esibizionisti, la pratica di promiscuità sessuale, atteggiamenti menzogneri o l'abitudine a rubare. Non è raro che gli attriti tra un giovane paziente e i genitori provochino il ricorso allo psichiatra e che questi noti una povertà delle capacità di giudizio o alterazioni della personalità tali da giustificare il ricovero in un ambiente psichiatrico. È abbastanza comune osservare una perdita di rendimento scolastico, dovuta sia alle difficoltà motorie di scrittura e della parola, che ad una difficoltà dell'attenzione aggravata da variazioni improvvise del tono dell'umore. Più raramente è possibile osservare la comparsa di un quadro nevrotico caratterizzato da ansia (in forma cronica o con attacchi acuti), da ipocondria oppure da ossessività.

Altri segni

Come si dirà più avanti, il fegato è la sede del difetto enzimatico che caratterizza il morbo di Wilson; insieme all'encefalo, quest'organo subisce i principali danni da accumulo del rame in eccesso. I segni epatici sono caratterizzati da una progressiva insufficienza epatica, talora fulminante, che, nei casi non trattati, progredisce inevitabilmente fino alla cirrosi. In un certo numero di pazienti si sviluppano anche calcoli biliari, che sono probabilmente la conseguenza di episodi emolitici e possono restare a lungo asintomatici. L'ane-

mia emolitica è probabilmente dovuta all'azione diretta del rame sulle membrane degli eritrociti. L'insufficienza epatica è anche alla base dell'allungamento del tempo di coagulazione; l'associazione di alterazioni della coagulazione e di anemia emolitica è una caratteristica specifica del morbo di Wilson.

L'accumulo granulare del rame nella membrana di Descemet (probabilmente sotto forma di proteinato di rame) provoca la formazione dell'anello di Kayser-Fleischer (Kayser 1902; Fleischer 1912), che è un reperto patognomico del morbo di Wilson. I primi accumuli avvengono in alto (alle ore 12) e diffondono verso il basso, medialmente e lateralmente, in modo da circondare la cornea; in seguito si creano nuovi depositi al di sotto della cornea (alle ore 6) che diffondono verso l'alto fino a incontrare i precedenti (Cairns e Walshe 1971). È opinione comune che l'anello di Kayser-Fleischer sia un reperto costante del morbo di Wilson; da ciò deriva, perciò, l'affermazione che è possibile escludere la presenza della malattia nei casi in cui l'osservazione con la lampada a fessura non mostri la presenza dell'anello (Scheinberg e Sternlieb 1984). Nel corso degli ultimi anni, però, è stata raccolta più di una osservazione di casi clinici tipici privi di questo importante reperto. Herishanu e Loewinger (1972) hanno osservato un paziente che presentava solo segni distonici, in cui non era presente l'anello di Kayser-Fleischer. Ross e coll. (1985) hanno poi riferito di un altro caso di morbo di Wilson, con interessamento neurologico ed esordio tardivo, privo dell'anello di Kayser-Fleischer. Scheinberg e coll. (1986) hanno osservato che i depositi lipidici, che si accumulano con l'età nelle membrane di Bowman e di Descemet, possono interferire con l'osservazione dell'anello di Kayser-Fleischer. Infine, anche noi abbiamo osservato un caso di morbo di Wilson, con interessamento neurologico, privo di questo importante reperto. A questo proposito, J.M. Walshe (comunicazione personale) ritiene che la maggior parte delle casistiche cliniche sulla incidenza dell'anello di Kayser-Fleischer riguardino individui

anglosassoni con occhi chiari, in cui l'osservazione mediante lampada a fessura permette di rivelare anche la presenza di depositi anulari molto sottili; l'impressione di Walshe è che negli individui con occhi scuri l'osservazione con lampada a fessura non consenta di individuare l'anello di Kayser-Fleischer in tutti i casi in cui esso è presente.

Nel morbo di Wilson sono sempre presenti alterazioni renali che, nella maggior parte dei casi, non producono segni clinici di rilievo. Gli esami di laboratorio mostrano sempre un incremento della calciuria e della fosfaturia, e la presenza di aminoaciduria e peptiduria; la presenza di calcoli renali è, in conseguenza, un reperto molto frequente; in molti casi sono anche presenti alterazioni del filtrato glomerulare, proteinuria, difetti di acidificazione delle urine ed ematuria microscopica. Le alterazioni metaboliche di origine renale costituiscono la causa principale dei sintomi a carico del sistema scheletrico. Le alterazioni scheletriche sono costanti e possono essere evidenziate con esami radiologici anche nei casi in cui siano asintomatiche. Il reperto più comune è dato dalla presenza di noduli di Schmorl e di restringimento degli spazi discali. Vi sono poi altre lesioni di natura diversa: dalla semplice riduzione del tono calcico, ad alterazioni degenerative articolari, condrocalcinosi oppure, di rado, osteomalacia con pseudofratture. Saito (1987) ha osservato che nel 7% dei pazienti della sua ampia casistica il morbo di Wilson è esordito con artralgie in un ginocchio.

Anche le anomalie cardiache sono molto frequenti, poiché secondo Kuan (1987) il 34% dei pazienti presenta alterazioni elettrocardiografiche. Vi è poi un'elevata incidenza di oligomenorrea o amenorrea, associata all'incremento dei livelli plasmatici di testosterone ed alla riduzione dei livelli di estradiolo (Kaushansky e coll. 1987).

Neurobiologia

Gli studi neuropatologici, avviati da Wil-

son (1912), hanno permesso di identificare gli organi in cui la malattia produce le lesioni principali, ma non hanno fornito indicazioni sulla patogenesi del morbo. Le ricerche biochimiche hanno permesso poi di chiarire alcuni aspetti del difetto metabolico e hanno fornito i parametri di base per la diagnosi e la terapia.

Anomalie biochimiche

Il rame è un elemento essenziale per la vita dell'uomo ed è contenuto in numerosi enzimi fondamentali, tra cui la citocromo c ossidasi, la superossido dismutasi, la tirosinasi e la dopamina β -idrossilasi. Esistono, poi, circa una dozzina di proteine di alto peso molecolare contenenti rame, tra cui la ceruloplasmina e le metallotioneine (Scheinberg e Sternlieb 1960). Secondo Patten (1988), la presenza degli ioni metallici all'interno di complessi enzimatici è la conseguenza dell'evoluzione dei processi biologici, poiché i primi sistemi enzimatici erano probabilmente costituiti da metalli capaci di ridurre le barriere energetiche e di facilitare, pertanto, il trasferimento di elettroni e le reazioni chimiche. In seguito, l'evoluzione delle strutture chimiche ha portato all'aggregazione di gruppi pirrolici intorno alle molecole metalliche e, poi, all'aggregazione di strutture proteiche intorno ai gruppi pirrolici. Da qui deriva la tipica organizzazione di taluni enzimi, che sono composti da uno ione metallico attivo circondato da gruppi pirrolici e da costituenti proteici. L'organismo umano contiene approssimativamente 80 mg di rame. La quantità di metallo assorbita rappresenta una percentuale costante della quantità di rame ingerita. I meccanismi omeostatici non riducono l'assorbimento; pertanto, in caso di ingestione eccessiva viene incrementata la quantità di rame escreto nella bile. Nel caso in cui vi sia un difetto della capacità di escrezione il rame si accumula prima nel fegato, poi nel cervello e infine in tutti gli altri organi.

Wilson (1912) ha ipotizzato che i sintomi neurologici del morbo fossero causati dall'a-

zione di una sostanza tossica responsabile anche della cirrosi epatica. Nel corso degli anni successivi, diversi dati hanno permesso di precisare l'ipotesi che la tossicità sia dovuta all'accumulo di metalli. Ad esempio, Gerlach e coll. (Gerlach e Rohrschneider 1934; Fleischer e Gerlach 1934) hanno ritenuto che l'anello di Kayser-Fleischer contenga argento. In seguito, dopo la scoperta che la carenza di rame produce una malattia demielinizzante negli agnelli neonati, Mandelbrote e coll. (1948) hanno studiato la quantità di rame escreta nelle urine di una dozzina di pazienti colpiti da diverse malattie neurologiche, tra i quali vi era un paziente con morbo di Wilson. Da qui sono derivate le ricerche di Cumings (1948), il quale ha osservato che la cupruria elevata è una caratteristica costante del morbo di Wilson. L'eccessiva cupruria non causa una deplezione di rame, come supposto inizialmente, ma rappresenta la conseguenza dell'eccessiva quantità di metallo presente nel fegato e nel plasma. È divenuto allora chiaro che il morbo di Wilson è caratterizzato da un'alterazione biochimica opposta a quella osservata nella malattia demielinizzante degli ovini, cioè da una tossicosi del fegato e del cervello.

Scheinberg e Gitlin (1952) hanno poi scoperto che nel plasma della quasi totalità dei pazienti vi è carenza di ceruloplasmina, una delle proteine contenenti rame. La ceruloplasmina è sintetizzata nel fegato. Il suo compito è quello di legare prontamente il rame che, assorbito con il cibo, giunge al fegato attraverso il circolo portale poiché il rame libero è molto tossico ed è normalmente presente nel plasma solo in quantità minime (Peters e Walshe 1966; Peters e coll. 1966). La quota di metallo che non si lega alla ceruloplasmina viene accumulata nelle metallotioneine (Scheinberg e Sternlieb 1960) oppure è segregata nei lisosomi, prima di venir coniugata con una proteina ad alto peso molecolare ed essere escreta nella bile in forma non riassorbibile (Frommer 1971; Gollan e Deller 1973). Nel morbo di Wilson c'è un'alterazione del meccanismo di escrezione biliare (Sternlieb 1980), il che provoca un accumulo

di rame libero nel plasma, che è parzialmente compensato da un'incremento dell'eliminazione per via renale. L'accumulo di rame libero nei tessuti provoca i danni osservati nella malattia, come è dimostrato dagli effetti terapeutici della terapia chelante, che non interferisce in alcun modo con il meccanismo patogenetico del processo morboso. Il ruolo svolto dalla ceruloplasmina e dalle altre proteine non è stato finora chiarito in dettaglio; la mancanza di uniformità dei reperti biochimici suggerisce che vi possa essere più di un'alterazione metabolica. Lo studio di cellule in coltura ha mostrato che i fibroblasti di pazienti con il morbo di Wilson non sono in grado di smaltire il rame in modo normale (Goka e coll. 1976; Camarkis e coll. 1980). Questi dati indicano che il morbo di Wilson è caratterizzato da un'alterazione biochimica, legata al metabolismo del rame, che è presente in tutte le cellule dell'organismo.

Anatomia patologica

Il difetto dell'escrezione biliare del rame ne causa l'accumulo nel fegato e provoca alterazioni neuropatologiche in quest'organo molti anni prima che l'azione tossica si manifesti in altri distretti (Sternlieb 1980; Dorney e coll. 1986).

Le alterazioni epatiche iniziano dopo la nascita, poiché durante la vita fetale l'escrezione di rame è controllata dall'unico gene sano della madre. La steatosi epatica produce prima alterazioni ultrastrutturali delle membrane mitocondriali (sia delle creste, che della matrice). Da questo stadio l'alterazione può progredire, anche in assenza di sintomi epatici, in una cirrosi mista, micronodulare e macronodulare. Questo quadro è presente in ogni paziente che abbia sintomi neurologici, ed è destinato a manifestarsi prima o poi con una epatite, che in molti casi costituisce la causa di morte. L'epatite tossica può avere un carattere clinico acuto, subacuto o cronico, ed è caratterizzata da reperti istologici non spe-

cifici, ad esempio, da depositi di grasso, da reperi infiammatori, da aree di fibrosi, da depositi di lipofusina, da necrosi degli epatociti (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Nelle prime fasi di malattia il rame in eccesso è distribuito nel citoplasma degli epatociti; in seguito, il metallo è concentrato nei lisosomi, dove non produce danni finché non supera le capacità di accumulo di questi organelli. Quando ciò accade, il rame entra nel circolo ematico, attraversa liberamente la barriera ematoencefalica e si deposita nel cervello. Qui la tossicosi produce un reperto macroscopico abbastanza caratteristico, con rammollimento, atrofia, pigmentazione e degenerazione cistica dei gangli motori, e in particolare del putamen. Inoltre, è possibile osservare anche degenerazione della sostanza bianca, dilatazione dei ventricoli, degenerazione e alterazioni spongiosiche della corteccia cerebellare e del nucleo dentato, oltre che mielinolisi pontina.

L'esame microscopico permette di evidenziare la presenza di tre tipi di cellule gliali alterate. Il reperto più caratteristico è rappresentato dalle cellule descritte da Opalski (1930), che hanno dimensioni grandi e forma rotonda, possiedono un citoplasma grossolanamente granulare e un nucleo ovale, spesso posto in posizione eccentrica. Nei preparati colorati con ematossilina-Van Gieson queste cellule acquistano un colore giallo bruno; sono presenti in scarso numero nel neostriato, ma abbondano nel nucleo subtalamico, nel globo pallido, nel talamo e nella parte reticolata della sostanza nera. Nella corteccia cerebrale e in numerose formazioni sottocorticali sono anche presenti cellule di Alzheimer di primo e di secondo tipo.⁶⁶

È importante notare che, sia nel fegato che nel cervello, c'è una sostanziale mancanza di correlazione tra l'entità delle lesioni neuropatologiche ed il quadro clinico. È possibile osservare prove di funzionalità epatica normali in pazienti che abbiano già una cirrosi, così come possono esservi capacità intellettive normali e nessun sintomo neurologico o psichico in soggetti con atrofia cerebrale e ipodensità ben evidenti all'esame radiotomografico (Williams e Walshe 1981; Dettori e coll. 1984). Questa considerazione desta ancor più meraviglia se si considera che le ricerche sperimentali hanno mostrato che il rame (1) interferisce con la polimerizzazione della tubulina, la depolimerizzazione dei microtubuli e l'accumulo di monoamine nel cervello, (2) inibisce l'ATPasi legata alla pompa sodio/potassio e (3) inibisce la dopamina β -idrossilasi. Il rame è in grado, cioè, di interferire con la normale attività del sistema nervoso prima ancora di provocare danni da accumulo. D'altra parte, secondo Starosta-Rubinstein e coll. (1987) lo studio dei reperti ottenuti con risonanza magnetica nucleare mostra che la distonia e la bradicinesia sono in correlazione con le lesioni del putamen, mentre la disartria è in correlazione con le lesioni del putamen e del nucleo caudato.

Terapia

Le prime terapie disintossicanti sono state eseguite con successo da Cumings (1951) e da Denny-Brown e Porter (1951) con il chelante 2,3-dimercaptopropanolo (dimercaprolo, *British anti-lewisite*). In seguito, Walshe (1956) ha osservato che la penicillamina (dimetilcisteina) ha una più efficace azione chelante sul rame ed offre il vantaggio di poter essere somministrata per via orale.

66. Alzheimer (1910) ha descritto due tipi di cellule gliali reattive. Le cellule di primo tipo sono molto rare, hanno nuclei molto grandi e un nucleolo intensamente basofilo. Il pericario ha un diametro di circa 30 μ m e, quando è visibile, mostra un colore poco intenso. Le cellule di secondo tipo sono più comuni, hanno nuclei di dimensioni normali (inferiori a 15 μ m) di forma non rotonda (ovale o reniforme), con citoplasma indistinto o invisibile. Le cellule di Opalski sono cellule di Alzheimer di primo tipo in via di degenerazione (Gullotta 1980).

La **penicillamina** rappresenta oggi il farmaco di più largo impiego, che consente alla maggior parte dei pazienti di condurre una vita perfettamente normale. Nella pratica clinica, il farmaco è abitualmente associato a piridossina per prevenire i possibili effetti di antagonismo nei confronti di questa vitamina (tabella 57) (Gibbs e Walshe 1966). Se non compaiono effetti collaterali la terapia deve essere somministrata indefinitamente. La penicillamina può provocare effetti collaterali mediante due meccanismi. In primo luogo, sono da considerare i danni legati all'attività chimica del chelante, che danneggia il collagene e il tessuto elastico della pelle e provoca la comparsa di cute lassa, di dermopatie da compressione o di elastosi perforante (Katz 1967). Questi effetti dipendono dalla dose e recedono gradualmente dopo la sospensione del farmaco. In secondo luogo va tenuta presente la comparsa di reazioni di natura immunitaria. Le reazioni allergiche alla penicillamina compaiono nelle prime settimane di terapia e si accompagnano a febbre, eritemi o, più raramente, leucopenia o trombocitopenia. In questi casi è necessario sospendere temporaneamente la terapia, che in genere può essere ripresa con un incremento graduale dei dosaggi, se necessario in associazione con terapia corticosteroidica. Le reazioni immunitarie tardive sono più temibili, poiché possono provocare la comparsa della sindrome di Goodpasture, di lupus eritematoso sistemico, di pemfigo, di miastenia o di nefrite da immunocomplessi. Non sempre queste forme regrediscono dopo la sospensione della terapia (Bucknall 1977; Walshe 1981; Scheinberg e Sternlieb 1984); di queste, la complicanza più comune è rappresentata dalla nefrite, per cui è necessario eseguire controlli periodici per identificare tempestivamente la comparsa di proteinuria.

Una ridotta percentuale di pazienti non risponde alla terapia con penicillamina. Si tratta in genere di casi in cui la terapia è iniziata tardivamente, quando la sintomatologia è già conclamata. Alcuni di questi pazienti traggono giovamento dalla somministrazione di di-

mercaprolo e poi da una terapia di mantenimento con penicillamina. I pazienti che non rispondono a questi farmaci, oppure non li tollerano, possono essere trattati con un altro chelante, la **trietilenetetramina**, che è dotata di un'efficacia analoga a quella della penicillamina e di una migliore tollerabilità (Walshe 1982). Vi sono, però, altri pazienti (molto pochi, in realtà) i quali purtroppo non rispondono in modo adeguato ad alcun trattamento e vanno incontro a un aggravamento progressivo e inesorabile fino alla morte che giunge per insufficienza epatica nell'arco di settimane o mesi.

La terapia chelante ha reso inattuale l'uso di diete austere. È comunque opportuno consigliare ai pazienti di non assumere alimenti ad alto contenuto di rame, ad esempio: fegato, funghi, frutta secca, cioccolato, frutti di mare e crostacei. Recentemente è stato osservato che la somministrazione di **sali di zinco** inibisce l'assorbimento del rame nel tubo gastroenterico, poiché attiva le metallotioneine che svolgono un'azione di controllo sull'assorbimento del rame (Brewer e coll. 1983; Hoogenraad e coll. 1984; Van-Caillie-Bertrand e coll. 1985). Questa terapia è di notevole interesse poiché si basa su un meccanismo d'azione diverso da quello della chelazione. Le ricerche condotte finora hanno mostrato che la somministrazione di sali di zinco previene efficacemente l'accumulo del rame nei pazienti che siano stati già trattati con terapia chelante e può essere usata come terapia di mantenimento (Hill e coll. 1987; Hoogenraad e coll. 1987; Brewer e coll. 1987a, b). Vi sono ancora dubbi, invece, sulla utilità di usare lo zinco fin dall'inizio del trattamento, come proposto da Hoogenraad e coll. (1987), poiché i sali di zinco producono i loro effetti in modo lento e graduale. A questo proposito, però, è necessario considerare che, nelle fasi iniziali di trattamento, la terapia con penicillamina produce in molti casi un aggravamento della sintomatologia (Walshe 1986; Brewer e coll. 1987c), che può essere forse evitato con l'uso dei sali di zinco. Infine, l'uso dei sali di zinco apre nuo-

ve prospettive nella terapia delle pazienti gravide. Walshe (1977) ha affermato che la terapia con penicillamina costituisce un trattamento da somministrare con sicurezza durante la gravidanza; d'altro canto, però, vi sono dati indicativi di un'azione teratogena sia della penicillamina che della trietilenetetramina negli animali (Keen e coll. 1982) e c'è il rischio di provocare una sindrome fetale da chelanti. La terapia con sali di zinco, teoricamente più sicura per le pazienti gravide, è stata somministrata con successo a due pazienti che hanno partorito figli in buona salute (Brewer e coll. 1988).

L'uso dei **trapianti di fegato** nel morbo di Wilson si basa sulla considerazione che il difetto metabolico agisce in primo luogo sul metabolismo di quest'organo. A differenza delle terapie mediche finora disponibili, il trapianto di fegato incide a livello del processo patogenetico della malattia, poiché l'applicazione di un fegato sano consente una normale escrezione del rame. Il trapianto di fegato è una pratica chirurgica ormai collaudata, il cui uso come terapia radicale nel morbo di Wilson è limitato dalla bassa percentuale di sopravvivenza, poiché la prognosi dei trapianti è attualmente inferiore a quella del morbo di Wilson in trattamento con farmaci. Il trapianto di fegato costituisce, però, l'unica terapia possibile nei casi con decorso progressivo resistenti alla terapia e va certamente eseguito nei pazienti con danni epatici irreversibili e in imminente pericolo di vita (Starzl e coll. 1971). Polson e coll. (1987) hanno trattato due pazienti con gravi epatopatie e con segni neurologici, in cui il trapianto dell'organo ha prodotto la scomparsa completa della sintomatologia.

Criteri diagnostici

La diagnosi del morbo di Wilson non è sempre facile, poiché: (1) è talora difficile avere

il sospetto clinico della esistenza di questa malattia; (2) il sospetto clinico deve essere sempre confermato dai dati di laboratorio. È importante sottolineare che le analisi biochimiche, necessarie per fare diagnosi di morbo di Wilson, sono caratterizzate da un elevato grado di variabilità; l'affidabilità dei dati dipende essenzialmente dalla correttezza metodologica dell'analisi e dalla qualità dei reagenti usati. L'importanza delle decisioni che dipendono da questi esami richiede, in sostanza, che essi vengano eseguiti presso laboratori specializzati nella biochimica del morbo di Wilson, in cui i dosaggi vengano eseguiti regolarmente, non episodicamente.

La conferma diagnostica si basa in primo luogo sulla valutazione dei dosaggi plasmatici ed urinari del rame e della ceruloplasmina (tabella 56). Nel 96% dei casi di morbo di Wilson, la quantità di ceruloplasmina contenuta nel plasma è inferiore a 20 mg/100 ml; nella totalità dei casi è inferiore a 30 mg/100 ml (Sternlieb e coll. 1987). Nel 4% dei casi vi è, quindi, una certa sovrapposizione tra i valori di ceruloplasmina osservati nel morbo di Wilson e i valori normali. La misurazione del rame totale contenuto nel plasma fornisce, invece, dati inutili e talora fuorvianti; infatti, la riduzione del rame contenuto nella ceruloplasmina (circa 50 µg/100 ml, se questa ha una concentrazione di 20 mg/100 ml) compensa l'incremento del rame non legato alla ceruloplasmina e dà valori spesso normali. In molti casi, quindi, la diagnosi si basa su due elementi: la presenza di una ridotta concentrazione di ceruloplasmina e dell'anello di Kayser-Fleischer. La negatività di questi esami non consente, però, di escludere la diagnosi.

Nella maggior parte dei pazienti con sintomi neurologici l'escrezione urinaria di rame supera 100 µg/24 ore.⁶⁷ Secondo Scheinberg e Sternlieb (1984) lo studio dell'escrezione uri-

67. Il prelievo di urine deve essere fatto con molta cura, poiché la misura di valori così bassi di rame può essere alterata da qualunque fonte esterna di rame.

Tab. 56 - Ricerche necessarie per confermare la diagnosi di morbo di Wilson

<i>Esami di laboratorio¹</i>	<i>Morbo di Wilson</i>
Ceruloplasmina sierica (20-40 mg/100 ml)	0-30
Rame urinario (<40 µg/24 ore)	> 80
Ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer (assente)	quasi sempre presente
Rame sierico (90-140 µg/100 ml) ²	10-100
Rame epatico (<50 µg/g di tessuto secco) ³	> 100
Biopsia epatica (reperto normale o non specifico) ³	alterazioni tipiche

1 I valori normali sono indicati tra parentesi.

2 Questo esame fornisce spesso valori poco indicativi.

3 Questo esame non è necessario qualora i primi tre esami indichino concordemente la presenza della malattia.

naria di rame dopo la somministrazione di penicillamina non rappresenta, invece, una prova attendibile. In taluni casi di interpretazione dubbia è indispensabile proseguire le indagini mediante lo studio di una biopsia epatica. È necessario eseguire due prelievi biotici con aghi privi di rame: il primo serve per lo studio istologico del fegato, il secondo deve essere inviato ad un laboratorio specializzato per la determinazione del rame. La determinazione del rame epatico rappresenta la prova più indicativa, poiché vi è un'assenza di sovrapposizione tra i valori normali e quelli patologici (tabella 56). Nella maggior parte dei pazienti non trattati il rame epatico supera il valore di 250 µg/g di tessuto secco (Sternlieb e Scheinberg 1968). Con la progressione della malattia, il rame si mobilita dai depositi epatici per accumularsi in altri organi; in questi casi, pe-

rò, il metallo non scende mai al di sotto di 100 µg/g di tessuto secco, per cui è possibile affermare che il primo valore consenta la diagnosi, mentre il secondo sia molto indicativo per la diagnosi. È anche importante distinguere il morbo di Wilson dalle sindromi colestatiche in cui si osserva un incremento sia del rame contenuto nel fegato che della ceruloplasmina plasmatica, accanto a lesioni istologiche indicative di colestasi (Goldfischer e coll. 1980).

TREMORI

Le principali forme morbose caratterizzate dalla comparsa di tremore patologico sono elencate nella tabella 14. Nella pratica clinica è necessario distinguere i tremori associati a lesioni cerebellari da quelli dovuti a disturbi

Tab. 57 - Terapia medica del morbo di Wilson.

<i>Principio attivo</i>	<i>Denominazione commerciale</i>	<i>Dosaggio giornaliero</i>
Farmaci chelanti		
Penicillamina	Pemine capsule 150 mg	
	Sufortan confetti 300 mg	1-1,5 g ¹
Dimercaprolo	B.A.L. fiale 100 mg	0,3 g ²
Trietilenetetramina	(non disponibile in commercio)	1-1,5 ³
Riduzione dell'assorbimento di rame		
Dieta		
Sali di zinco	Solfato, acetato, gluconato di zinco	200-300 mg di Zn ³

1 Tre o quattro somministrazioni al dì, per via orale, a stomaco vuoto; in genere si associa piridossina (25 mg al dì, in un'unica somministrazione).

2 Una sola somministrazione al dì, in muscolo.

3 Due o tre somministrazioni al dì, per via orale, a stomaco vuoto.

Tab. 58 - Caratteri differenziali tra il tremore essenziale ed il morbo di Parkinson (da Koller 1987).

	<i>Morbo di Parkinson</i>	<i>Tremore essenziale</i>
Dati clinici		
Anamnesi familiare	In genere negativa	Positiva nel 50% dei casi
Richiesta di intervento medico	Precoce	Generalmente tardiva
Età di esordio	Adulta o presenile	Variabile (dall'infanzia all'età senile)
Tipo di tremore	A riposo	Posturale e cinetico
Topografia prevalente	Mani, gambe	Mani, testa, laringe
Evoluzione	Progressiva	Lentamente progressiva, con prolungate fasi stazionarie
Altri segni parkinsoniani (bradicinesia, rigidità, instabilità posturale)	In genere presenti	Sempre assenti
Risposta al trattamento		
Alcol	Nessun effetto	Riduzione significativa del tremore
L-DOPA	Efficace	Inefficace
Propanololo	Talora efficace	Efficace
Primidone	Inefficace	Efficace

del movimento non cerebellari. A questo riguardo, il criterio diagnostico più importante è costituito dall'analisi della frequenza del tremore, che nelle sindromi cerebellari generalmente non supera 4 Hz. L'analisi delle variazioni del tremore in relazione ai movimenti volontari costituisce un criterio talora impreciso. Questa affermazione è valida soprattutto nel caso dei tremori posturali, che sono presenti in numerose forme morbose ed anche nella sindrome paleocerebellare, di cui costituiscono in genere l'unico segno clinico. Questa interessante sindrome pone talora problemi di diagnosi differenziale con il tremore ortostatico (Albanese e coll. in preparazione), ma costituisce parte integrante delle sindromi cerebellari, la cui descrizione esula dagli scopi di questo volume. Il tremore mesencefalico, una condizione rara che rappresenta l'unica sindrome tremorigena caratterizzata contemporaneamente da tremore a riposo, posturale e cinetico, è stato già descritto in precedenza (pag. 141). Pertanto, qui si farà cenno soltanto a due sindromi tremorigene: il tremore essenziale, che è il più comune disturbo del movimento caratterizzato soltanto dalla comparsa di tremore, ed il tremore ortostatico, che rappresenta una forma clinica più rara.

Tremore essenziale

Il tremore essenziale è una forma morbosa abbastanza comune, caratterizzata soltanto dalla presenza di tremore (Critchley 1949). Come già detto, il tremore essenziale è talora confuso con la forma tremorigena del morbo di Parkinson, anche a causa dell'incidenza di entrambe le malattie nelle stesse famiglie (si veda pag. 223). Hoehn e Yahr (1967) hanno riferito che 39 su 856 (4,6%) pazienti della loro casistica di forme parkinsoniane aveva ricevuto una diagnosi errata di questo tipo. I caratteri clinici utili per porre diagnosi differenziale tra le due forme sono riassunti nella tabella 58. La distinzione del tremore essenziale dal morbo di Parkinson può risultare difficile soltanto nei casi in cui le due forme morbose coesistano, oppure quando la componente posturale del tremore parkinsoniano (che è generalmente minima) acquisti una certa preponderanza.

Nella sua forma tipica, il tremore essenziale colpisce gli arti superiori dove ha una topografia distale. È assente a riposo; compare durante il mantenimento delle posture, generalmente perde di intensità durante i movimenti

e ricompare dopo il completamento di un compito motorio (tabella 14). Il tremore essenziale può anche avere una componente cinetica, che è generalmente meno accentuata di quella posturale. A differenza del tremore parkinsoniano, che produce movimenti alternati di pronazione e supinazione con frequenza di 3-6 Hz, il tremore essenziale produce in genere movimenti di flessione ed estensione di frequenza maggiore (5-9 Hz). Il tremore può colpire qualunque parte del corpo, ma predilige le mani, che interessa generalmente in modo non simmetrico, e la testa, dove assume un aspetto assenziente (che riproduce il cenno comunemente usato per dire sì) o dissenziente. I pazienti lamentano difficoltà durante la scrittura, nell'atto di bere e di mangiare e spesso riferiscono l'imbarazzo relazionale provocato dal tremore del capo. A volte è anche possibile osservare un tremore della voce, che assume una caratteristica intonazione tremolante. Gli arti inferiori sono colpiti solo di rado. Nelle fasi iniziali il tremore è spesso unilaterale ed intermittente, ma, di norma, diviene presto bilaterale pur se mantiene una caratteristica asimmetria. Il tremore essenziale può comparire in età adolescenziale (il cosiddetto tremore giovanile), adulta, presenile o senile (tremore senile); in circa il 50% dei casi l'anamnesi indica che la malattia ha carattere familiare (Critchley 1972). Il tremore si aggrava progressivamente, ma in modo molto irregolare; il fatto che possa restare stazionario per molti anni e poi mostri periodi di evolutività giustifica il fatto (di esperienza comune) che i pazienti si rivolgano tardivamente al medico, talora anche trent'anni dopo l'inizio dei sintomi.

L'esperienza clinica indica che, accanto ai casi che presentano la forma clinica paradigmatica qui descritta, ve ne sono altri con semeiologia atipica o complessa. Marsden e coll. (1983a) hanno proposto una classificazione clinica del tremore essenziale in quattro tipi. Il tremore di tipo 1 è un'accentuazione del tremore fisiologico, ha una frequenza di 8-12 Hz e non presenta incidenza familiare. Il tremore di tipo 2 corrisponde al tremore essenziale be-

nigno, ha una frequenza di 5-8 Hz, cioè inferiore a quella del tremore fisiologico, presenta comunemente un'incidenza familiare (la maggior parte dei tremori familiari appartengono, infatti, a questo gruppo) e risponde favorevolmente alla somministrazione di alcol e di farmaci β -bloccanti. Il tipo 3 corrisponde alle forme gravi di tremore essenziale; ha ampiezza elevata, una bassa frequenza (4-6 Hz) e può talora persistere anche a riposo; non presenta incidenza familiare e non risponde favorevolmente alla terapia con alcol o con farmaci β -bloccanti. Il tipo 4 è il tremore essenziale sintomatico, associato ad altri disturbi del movimento, ad esempio di distonia, di neuropatia periferica, di mioclonie essenziali o di atassia di Freidreich. Secondo Marsden e coll. (1983a) i diversi tipi di tremore essenziale sono prodotti da meccanismi patogenetici differenti: il tipo 1 è prodotto da oscillazioni dell'arco riflesso spinale, che possono essere sincronizzate da stimoli esterni, mentre i tipi 2 e 3 sono prodotti dall'attività di strutture centrali (figura 52).

È opportuno ricordare che esistono anche forme particolari di tremore ereditario, come il tremore isolato del mento che è stato osservato in diverse famiglie (Laurence e coll. 1968); si tratta di un tremore isolato del muscolo mentale, con frequenza elevata ed ampiezza ridotta, che è ereditato con modalità autosomica dominante. Anche il tremore idiopatico della scrittura (Rothwell e coll. 1979), una forma morbosa alquanto rara, può essere ricollegato al tremore essenziale (Kachi e coll. 1985). Si tratta di un movimento di pronazione e supinazione dell'avambraccio che compare soltanto durante la scrittura, ha una frequenza paragonabile a quella del tremore essenziale e risponde positivamente alla terapia con propranololo. Come già detto, il tremore di tipo 4 si associa ad altre condizioni morbose, alcune delle quali sono abbastanza rare (si veda: Larsen e Calne 1983). Una forma morbosa particolare è data dall'associazione di tremore essenziale con alcune forme di neuropatia periferica (Shahani 1984; Smith e coll. 1984). Si tratta prevalentemente della neuropatia sen-

sorimotoria ereditaria di tipo 1 e, più raramente, della forma di tipo 2. La denominazione eponima "sindrome di Roussy-Levy" indica le forme in cui il tremore costituisce il sintomo prevalente. Nelle neuropatie acquisite, in particolare nelle forme paraproteinemiche, è possibile osservare un tremore posturale, che in genere ha carattere transitorio e può comparire in qualunque fase della malattia. Nella gammopatia monoclonale IgG o IgM il tremore posturale costituisce in genere un reperto costante. Vi sono dati a favore dell'origine centrale di questi tremori, ma non è stato ancora chiarito quale sia il meccanismo capace di attivare circuiti oscillanti centrali nelle neuropatie periferiche.

Terapia

Il tremore essenziale può essere curato in modo efficace, ma generalmente non risolutivo. In primo luogo è da notare che, nella maggior parte dei casi, il tremore si attenua in modo evidente dopo l'assunzione di basse dosi di **alcol** (Koller 1984a; Koller e Biary 1984); si tratta di un effetto così caratteristico e specifico da poter essere utilizzato come un criterio *ex adiuvantibus* per confermare la diagnosi. Secondo Teräsväinen e coll. (1986) questo è un effetto specifico dell'alcol etilico, poiché gli alcol con catene carboniche più lunghe sono inefficaci. La risposta all'alcol avviene molto rapidamente ed è di breve durata; ciò fa sì che non siano rari i casi di etilismo nei pazienti con tremore essenziale, soprattutto quando si tratta di forme cliniche ad esordio precoce che colpiscono chi necessita di un accurato controllo della motilità delle mani. I dati riportati in letteratura sulla incidenza di etilismo nei pazienti con tremore essenziale sono, però, contraddittori (Nasrallah e coll. 1982; Koller 1983b). In questi casi è anche possibile che la ricomparsa del tremore, dopo la sospensione dell'alcol, faccia ipotizzare erroneamente la presenza di un delirium tremens. La somministrazione di alcol non rappresenta, però, il trattamento farmacologico più adatto per il tremore essenziale.

Fin dalla prima osservazione dell'efficacia terapeutica del **propanololo** (Winkler e Young 1971), questa molecola ha rappresentato il farmaco di prima scelta per la terapia del tremore essenziale. Diversi studi clinici hanno dimostrato che il propanololo consente di ottenere una significativa riduzione dell'ampiezza del tremore, in media del 45% rispetto a quanto osservato con la somministrazione di placebo (Dupont e coll. 1973; Morgan e coll. 1973; Winkler e Young 1974; Calzetti e coll. 1983b). Vi è una significativa variabilità individuale di risposta (Koller 1986), ma in linea generale è possibile affermare che gli effetti terapeutici più efficaci si ottengono nei tremori di bassa frequenza con ampie oscillazioni (Calzetti e coll. 1983b). Per ottenere il massimo beneficio è generalmente necessario prescrivere dosi giornaliere di circa 240 mg al dì in più somministrazioni. Dosi più elevate non producono in genere alcun beneficio aggiuntivo (Winkler e Young 1974; Jefferson e coll. 1979a); tuttavia è stato osservato che in taluni pazienti è necessario somministrare fino a 800 mg al dì per ottenere livelli plasmatici ottimali di propanololo (McAllister e coll. 1977). La somministrazione di propanololo a liberazione protratta consente di somministrare il farmaco una sola volta al dì ed è preferita dalla maggior parte dei pazienti (Koller 1985). Anche l'assunzione di dosi singole è in grado di ridurre l'ampiezza del tremore essenziale (Calzetti e coll. 1983a). Koller e Royce (1985) hanno somministrato 120 mg di propanololo per via orale. L'effetto terapeutico massimo è comparso due ore dopo l'assunzione ed è durato al massimo otto ore. Queste ricerche dimostrano che il farmaco può essere anche somministrato in modo non continuo, in base alle necessità. I pazienti che lo desiderino possono assumere una dose unica di propanololo prima di intraprendere attività che sono prevedibilmente in grado di accentuare il tremore o il cui svolgimento sia alterato dalla presenza del tremore (ad esempio, un incontro di lavoro o un pasto al ristorante). Questo approccio terapeutico offre il vantaggio aggiuntivo di evitare la comparsa di fenome-

ni di tolleranza al farmaco (Findley e coll. 1986).

Il meccanismo d'azione del propanololo non è stato ancora chiarito in modo definitivo. Il meccanismo d'azione dell'alcol e quello dei farmaci β -bloccanti sono stati riferiti a pag. 140. Il tremore essenziale può essere trattato con diversi altri farmaci- β bloccanti (Jefferson e coll. 1979b, Calzetti e coll. 1981; Larsen e Teräväinen 1981). I farmaci dotati di una prevalente azione sui recettori del tipo β_1 sono meno efficaci di quelli che agiscono sui recettori di tipo β_2 e non vi è alcun altro farmaco di questa classe più efficace del propanololo. Pertanto, è lecito presumere che il propanololo agisca attraverso i recettori di tipo β_2 , ma non è possibile escludere che l'attività terapeutica sia mediata dai recettori di tipo β_1 o da meccanismi centrali (Cleeves e Findley 1984; Wilson e coll. 1984). L'identificazione del meccanismo d'azione di questo farmaco è anche alla base della valutazione della durata d'azione. Uno studio di Findley e coll. (1986) indica che circa il 50% di un gruppo di pazienti selezionato per la presenza di un'adeguata risposta terapeutica al propanololo ne ha sospeso di propria iniziativa l'assunzione o è passato a un regime terapeutico discontinuo, perché ha notato una perdita di efficacia del farmaco. Solo nel 25% dei pazienti che hanno proseguito il trattamento è stato osservato che la risposta terapeutica si è mantenuta costante per uno o due anni.

Il **primidone** è il farmaco di seconda scelta nel trattamento del tremore essenziale. Questo può essere somministrato sia in associazione che in alternativa al propanololo, in particolare nei casi in cui le condizioni interistiche non consentano l'assunzione di farmaci β -bloccanti. 750 mg al dì di primidone hanno un'efficacia paragonabile a quella di 240 mg al dì di propanololo (Findley e coll. 1985). In alcuni pazienti il primidone è molto efficace in monoterapia, in altri gli effetti migliori sono forniti dall'associazione con propanololo (Koller e Royce 1986). È possibile che il primidone sia dotato di un'azione antitremorige-

na diretta; comunque, nell'organismo esso è metabolizzato in feniletilmalonamide ed in fenobarbitale; il secondo di questi composti è dotato di attività antitremorigena (Findley e coll. 1985). L'attività antitremorigena del **fenobarbitale** è di entità paragonabile a quella del propanololo (Baruzzi e coll. 1985; Findley e Cleeves 1985).

Tremore ortostatico

Heilman (1984) ha recentemente descritto con il nome di "tremore ortostatico" un peculiare quadro clinico osservato in tre pazienti. Si tratta di un tremore del tronco e della porzione prossimale degli arti inferiori, che compare gradualmente quando i pazienti assumono la stazione eretta e si riduce o scompare durante il cammino e in posizione di riposo (ad esempio, in posizione seduta o distesa). Heilman (1984) ha osservato che il tremore ortostatico è rapido (ma di frequenza non specificata), irregolare e asincrono; a differenza del tremore essenziale, può essere trattato con clonazepam, ma non con farmaci β -bloccanti.

In seguito, Thompson e coll. (1986) hanno osservato un paziente con un quadro clinico simile, poiché il tremore compariva soltanto quando egli stava fermo in piedi; il tremore cessava appena il paziente iniziava a camminare. A differenza di quanto osservato da Heilman (1984), nel paziente studiato da Thompson e coll. (1986) il tremore aveva una frequenza molto elevata (circa 16 Hz), era simmetrico e sincrono. Lo studio neurofisiologico di questo caso ha mostrato la presenza di alcune importanti differenze con il tremore essenziale: (1) la frequenza elevata; (2) l'impossibilità di influenzare la frequenza o la fase del tremore mediante la stimolazione dei nervi periferici; (3) la sincronia. Non è nota la risposta di questo paziente alla somministrazione di farmaci.

Wee e coll. (1986) hanno osservato un tre-

more ortostatico in due soggetti (madre e figlia) appartenenti ad una famiglia in cui erano presenti altri soggetti con forme tipiche di tremore essenziale. La somministrazione di clonazepam ha prodotto un certo beneficio nelle due pazienti con tremore ortostatico, mentre la somministrazione di alcol e di farmaci β -bloccanti è risultata inefficace. Questi due casi differiscono da quello descritto da Thompson e coll. (1986) per la frequenza del tremore (6-7 Hz), ma hanno una fenomenologia per il resto tipica, ivi compresa la risposta al clonazepam. Nei due pazienti di Wee e coll. (1986) il tremore poteva essere anche evocato in posizione di riposo, quando fosse loro chiesto di muovere uno degli arti inferiori contro resistenza. In seguito, l'osservazione di altri casi simili ha confermato che questa forma clinica ha una patogenesi centrale ed è caratterizzata da un quadro clinico abbastanza tipico, cioè da un tremore di frequenza rapida (8-16 Hz), che compare durante la stazione eretta e scompare o si attenua durante il cammino, la posizione seduta o distesa (Veilleux e coll. 1987; Uncini e coll. 1989).

COREE

Malattia di Huntington

Nella regione sud orientale di Long Island, nello stato di New York, la malattia di Huntington⁶⁸ era nota perlomeno fin dagli inizi dell'Ottocento, con il nome dialettale di *the magrums*. Il primo resoconto scientifico di questa forma morbosa si deve al dottor C.O. Waters, che informò per lettera il suo docente (il professor R. Dunglison) dell'esistenza di "una singolare affezione convulsiva" di natura ereditaria. Questi, che non ne aveva alcuna nozione diretta, pubblicò integralmente la lettera di Waters nella prima edizione del

suo trattato di medicina (Dunglison 1842). Un'altra descrizione della malattia è stata poi pubblicata da Lyon (1863), medico interno del Bellevue Hospital di New York. A questa è seguito l'articolo di Huntington (1872), che ha fornito l'eponimo alla forma morbosa. A oltre cent'anni di distanza dalla descrizione della "corea degenerativa" (Huntington 1872), la diagnosi di questa malattia si basa ancora essenzialmente sull'esame clinico e, in particolare, sulla presenza di tre elementi: (1) la familiarità, (2) i movimenti coreici o la sintomatologia rigido-acinetica, (3) le alterazioni psichiatriche. Si tratta di una malattia dai caratteri drammatici, poiché colpisce normalmente persone adulte che hanno avuto già figli. A differenza che nelle forme morbose trasmesse con modalità autosomica recessiva (ad esempio, il morbo di Wilson), la natura autosomica dominante della malattia di Huntington fa sì che i pazienti e i loro parenti siano già a conoscenza della tara ereditaria, poiché hanno osservato la progressiva ed inarrestabile evoluzione della malattia in altri soggetti della loro famiglia. Da qui deriva il calvario dei genitori, che scrutano i loro figli per intuire quale di essi sia affetto, e quello dei fratelli dei pazienti, che attendono di conoscere il loro futuro. La centralità del problema all'interno della famiglia colpita, ed il particolare carattere dei soggetti colpiti, sono alla base dell'alta percentuale di suicidi tra i pazienti. Huntington (1872) ha notato che "la corea ereditaria [...] è confinata ad alcune famiglie, che fortunatamente sono in numero limitato, e costituisce un cimelio tramandato da molte generazioni fin dal lontano passato. Tra coloro nelle cui vene scorrono i semi della malattia se ne parla con una sorta di terrore, e non se ne fa cenno esplicito se non quando vi sia una necessità disperata e si parla, allora, di «quella malattia»".

68. In questo testo è utilizzata l'espressione "malattia di Huntington" invece della dizione "corea di Huntington", ancora oggi diffusa. Infatti, la forma ipocinetica (talora descritta anche con il bisticcio di parole *chorea sine chorea*) fa parte integrante del quadro clinico della malattia, anche se non è caratterizzata da una sintomatologia coreica.

Per queste ragioni, i tentativi di identificare precocemente la malattia di Huntington (con gli importanti risvolti eugenetici e sociali che ne conseguono) hanno caratterizzato gran parte della ricerca svolta negli ultimi anni. Taluni studi, rivelatisi infruttuosi, hanno ormai soltanto un valore storico; valgano da esempio l'analisi morfometrica di radiotomogrammi computerizzati (Neophytides e coll. 1979) e lo studio biochimico del liquor (Manyam e coll. 1979). Nel corso degli ultimi sei anni il panorama delle conoscenze sulla malattia di Huntington è stato rivoluzionato dalla possibilità di studiare una famiglia venezuelana molto ramificata. La prima descrizione dell'esistenza di soggetti coreici nella regione di Maracaibo si deve a Negrette (1958); in seguito, in occasione del congresso internazionale tenuto negli Stati Uniti d'America per celebrare il centenario della pubblicazione di Huntington, Avila-Giron (1973) ha riferito dell'esistenza di questi pazienti e ha indicato la particolare estensione e ramificazione dell'albero genealogico. All'inizio degli anni Ottanta, quando alcuni ricercatori statunitensi hanno cercato di individuare un albero genealogico sufficientemente ampio su cui applicare la metodica del DNA ricombinate, questa famiglia venezuelana è stata scelta per le ricerche di genetica molecolare. In breve, da qui ha tratto origine un fecondissimo progetto di ricerca internazionale in collaborazione tra ricercatori statunitensi di diverse università e i ricercatori venezuelani dell'università di Zulia. I dati raccolti su questi pazienti hanno permesso di scoprire la localizzazione del gene della malattia e consentono oggi di approfondire numerosi altri aspetti clinici e neurobiologici. Infatti, il gene della malattia di Huntington è stato importato in Venezuela circa 150 anni fa. Questo gene si esprime in tutti i diversi fenotipi finora osservati anche in famiglie meno estese studiate in altri paesi del mondo: alcuni pazienti presentano prevalentemente sintomi psichiatrici; in altri predominano la corea, la

demenza o la distonia; altri ancora presentano prevalentemente movimenti buccali e linguistici del tutto simili a quelli osservati nelle discinesie tardive; infine, il 10% dei casi presenta forme cliniche ipocinetiche (Young e coll. 1986b).

*Genetica (M. Frontali)**

La trasmissione della malattia di Huntington segue in modo regolare la eredità dei caratteri autosomici dominanti: le persone affette che, salvo casi eccezionali sono eterozigoti per il gene, hanno in media il 50% dei figli affetti (eterozigoti anch'essi), indipendentemente dal sesso, ed il 50% dei figli normali (omozigoti normali), se il coniuge è normale. Si conoscono rari casi di matrimoni tra due affetti (Hayden 1981; Wexler e coll. 1987) che possono dare origine oltre che a figli eterozigoti (50%) e omozigoti normali (25%) anche a figli omozigoti per il gene patologico (25%). Questi ultimi, che solo recentemente hanno potuto essere individuati mediante analisi del DNA (vedi oltre), sembrano avere una sintomatologia esattamente sovrapponibile a quella degli eterozigoti (Wexler e coll. 1987), a differenza di quasi tutte le malattie genetiche autosomiche dominanti per le quali la condizione di omozigote per il gene patologico presenta una gravità molto maggiore dell'eterozigote fino ad essere incompatibile con la vita, come nel caso ad esempio dell'acondroplasia. La identità dell'azione patologica del gene per la malattia di Huntington in singola ed in doppia dose indica che la proteina da esso prodotta, a tutt'oggi sconosciuta, agisce con un effetto a soglia e che l'anomalia non è costituita dalla inattivazione di una proteina normalmente funzionante, ma dalla produzione di una proteina dannosa (Wexler e coll. 1987).

Il gene della malattia di Huntington sembra esprimersi sempre, purché l'individuo che

* Istituto di Medicina Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

lo porta viva abbastanza a lungo. In media, l'inizio dell'espressione genica (cioè l'età di insorgenza della malattia) è intorno ai quarant'anni, ma essa varia dai 4 ai 70 e più anni. Se si definisce come penetranza di un gene la quota di eterozigoti che mostrano il fenotipo specifico rispetto agli eterozigoti totali, tale quota aumenta progressivamente con l'età, fino ad arrivare a circa il 100% a 70 anni (Conneally 1984). La straordinaria variabilità dell'età di insorgenza della malattia di Huntington ha stimolato l'interesse dei ricercatori per i fattori che modulano l'esordio della malattia, nella speranza di poterli eventualmente controllare. L'esistenza di fattori genetici nella determinazione dell'età di insorgenza è stata ipotizzata sulla base della correlazione esistente tra i membri di una stessa famiglia (Pericak-Vance e coll. 1983). Non sembra tuttavia che si tratti di una vera e propria eterogeneità genetica (nel senso dell'esistenza di diversi geni per la malattia di Huntington con diverse età di insorgenza), quanto piuttosto dell'esistenza di geni "modificatori" del carattere (Pericak-Vance e coll. 1983; Finch 1980). Ulteriori ipotesi sono state recentemente avanzate per spiegare un inatteso fenomeno, quello cioè di una assai più frequente trasmissione paterna dei casi giovanili con insorgenza, cioè, al di sotto dei vent'anni (Merritt e coll. 1969). La trasmissione materna della malattia, viceversa, sembrerebbe esercitare una sorta di "effetto ritardante" (Myers e coll. 1983). Questo fenomeno, più volte riconfermato in varie popolazioni (Newcombe e coll. 1981; Folstein e coll. 1987), non può essere spiegato sulla base delle leggi mendeliane dell'eredità e si è ricorsi all'ipotesi di un'eredità citoplasmatica (Merritt e coll. 1969) e più recentemente a quella di un *imprinting* genomico (Ridley e coll. 1988), cioè di una diversa distribuzione della metilazione dei cromosomi di origine materna e paterna (Reik e coll. 1987). È da menzionare tuttavia che in alcune popolazioni, come in quella italiana (Di Maio e coll. 1984; Frontali e coll. 1990) e nei neri americani (Lazzarini e coll. 1984), non è stato messo in evidenza alcun effetto del sesso del genitore che trasmette il ge-

ne sull'età di insorgenza dei sintomi. Ciò implica che, accanto a fattori biologici, esistono anche fattori culturali (ad esempio demografici) che incidono sul fenomeno.

Genetica molecolare

Una tappa importante nello studio di una malattia genetica è l'identificazione di marcatori genetici ad essa associati (in *linkage*), cioè di caratteri polimorfici che, giacendo nel genoma in prossimità del locus per la malattia, permettano di distinguere il cromosoma che possiede l'allele sano da quello che possiede l'allele patologico. Ciò ha una notevole rilevanza soprattutto quando il genotipo per il sito polimorfico sia facilmente evidenziabile e non sia possibile evidenziare direttamente il gene della malattia: in questi casi il marcatore può fornire informazioni indirette sulla trasmissione del cromosoma che contiene il gene patologico e può essere utilizzato come un test preclinico o prenatale della malattia. Naturalmente, trattandosi di informazioni indirette, esse sono soggette ad un errore che è proporzionale alla probabilità di ricombinazione tra i due loci; questa è tanto minore quanto più sono vicini i loci. Con questo approccio è anche possibile arrivare a localizzare il gene della malattia su di uno specifico cromosoma, oppure sapere se esistano più geni per la stessa malattia localizzati in parti diverse del genoma, e infine tentare di arrivare ad isolare il gene della malattia per effettuarne uno studio diretto.

Nella malattia di Huntington, la ricerca di un marcatore genetico associato ha dato risultati positivi solo recentemente attraverso lo studio dei polimorfismi per siti di restrizione. Si tratta di polimorfismi di specifiche sequenze nucleotidiche del DNA, ripetute ad intervalli irregolari nel genoma, le quali vengono riconosciute da specifici enzimi di restrizione, che tagliano il DNA in quel punto, frammentandolo così in segmenti di diversa lunghezza. La variazione di singoli nucleotidi può eliminare un punto di taglio o crearne uno nuovo. La

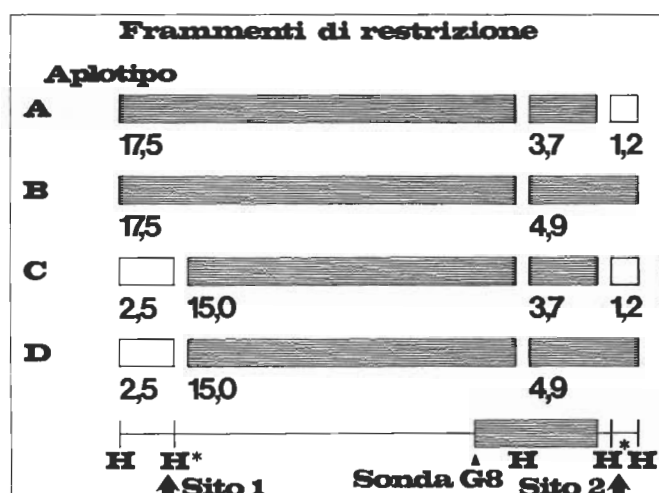


Fig. 72 - Siti polimorfici di restrizione dell'enzima Hind III, rivelati dalla sonda molecolare G8. La sonda identifica due frammenti, rispettivamente con lunghezza massima di 17,5 kbasi e di 4,9 kbasi, in quanto è parzialmente complementare ad entrambi. Ciascun frammento contiene un sito di restrizione polimorfico cosicché può, dopo la digestione con Hind III, presentare la sua lunghezza massima oppure presentarsi suddiviso in due sottoframmenti. Nel sito 1 si potrà quindi avere un unico frammento di 17,5 kbasi, oppure uno di 15 e uno di 2,5 kbasi, mentre nel sito 2 vi potrà essere un solo frammento di 4,9 kbasi oppure uno di 3,7 e uno di 1,2 kbasi. L'identificazione da parte della sonda di un frammento di 17,5 kbasi indica quindi che manca il punto di taglio al sito 1, mentre la indentificazione di un frammento di 15 kbasi indica che il punto di taglio è presente. Analogamente, per il sito 2 la identificazione di un frammento di 4,9 o di 3,7 kbasi indicano, rispettivamente, l'assenza o la presenza del punto di taglio. Ognuno dei due cromosomi 4 di una cellula diploide di un individuo contiene uno dei quattro assortimenti possibili per due siti, ciascuno con due alleli. **1.** Entrambi i siti polimorfici presentano una sequenza non tagliata da Hind III, ed allora verrà rilevato un frammento di 17,5 kbasi ed un frammento di 4,9 kbasi (aplotipo B). **2.** È presente il punto di taglio al sito 1, ma non al sito 2, e allora si formano due frammenti riconoscibili dalla sonda, uno di 15 e l'altro di 4,9 kbasi (aplotipo D). **3.** È presente il punto di taglio al sito 2, ma non al sito 1, e allora si formano un frammento di 17,5 e uno di 3,7 kbasi (aplotipo A). **4.** Entrambi i siti hanno la sequenza tagliata e si identifica un frammento di 15 ed uno di 3,7 kbasi (aplotipo C). Da Gusella e coll. (1984), con modifiche.

presenza o l'assenza di uno specifico punto di taglio costituisce il polimorfismo in questione. Esso può essere identificato con procedimenti elettroforetici, che separano i diversi frammenti di DNA a seconda della loro lunghezza. Il gene in studio sarà quindi contenuto in uno di questi frammenti, la cui lunghezza sarà determinata dai siti di restrizione a monte e a valle dello stesso. Diviene a questo punto indispensabile identificare tale frammento, dopo averlo separato elettroforeticamente dagli altri. Quando non si possa disporre di una copia del DNA del gene in studio, ciò può esse-

re fatto, come nel caso della malattia di Huntington, se si dispone della copia, marcata radioattivamente, di una sequenza anonima di DNA contenuta nello stesso frammento. Si tratta in entrambi i casi di una sonda molecolare che va ad ibridarsi con la sequenza complementare presente nel frammento suddetto, rivelandone, attraverso la radioattività, la posizione sulla piastra elettroforetica e quindi la lunghezza.

Nel 1983, Gusella e coll. hanno dimostrato l'associazione tra la malattia di Huntington e

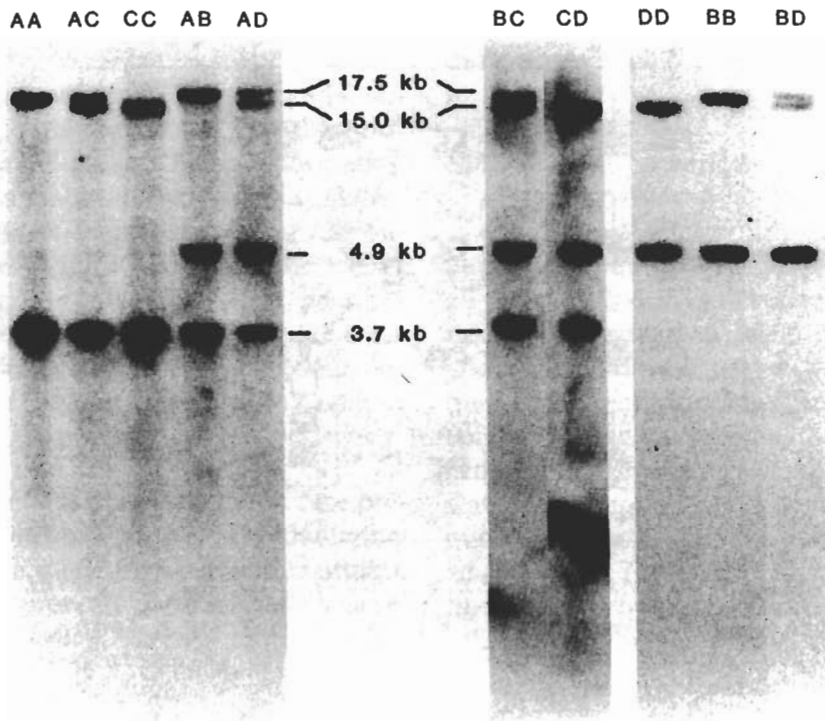


Fig. 73 - Autoradiografia che mostra la separazione con procedimenti elettroforetici dei frammenti di DNA ottenuti per digestione dell'enzima Hind III, ed ibridati con la sonda molecolare G8 marcata radioattivamente. Ogni colonna rappresenta uno dei 10 possibili genotipi che si ottengono dalla combinazione dei 4 aplotipi al locus G8 in un individuo diploide. Da Gusella e coll. (1984).

due siti di restrizione polimorfici, molto vicini tra loro, rivelati da una sonda molecolare (denominata G8) costituita da un tratto anonimo di DNA di 5,5 Kbasi, localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 (figure 72, 73). La distanza di ricombinazione tra il gene della malattia e il locus individuato dalla sonda è di 4-6 centiMorgan. Successivamente, sono state identificate altre sonde molecolari capaci di rivelare polimorfismi del DNA ancora più vicini al gene della malattia di Huntington (Gilliam e coll. 1987; Wasmuth e coll. 1988).

La localizzazione del locus della malattia e la identificazione dei siti di restrizione ad esso associati devono essere considerate tappe di un lungo cammino verso l'isolamento del gene e la sua clonazione (Gusella e coll. 1984). Tut-

tavia, questo tipo di ricerca ha avuto immediate conseguenze applicative, poiché ha consentito di identificare gli individui eterozigoti per la malattia prima della comparsa dei sintomi (e quindi anche in epoca prenatale). Ciò ha naturalmente molta importanza sul piano preventivo ed apre anche le porte ad una nuova ricerca sul piano clinico e fisiopatologico, poiché consente lo studio della storia naturale della malattia e delle sue fasi precoci e presintomatiche.

Studio presintomatico

La diagnosi presintomatica e prenatale della malattia di Huntington, effettuata mediante sonde molecolari in soggetti a rischio, non è

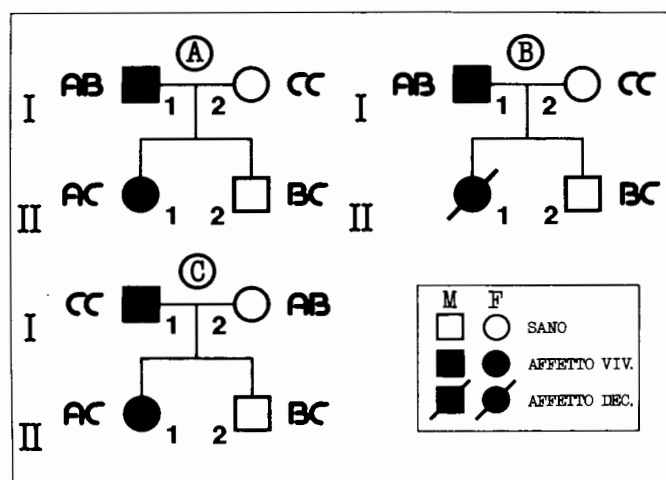


Fig. 74 - La trasmissione ereditaria dei due polimorfismi Hind III della sonda G8 può consentire di identificare l'aplotipo associato al gene della malattia. **A.** Famiglia informativa: l'individuo affetto I1 ha trasmesso la malattia al figlio II1 contemporaneamente all'aplotipo A. Il genotipo di II2 indica che, a meno di un evento di ricombinazione (probabilità del 4%), questi non ha ereditato il gene della malattia, poiché ha ereditato dal padre l'aplotipo B. **B.** Famiglia non informativa, poiché non è possibile ricostruire la fase di associazione: non è possibile, cioè, sapere se il gene della malattia venga trasmesso con l'aplotipo A o con l'aplotipo B di I1; l'individuo II2 non fornisce informazioni, in quanto potrebbe ammalarsi successivamente. **C.** Famiglia non informativa, poiché l'individuo I1 è omozigote per l'aplotipo C: non è possibile sapere se l'aplotipo C di II2, ereditato dal padre, sia in associazione con il gene patologico o con quello normale.

fondata sull'identificazione diretta del gene, ma sulle informazioni riguardo all'eredità del gene patologico che possono essere desunte dallo studio di uno o più marcatori genetici associati a (in *linkage* con) il locus della malattia. Ciò implica che il test presintomatico o prenatale non può essere eseguito solo sull'individuo a rischio, ma richiede l'analisi dell'intero nucleo familiare a cui questi appartiene, in modo da poter identificare: (1) la fase del *linkage*, cioè quale allele di un dato sito polimorfico giaccia sullo stesso cromosoma del gene patologico in quella specifica famiglia; (2) se l'individuo appartenga a una famiglia informativa, cioè se la disposizione degli alleli nei genitori dia informazioni non ambigue sull'eredità del gene per la malattia (figura 74). Non tutte le famiglie sono informative, hanno cioè una composizione di membri sani ed

affetti o una disposizione degli alleli tale da consentire questo tipo di analisi (figura 74). Si calcola che circa il 40% delle persone a rischio appartenga a famiglie con struttura non adatta (Farrer e coll. 1988) e che nel 10% dei casi non sia informativa la disposizione degli alleli nei 12 polimorfismi identificati con la sonda di Gusella e coll. (1983). L'identificazione di nuove sonde molecolari, capaci di rivelare altri polimorfismi di restrizione consente di ridurre ulteriormente quest'ultima quota, mentre la percentuale di soggetti con struttura familiare inadeguata non è ovviamente modificabile, se non col passare del tempo. Da questo punto di vista, l'istituzione di banche del DNA di individui affetti svolge un ruolo importante. Esse consentono, infatti, di non perdere l'informazione contenuta nel DNA di individui prossimi al decesso nell'attesa che al-

tri membri della famiglia divengano clinicamente informativi.

L'errore diagnostico del test dipende, come si è detto, dalla distanza di ricombinazione tra il locus del polimorfismo informativo e il locus per la malattia. Per la sonda G8 l'errore è pari al 4-6%, mentre ha valori certamente inferiori per le altre sonde (Gilliam e coll. 1987; Wasmuth e coll. 1988). Due possibili fonti di errore, nei confronti delle quali è necessario effettuare controlli accurati, sono costituite da una errata diagnosi di malattia di Huntington e da paternità illegittime.

La possibilità di diagnosticare in fase presintomatica una malattia così invalidante (nei confronti della quale non è possibile attuare alcuna terapia preventiva) ha suscitato una serie di perplessità sul piano etico; queste riguardano anche la possibilità di eseguire la diagnosi prenatale e la selezione di feti affetti per una malattia compatibile con una vita perfettamente normale, in media, fino a 40 anni. Tuttavia, indagini di opinione tra gli individui a rischio mostrano che oltre il 60% di essi pensano di ricorrere al test presintomatico (Mastromauro e coll. 1987; Meissen e Berchek 1987; Mekel e coll. 1987) e che dal 12% (Mastromauro e coll. 1987) a oltre il 40% di essi (Meissen e Berchek 1987; Mekel e coll. 1987) pensano di ricorrere alla diagnosi prenatale. Le motivazioni addotte per il test presintomatico vanno dalla impossibilità di vivere in una continua situazione di incertezza riguardo alla malattia, alla necessità di sapere, per poter prendere decisioni adeguate su problemi lavorativi, economici, familiari, riproduttivi, etc. Si deve considerare, inoltre, per quanto attiene alla diagnosi prenatale, che la trasmissione della malattia ai figli da parte di un genitore può indurre gravissimi sensi di colpa con serie ricadute sulla sua salute mentale (Wolff 1988). È quindi naturale che i genitori responsabili cerchino di prendere provvedimenti nei confronti della riproduzione. Ciò può essere ottenuto attraverso la scelta di non procreare, ma si tratta di una soluzione non facilmente

accettabile, soprattutto quando la tecnologia sia arrivata ad offrire la possibilità di riprodursi senza rischio o quasi.

Epidemiologia genetica

Le persone affette da malattie genetiche hanno generalmente un numero medio di figli inferiore a quello dei soggetti sani, il che riduce la probabilità di trasmettere i propri geni alla generazione successiva (*fitness*). La frequenza del gene patologico andrebbe così incontro ad una progressiva riduzione con le generazioni, se essa non fosse mantenuta costante nel tempo ad opera della immissione di nuovi geni patologici, che derivano da mutazioni fresche. *Fitness* e frequenza di mutazione sono, dunque, due parametri importanti nella epidemiologia genetica di una malattia.

A differenza di altre malattie genetiche, i soggetti con malattia di Huntington hanno un numero medio di figli non inferiore a quello degli individui normali, e tendono anzi ad averne in numero superiore (Walker e coll. 1981; Vivona e coll. 1988). Questa situazione assai peculiare indica che il gene della malattia può mantenere una frequenza costante, o addirittura diffondersi, nelle generazioni successive, in assenza o quasi di nuove mutazioni. Su questa base si è arrivati a formulare l'ipotesi che tutti i casi di malattia di Huntington siano riconducibili a uno o a pochi progenitori comuni, in cui sia avvenuta la mutazione (Hayden 1981; Conneally 1984). Questa ipotesi è ulteriormente suffragata dallo studio della malattia in diversi gruppi etnici. Essa, infatti, ha una frequenza assai maggiore nelle popolazioni caucasiche che nelle popolazioni orientali o nere africane. Inoltre, dati storici hanno messo in evidenza che la sua diffusione nelle popolazioni caucasiche non europee è legata alle grandi migrazioni avvenute negli ultimi 300 anni, soprattutto da Inghilterra, Olanda e Germania. Attraverso studi genealogici si è riusciti, ad esempio, a dimostrare che nella popolazione venezuelana del lago Maracaibo (che ha la pre-

valenza di malattia di Huntington più elevata del mondo: 7000 per milione) i malati appartengono tutti ad un'unica vastissima genealogia, originata probabilmente da un marinaio spagnolo giunto in questa località nella seconda metà dell'Ottocento (Avila-Giron 1973). Altri studi hanno permesso di identificare tra i primi coloni europei la capostipite delle attuali famiglie colpite dalla malattia nella popolazione caucasica del Sud Africa (Hayden e coll. 1980). La malattia di Huntington è peraltro presente, anche se con frequenze bassissime, anche nelle popolazioni orientali, nel subcontinente indiano e tra i Papua della Nuova Guinea (Hayden 1981). Non è nota l'origine del gene in queste popolazioni: può trattarsi sia di mutazioni autoctone che di commistione con geni caucasici. Nella popolazione nera degli Stati Uniti, la prevalenza della malattia di Huntington è compatibile con quella attesa sulla base dei dati relativi ad una presenza di geni caucasici pari al 24% (Reed 1969). Recentemente è stata osservata in Georgia una frequenza simile della malattia nella popolazione bianca e in quella nera (Folstein e coll. 1987). Ciò tuttavia è probabilmente da mettere in relazione al diverso tasso riproduttivo nei due gruppi etnici.

Sintomatologia

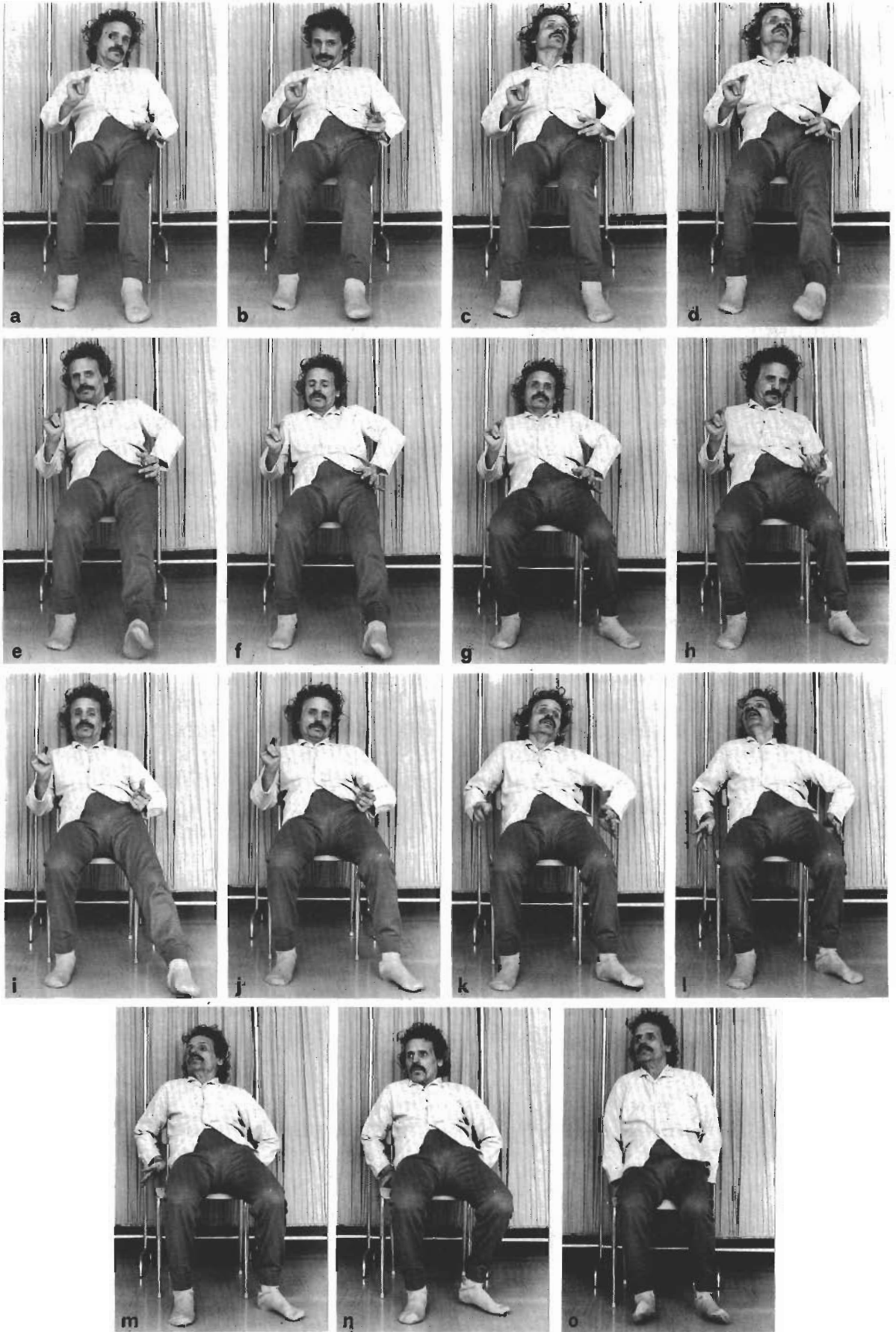
La malattia di Huntington si manifesta generalmente in età adulta con l'associazione di sintomi ipercineticici (corea), deterioramento intellettuale e alterazioni psichiche. In una minoranza di casi lo stesso quadro può comparire

in età giovanile o infantile; in altri casi, invece, la malattia di Huntington può presentare una sintomatologia ipocinetica (talora denominata variante rigida), che costituisce il quadro sintomatologico di gran lunga più frequente nelle forme con esordio in età inferiore ai vent'anni. Non esistono elementi clinici sufficienti per distinguere le forme che insorgono in età adulta da quelle giovanili e infantili; è però chiaro che queste ultime siano caratterizzate da un'elevata incidenza di sintomi associati e sono complessivamente più difficili da diagnosticare. D'altra parte, va anche considerato che anche la diagnosi della forma coreica implica l'esclusione della presenza di forme ipercinetiche ereditarie diverse dalla malattia di Huntington, quali, ad esempio, la corea benigna ereditaria, il mioclono essenziale ereditario, la neuroacantocitosi e le degenerazioni spinocerebellari ereditarie. Le coree sporadiche (con o senza alterazioni neuropsicologiche) pongono, poi, problemi diagnostici ancor più complessi. In alcuni di questi pazienti la diagnosi deriva dalla possibilità di identificare alterazioni metaboliche ed endocrine, ad esempio: degenerazioni epatocerebrali, tireotossicosi, gravidanza, assunzione di farmaci contraccettivi o di terapie ormonali. In altri casi, invece, è possibile scoprire la presenza di policitemia vera o di un lupus eritematoso.

Corea

Nei diversi pazienti con malattia di Huntington, anche se appartenenti ad una stessa

Fig. 75 - Sequenza fotografica dei movimenti involontari osservati in un paziente con malattia di Huntington. La ripresa è stata eseguita con scatti successivi, ciascuno della durata di 8 ms, cadenzati con la frequenza di 1,5 scatti al secondo; pertanto, tra due fotogrammi successivi vi è un intervallo di circa 650 ms. L'intera sequenza fotografica dura 10 secondi. Questa modalità di ripresa permette di valutare la rapidità e l'irregolarità dei movimenti coreici. La corea colpisce ogni parte del corpo ed è incessante. All'inizio della sequenza è possibile osservare che il capo viene esteso e ruotato, mentre compaiono movimenti atetosici delle mani e movimenti di flessione e di estensione dell'arto inferiore sinistro (a-e). In seguito vi è la comparsa di movimenti facciali (prima prevalentemente oculari, f-j, poi anche a carico della bocca, k-m) di movimenti del capo (h-m) e di una intensa discinesia coreica degli arti (i-n), più accentuata a sinistra. Nel tentativo di controllare questo movimento, il paziente schiaccia le mani, sedendosi sopra di esse con il corpo (o).



famiglia, è possibile osservare una elevata variabilità semeiologica dei movimenti coreici (si veda pag. 148); in ciascuno di essi, però, i movimenti involontari sono caratterizzati da una topografia e da una fenomenologia caratteristicamente costanti e talora così ripetitive da assumere un aspetto stereotipico. La progressione della malattia è caratterizzata da una accentuazione dell'intensità e dalla estensione topografica delle ipercinesie.

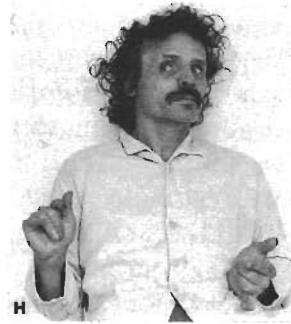
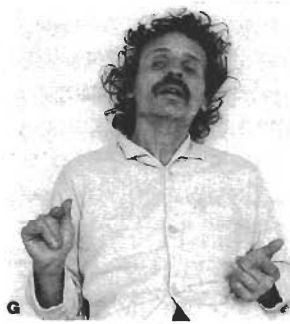
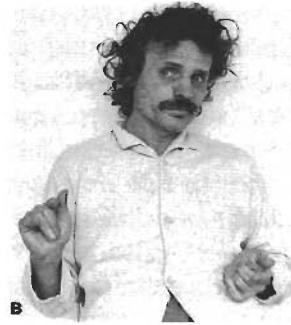
I movimenti coreici compaiono generalmente agli arti. Inizialmente si tratta di movimenti fugaci, di flessione o di estensione delle dita ("gesti da pianista"), che compaiono soprattutto durante il cammino, ma possono essere osservati anche in posizione seduta, oppure durante alcuni gesti abituali, come abbottonare gli abiti o mangiare. Con l'aggravamento del quadro, gli arti compiono movimenti sempre più ampi e, a causa della loro comparsa brusca, possono colpire improvvisamente i passanti; l'andatura diventa poi rozza e traballante, con repentini cambiamenti di equilibrio. I primi sintomi sono molto caratteristici e così fugaci da passare spesso inosservati: il neurologo esperto può talora cogliere i primi movimenti involontari delle dita in un parente che accompagna a visita un paziente coreico, oppure in un soggetto con familiarità positiva, che si sottoponga a visita nel timore di essere colpito dalla malattia. D'altra parte, la natura ereditaria della malattia ha un importante impatto psicologico su tutti i membri di una famiglia colpita, che ne hanno osservato il decorso drammatico in un genitore o in un parente, e cercano periodicamente di essere rassicurati dal loro medico di fiducia. È necessario, perciò, che questi non sopravvaluti sintomi motori di natura non coreica (ad esem-

pio, tic o scatti emotivi) e controlli la propria espressività, poiché la percezione della perplessità del medico può essere interpretata come una affermazione diagnostica.

Osler (1893, 1894) ha osservato che, nella malattia di Huntington, il movimento coreico è meno improvviso e fuggevole di quello osservato nella corea di Sydenham. In entrambe le forme morbose vi è l'incapacità di mantenere la lingua in posizione protrusa o di eseguire contemporaneamente compiti motori che interessino più distretti corporei (ad esempio, tener fuori la lingua, stringere i pugni e chiudere gli occhi). I pazienti con malattia di Huntington presentano spesso una peculiare fenomenologia motoria del volto, che conferisce loro espressioni caratteristiche, come un atteggiamento imbronciato o l'aspetto di chi deglutisce o di chi stia per soffocare; in altri casi può comparire un aggrottamento della fronte o un'espressione interrogativa prolungata. Taluni pazienti poi assumono permanentemente un'aria confusa o interrogativa, che si accentua inesorabilmente con il progredire della malattia. Alcuni di questi fenomeni sono dovuti alla presenza di un'aprassia mimica, che può essere facilmente rivelata chiedendo ai pazienti, ad esempio, di aggrottare la fronte, di gonfiare le gote o di muovere rapidamente la lingua. In taluni pazienti vi è un'alterazione della esecuzione di tutti questi compiti, oppure di quant'altri implicino l'uso della muscolatura mimica. D'altra parte, come già accennato, i compiti motori complessi o molteplici sono eseguiti con maggiore difficoltà dei compiti semplici.

Con l'evoluzione della malattia compaiono alterazioni della parola, che diventa disar-

Fig. 76 - Primo piano del paziente di figura 75. La ripresa è stata eseguita con le modalità già descritte per la figura precedente. È possibile osservare la complessità dei movimenti coreici, che interessano le palpebre, gli occhi, la bocca e la muscolatura del collo. Le ipercinesie interessano sempre più di un distretto contemporaneamente e tendono a ripetersi in modo irregolare (si confronti, ad esempio, C e N). Da qui deriva l'aspetto stereotipato, "teatrale" di certe espressioni coreiche. I movimenti coreici sono molto rapidi, per cui le riprese eseguite in corso di movimento risultano mosse (G, H, R).



trica, irregolare, pronunciata in falsetto o imprevedibile. Le interruzioni e le esplosioni improvvise del discorso non sono necessariamente in correlazione con i movimenti coreici; esse sono talora così intricate da dare l'impressione che esista un inceppo del normale flusso ideativo. Ne risulta un modo di parlare estremamente caratteristico, che con l'aggravamento della malattia può divenire del tutto incomprensibile. Sbalzi e scatti improvvisi analoghi compaiono anche durante la scrittura, che assume, perciò, anch'essa un aspetto molto caratteristico: la grafia diviene man mano irregolare, e la sintassi si altera progressivamente, sicché lo stile è caratterizzato da guizzi e spazi vuoti, invece che dal flusso regolare delle idee.

Tra i sintomi tardivi, le alterazioni dei movimenti oculari sono molto frequenti, particolarmente nelle forme ipocinetiche (Bittenbender e Quadfasel 1962) o con esordio infantile (Markham e Knox 1965). Nel corso dell'esame clinico è possibile notare le prime alterazioni della motilità oculare se si osserva che, a causa di un difetto di produzione dei movimenti saccadici rapidi, durante il cammino i pazienti chiudono le palpebre al momento di ruotare. Se si chiede loro di ruotare gli occhi alternativamente verso i due lati, nella maggior parte dei casi è possibile osservare una chiusura delle palpebre o un evidente rallentamento del movimento oculare. Talora è possibile anche osservare un'alterazione dei movimenti di verticalità. Con il passare degli anni i movimenti degli arti divengono progressivamente più lenti e meno stereotipati; nonostante il progressivo peggioramento, anche l'andatura si accompagna ad una minore escursione dei movimenti coreici, che divengono gradualmente meno bruschi.

La sintomatologia coreica si associa ad ipotonìa. In genere non vi sono alterazioni somestetiche né cerebellari, ma le variazioni improvvise del tono muscolare e la presenza di "contratture paradossali" possono suggerire un aspetto incoordinato o atassico. È possibi-

le commettere errori diagnostici anche perché la prova indice-naso può essere alterata, a causa della presenza di scatti, rallentamenti o errori di mira. Infine, va segnalato che un ristretto numero di pazienti presenta un tremore cinetico. In una elevata percentuale di essi (un terzo, secondo Bruyn 1973; la quasi totalità, secondo Paulson 1979), è possibile osservare la presenza di riflessi osteotendinei vivaci e talora anche di alterazioni dei riflessi plantari cutanei (nel 5% dei casi, secondo Paulson 1979). Lo studio elettromiografico non mostra alterazioni; tuttavia la presenza del riflesso H è interpretata come un'ulteriore prova dell'esistenza di spasticità (Johnson e coll. 1977).

Deterioramento intellettuale e sintomi psichici

Nella malattia di Huntington sono costantemente presenti alterazioni psichiche che si combinano con il deterioramento intellettuale e generano un quadro clinico alquanto caratteristico.

Nella maggior parte dei casi, la comparsa di lievi alterazioni ideative precede anche di parecchi anni quella dei sintomi motori. Nei soggetti meno sfortunati i sintomi coreici costituiscono il quadro semeiologico prevalente, in altri invece è presente un deterioramento intellettuale così rapido da giustificare l'espressione "demenza coreica" (Hallock 1898). Nelle forme giovanili, i sintomi psichici compaiono in genere precocemente e tendono a progredire con rapidità.

Nella fase precoreica i pazienti sono in genere dotati di un carattere brusco e irritabile; sono spesso irascibili, capricciosi ed ostinati; si risentono molto facilmente; mancano di saldezza emotiva e relazionale, per cui cambiano spesso lavoro e non riescono a instaurare rapporti affettivi duraturi (si veda: Minski e Guttmann 1938). Su questo sfondo si sviluppa gradualmente un deterioramento intellettuale caratterizzato soprattutto da alterazioni della memoria, delle capacità critiche e di giu-

dizio. Nelle forme con insorgenza giovanile, i sintomi sono in genere più gravi e più rapidamente evolutivi. Con l'aggravamento del quadro, compaiono alterazioni del flusso ideativo, caratterizzate da cambiamenti improvvisi di argomento, in apparente armonia con le variazioni improvvise del tono dell'umore. Molti autori hanno cercato di identificare le caratteristiche fondamentali delle alterazioni psichiche della malattia di Huntington. Mourgue (1919) ha ritenuto che i sintomi psichici dipendano da un difetto dell'inibizione psicomotoria corticale. Hochheimer (1936) ha proposto che il disturbo ideativo fondamentale consista in un "mancanza di guida dei processi mentali" che produce una "difficoltà di centrare il bersaglio e di fermarsi" e scantonamenti continui del pensiero. Bertha e Kolmer (1940), invece, hanno esteso alla malattia di Huntington alcune notazioni già formulate da Kleist (1907) sui pazienti con corea di Sydenham; essi hanno, infatti, ipotizzato che i disturbi mentali e quelli motori costituiscano alterazioni del tutto equivalenti e derivino da un'unica anomalia formale, che altera la normale fluidità del movimento e del pensiero. In uno studio basato sulla prova di Levine, per l'analisi della formulazione di ipotesi decisionali, Oscar-Berman e coll. (1973) hanno osservato che i pazienti con malattia di Huntington possono formulare correttamente ipotesi decisionali, ma non sono in grado di eliminare sistematicamente le ipotesi irrilevanti (*focusing*) e commettono, perciò, un elevato numero di errori nel tentativo di raggiungere la soluzione corretta del compito.

Le diverse ricerche neuropsicologiche hanno mostrato che nella malattia di Huntington sono presenti gravi alterazioni delle capacità motorie, mnesiche, visuospatiali e concettuali. In diverse ricerche è stato osservato che il deterioramento intellettuale della malattia di Huntington (che, come si dirà, è caratterizzata da lesioni prevalentemente sottocorticali) è nettamente diverso da quello della malattia di Alzheimer, una tipica demenza corticale (tabella 52). Nonostante Meggendorfer (1923) ab-

bia descritto la presenza di agnosia, afasia e aprassia, la maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che queste alterazioni compaiano solo nelle fasi molto avanzate della malattia di Huntington (Shternberg 1961). A differenza che nella malattia di Alzheimer, i pazienti con malattia di Huntington non presentano un declino globale e omogeneo delle funzioni cognitive; le prove di intelligenza di Wechsler e di Halstead-Reitan, ad esempio, mostrano che i punteggi più bassi sono conseguiti nelle prove pratiche, il che indica che le capacità verbali sono sufficientemente risparmiate (Boll e coll. 1974; Norton 1975). Il quadro neuropsicologico varia con la progressione della malattia. Butters e coll. (1978) hanno paragonato casi di malattia di Huntington di recente diagnosi con altri in fase avanzata, mediante la somministrazione di prove di intelligenza, di memoria e di denominazione. Queste ultime sono le uniche a non aver manifestato un aggravamento significativo con la progressione della malattia. Nelle prove di fluenza verbale entrambi i gruppi di pazienti hanno individuato un numero di parole inferiore a quello dei soggetti normali, ma nessuno dei due gruppi ha ottenuto punteggi inferiori a quelli dei controlli nelle prove di denominazione. L'integrità delle capacità di denominazione ha permesso a Butters e coll. (1978) di affermare che i pazienti con malattia di Huntington "non sono colpiti da un deterioramento intellettuale altrettanto grave quanto quello che caratterizza le altre forme di demenza". Va comunque considerato che i casi di malattia di Huntington in fase avanzata, considerati in questi esperimenti, nella prova di Wechsler presentavano punteggi molto bassi sia nelle prove di tipo verbale che in quelle di tipo pratico. Anche Josiassen e coll. (1983) hanno osservato un deterioramento meno grave nelle prove di capacità verbale rispetto alle altre funzioni cognitive. Essi hanno somministrato una batteria di 36 prove a sette pazienti con diagnosi recente, a nove con forme di gravità media e a quarantotto soggetti asintomatici a rischio. I punteggi di abilità verbale della prova di Wechsler non hanno permesso di discriminare i tre gruppi e gli autori hanno

concluso che nella malattia di Huntington i disturbi verbali non sono tanto gravi quanto nelle altre forme di demenza.

Vi è accordo generale sul fatto che nella malattia di Huntington non vi siano gravi alterazioni delle capacità linguistiche; tuttavia diversi ricercatori hanno osservato prestazioni imperfette nelle prove che richiedono l'uso di conoscenze lessicali o semantiche. Josiassen e coll. (1982, 1983) e Butters e coll. (1986) hanno osservato un'alterazione delle prove di fluency verbale e di ragionamento associativo verbale, che essi hanno interpretato in relazione alla presenza di un'anomalia dei processi di manipolazione delle conoscenze acquisite piuttosto che a un'anomalia linguistica. Smith e coll. (1988) hanno tentato di esplorare le capacità semantiche dei pazienti con malattia di Huntington in fase iniziale o conclamata; essi hanno perciò utilizzato il *priming* semantico con uno schema di associazioni libere di coppie di parole caratterizzate da un grado di associazione variabile. È stato osservato che, in tutti e tre i gruppi considerati (forme lievi, forme conclamate, soggetti normali), il *priming* produce un effetto di rinforzo indipendente dall'intensità e dalla natura del tipo di associazione tra coppie di parole. È stato anche osservato, però, che (dai soggetti normali, alle forme conclamate) vi è un progressivo declino delle capacità di influenzare il *priming* mediante la scelta di coppie di parole connotate da gradi diversi di associazione. In conclusione, secondo Smith e coll. (1988) nei pazienti con malattia di Huntington vi è una qualche alterazione dei "sistemi di rappresentazione lessicale semantica".

Nelle fasi iniziali di malattia molti pazienti lamentano alterazioni della memoria non recente, caratterizzate da difficoltà a ricordare informazioni su richiesta e dalla perdita dei dettagli di eventi accaduti. Infatti, gli studi neuropsicologici hanno mostrato la presenza di una compromissione della memoria non recente per stimoli sia verbali che non (Butters e coll. 1976, 1978; Lyle e Quast 1976; Butters e Gra-

dy 1977; Caine e coll. 1977). Butters e coll. (1976) hanno osservato che il disturbo mnesico dei pazienti coreici è indipendente dall'interferenza di altri compiti di memoria eseguiti nell'intervallo tra la somministrazione dell'informazione ed il ricordo (come invece accade in altre forme di amnesia), per cui hanno ipotizzato che si tratti, in realtà, di una difficoltà di codificare le nuove informazioni. Questa osservazione è confermata anche dalla mancanza di un miglioramento delle prestazioni quando vengano forniti elementi semantici (Butters e coll. 1976; Caine e coll. 1977) e dallo studio di Weingartner e coll. (1979), che hanno osservato un rendimento inadeguato sia nel ricordo delle parole dotate di connotati immaginativi (ad esempio, villaggio), che di quelle astratte (ad esempio, virtù).

Gli studi di Fedio e coll. (1979), basati sulla somministrazione di un'ampia batteria di prove neuropsicologiche, hanno mostrato che nella malattia di Huntington i meccanismi percettivi sono gravemente alterati e hanno permesso di ipotizzare che i sintomi iniziali derivino da anomalie di conduzione tra i due emisferi ed a livello dei lobi frontali. L'alterazione delle capacità di integrazione nei lobi frontali possono in parte spiegare le difficoltà di programmazione e di organizzazione delle attività.

L'osservazione che le alterazioni neuropsicologiche precedono la sintomatologia motoria ha indotto molti ricercatori a valutare la possibilità di usare questo tipo di studio a scopo predittivo nei soggetti asintomatici. Il valore applicativo di questo campo di ricerca è oggi superato dalla possibilità di ottenere dati precisi mediante l'analisi genetica. Non vi è utilità, perciò, nel riferire dei numerosi studi in cui è stata valutata l'utilità delle prove neuropsicologiche per la diagnosi precoce della malattia. Dopo la scoperta delle sonde molecolari, si è cercato di utilizzare le possibilità offerte da questa metodica per valutare l'effettiva esistenza di alterazioni precoci delle prove neuropsicologiche nei soggetti asintomatici por-

tatori della malattia. Jason e coll. (1988) hanno studiato dieci soggetti asintomatici "a rischio", che sono stati divisi in due gruppi sperimentali mediante lo studio del DNA. In cinque dei sette pazienti, appartenenti al gruppo ad alta probabilità di malattia, sono state osservate alterazioni delle funzioni visuospaziali e delle attività di competenza dei lobi frontali. Nei tre soggetti appartenenti al gruppo a bassa probabilità non sono state osservate alterazioni neuropsicologiche. Il confronto con l'età di insorgenza dei sintomi motori nei genitori dei soggetti studiati indica che, al momento dell'esame neuropsicologico, questi avevano in media un'età di 12 anni inferiore a quella in cui la corea era comparsa nei loro genitori. Questi dati indicano, perciò, che in una elevata percentuale di casi i sintomi neuropsicologici precedono la comparsa dei sintomi motori. È necessario, però, considerare che esiste un significativo numero di casi in cui le alterazioni neuropsicologiche non costituiscono il sintomo di esordio (A.B. Young comunicazione personale).

Nella malattia di Huntington vi sono importanti alterazioni dell'emotività e del tono dell'umore, che rendono il paziente privo di equilibrio e incapace di controllare la propria iniziativa. La disinibizione, guidata dalla "spinta biologica" (Lion e Kahn 1938), porta frequentemente alla comparsa di episodi di eccitazione acuta e di comportamenti aggressivi. Le forme più benigne consistono in una semplice aggressività affettiva con gelosia, quelle più gravi si esprimono in comportamenti antisociali, ad esempio vagabondaggio, violenza, furti, incendi dolosi, prostituzione e perversioni sessuali. Questi comportamenti sono oggi mitigati dalla somministrazione di farmaci neurolettici, ma in passato portavano spesso i pazienti a confrontarsi con i rigori della giustizia, per cui la maggior parte dei soggetti coreici era candidata a subire lunghi periodi di detenzione. Panse (1942) ha, infatti, calcolato che il 20% dei pazienti da lui osservati aveva subito una punizione giudiziaria.

Sulla base di queste considerazioni, Vessie (1932) ha suggerito l'ipotesi che alcuni dei primi progenitori americani delle famiglie con malattia di Huntington siano stati scambiati per streghe o stregoni durante la famosa caccia alle streghe svoltasi a Salem nel 1690. Due anni dopo, Critchley (1934) ha ripreso questa ipotesi, quando ha considerato che l'osservazione "di stregoneria e di tendenze criminali deve essere considerata come un indizio molto probabile di psicopatologia huntingtoniana". In riferimento a quell'evento, Maltzberger (1961) ha affermato che "almeno sette persone accusate di stregoneria appartenevano a famiglie di coreici". Il caso paradigmatico citato da tutti questi autori è quello della strega Croton che, nella descrizione di sua madre, "si trascinava in modo strano, con movimenti involontari [...] e violenti, con scatti improvvisi e strane agitazioni". Hayden (1983) ha recentemente osservato, però, che non vi è prova convincente della discendenza di famiglie coreiche dalla strega Croton.

La peculiarità del deterioramento intellettuale dei pazienti coreici e la sovrapposizione dei sintomi motori rendono difficile discriminare quali dei loro comportamenti siano dovuti al deterioramento mentale e quali, invece, siano la naturale conseguenza delle loro difficoltà relazionali. L'astenia e l'insonnia, due sintomi alquanto frequenti, sono probabilmente conseguenti alla presenza di ipercinesie. D'altra parte, alcuni dei comportamenti esplosivi sono probabilmente dovuti alla continua interruzione del controllo volontario da parte di forti pulsioni interne, e il tentativo estenuante di controllarle può esaurire anche un paziente ancora dotato dei propri poteri critici. A ciò si aggiunge la presenza di un disturbo motorio non controllabile, che altera in modo significativo le attività del paziente (il quale involontariamente colpisce oggetti e persone, rompe bicchieri, etc.), e contribuisce a minarne le possibilità socioeconomiche, al punto da costringerlo a rinunciare al lavoro in un'età generalmente caratterizzata dal massimo potenziale di guadagno e da fonda-

tali responsabilità di sostentamento della famiglia.

In molti casi, la malattia di Huntington è caratterizzata dalla presenza di una psicosi paranoica, che nelle fasi iniziali può essere indistinguibile dalla schizofrenia. Raramente è possibile osservare allucinazioni (Rosenbaum 1941); è molto comune, invece, notare la presenza di una componente delirante con idee di grandezza, religiose o di persecuzione (Hamilton 1908; Neff 1917; Crouzon e Valence 1923; Shternberg 1961). Streletzki (1961) ha osservato che i sintomi psicotici si manifestano precocemente, entro i primi tre anni di malattia, oppure più tardivamente, nella fase intermedia del suo decorso. Nel primo caso il quadro è quello di una tipica forma schizofrenica; invece, le forme psicotiche che compaiono durante la "fase demenziale" sono caratterizzate soprattutto da allucinazioni paranoiche simili a quelle della schizofrenia cronica o delle gravi psicosi organiche (ad esempio, della malattia di Pick o della paralisi progressiva). Huntington (1872) ha sottolineato che i sintomi depressivi compaiono fin dalle fasi iniziali della malattia e che vi è un'alta incidenza di suicidi. Ladame (1911) ha osservato che la tendenza a commettere suicidio non è dovuta ad un'alterazione dei poteri critici, ma costituisce il gesto cosciente di chi è a conoscenza del destino a cui va incontro. Questa interpretazione è stata poi confermata da uno studio di Oltman e Friedman (1961), i quali hanno osservato che i suicidi vengono compiuti soprattutto nelle fasi iniziali di malattia.

La forma ipocinetica

La forma ipocinetica è denominata anche variante rigida, poiché nella maggior parte dei casi è caratterizzata da una sintomatologia rigido-acinetica. Bruyn (1968) ha usato anche l'espressione "variante di Westphal", per ricordare un celebrato errore del neurologo tedesco. Infatti, l'articolo in cui questi ha descritto una forma morbosa nuova, la "pseudosclerosi" (Westphal 1883), costituisce in un

realità la prima pubblicazione di un caso di forma ipocinetica della malattia di Huntington. L'eponimo "pseudosclerosi di Westphal-Strümpell" (Westphal 1883; Strümpell 1898) è stato a lungo utilizzato nella letteratura internazionale (e, soprattutto, in quella in lingua tedesca) per indicare il morbo di Wilson. In realtà, la famiglia descritta da Westphal era colpita da malattia di Huntington (il "ballo di San Vito"), e in nessuno dei due articoli originali sulla pseudosclerosi è stato citato alcun segno di lesione epatica.

Questa forma clinica differisce in modo molto significativo dalla più comune forma coreica, ed è difficile da diagnosticare quando non si sia a conoscenza dell'esistenza di parenti colpiti da forme coreiche della malattia. La forma ipocinetica è caratterizzata da: (1) rigidità e acinesia, talora associati ad altri sintomi di tipo parkinsoniano; (2) tendenza ad esordire in età giovanile o infantile; (3) un'elevata frequenza di sintomi associati.

Bruyn (1968) ha descritto alcuni casi clinici paradigmatici tratti dalla letteratura. In genere, il quadro clinico esordisce come una forma rigido-acinetica. Il sintomo di esordio è spesso caratterizzato da un fine tremore cinetico degli arti, la cui ampiezza aumenta progressivamente. Nella maggior parte dei casi compare presto una rigidità plastica della muscolatura assiale e prossimale degli arti, che gradualmente si estende ai distretti più distali. La sintomatologia di esordio può evolvere poi verso tre quadri clinici principali. In alcuni casi la rigidità e l'acinesia divengono generalizzate e si instaura gradualmente il quadro di una postura decorticata. In altri casi, invece, la rigidità scompare per dar luogo a un quadro coreico degli arti (spesso caratterizzato da una particolare intensità dei movimenti involontari) oppure prevalentemente localizzato al capo (smorfie, ipercinesie della lingua, etc.). Infine, vi sono casi in cui la sintomatologia è prevalentemente distonica e atetotica, con interessamento assiale (retrocollo e torcicollo) e degli arti. In molti pazienti è anche presente una postura in flessione, di tipo parkinsonia-

no; anche il fenomeno della ruota dentata costituisce un reperto frequente che, in associazione a bradicinesia e acinesia (e, in particolare, amimia) configura un quadro tipicamente parkinsoniano. Come si dirà, le diverse espressioni sintomatologiche qui descritte si arricchiscono in genere di altri sintomi neurologici, per cui il quadro clinico può risultare molto complesso e di difficile inquadramento. Dal punto di vista semeiologico è necessario porre diagnosi differenziale con numerose forme morbose: l'atetosi doppia, il morbo di Wilson, i parkinsonismi giovanili, le eredoatassie cerebellari, i miocloni, le distonie, la sclerosi multipla, etc. In molti casi, la sintomatologia può variare nel corso del tempo. Bruyn e Went (1986) hanno riferito di pazienti con forme ipocinetiche in cui è possibile osservare periodi, della durata di molti mesi, caratterizzati dalla comparsa di corea.

La forma ipocinetica della malattia di Huntington compare prevalentemente, ma non esclusivamente, in età infantile o giovanile e rappresenta la forma clinica ampiamente prevalente in questa fascia di età. Nei casi con insorgenza precoce, il quadro sintomatologico assume i caratteri clinici aggiuntivi e prognostici sfavorevoli delle forme infantili e giovanili, che sono stati osservati da molti autori e ben riassunti da Bruyn (1968, 1969; Bruyn e Went 1986). Sulla base di questi e di altri dati (Carlier e coll. 1974; Dubois e coll. 1975; Hayden 1981; Katafuchi e coll. 1984), è possibile affermare in sintesi che le forme cliniche ad esordio precoce sono caratterizzate nel 95% dei casi dalla comparsa di demenza, nello 80% dei casi da rigidità e da segni piramidali, nel 70% dei casi da crisi convulsive e da mioclonie, nel 65% dei casi da segni cerebellari. L'aprassia e il tremore sono generalmente associati alla rigidità.

Le forme infantili e giovanili compaiono quasi esclusivamente (nello 87,5% dei casi) in soggetti in cui il genitore coreico sia il padre (Bruyn 1969; Merritt e coll. 1969; Myrianthopoulos 1969; si veda pag. 311). La sintomatologia esordisce in media tra i 3 e i 12 anni di

età e presenta un decorso clinico molto rapido, che porta a morte in media 2-6 anni dopo l'esordio. Il ritardo mentale si manifesta dopo una fase iniziale caratterizzata da disturbi di personalità e del tono dell'umore; ben presto, però, il deterioramento mentale impedisce al giovane paziente di stare al passo con gli studi scolastici e lo condanna ad un inevitabile isolamento. Nelle forme cliniche con esordio precoce è molto frequente osservare la comparsa di epilessia, che nel 40% dei casi costituisce un sintomo clinico preminente. L'epilessia, che non è mai presente nelle forme dell'età adulta, si manifesta spesso in fasi iniziali con crisi di assenza, poi con crisi convulsive generalizzate, e nelle fasi terminali provoca spesso la comparsa di stati di male epilettico refrattari alla terapia. L'entità della sintomatologia comiziale è tanto maggiore, quanto più precoce è l'età di esordio dei sintomi (Brackenridge 1980). Nelle forme con esordio precoce generalmente non mancano segni di sofferenza piramidale, cerebellare e dell'oculomotricità. I primi sono generalmente rivelati dalla presenza di iperreflessia osteotendinea e dal segno di Babinski. Tra i sintomi cerebellari, è quasi costante la presenza di atassia con le conseguenti alterazioni della stazione eretta e dell'andatura, a cui si possono aggiungere dismetria, adiadicocinesia e tremore. Le anomalie della oculomotricità sono molto più frequenti nelle forme giovanili e infantili che in quelle dell'età adulta; corrispondono in parte a un disturbo di natura prassica, caratterizzato dalla riduzione della motilità oculare spontanea e su comando, che produce uno sguardo fisso e intenso.

La forma ipocinetica della malattia di Huntington è difficile da diagnosticare quando si abbiano elementi poco chiari o insufficienti sulla presenza di familiarità e la malattia esordisca in età infantile.

Neurobiologia clinica

È stata già riferita in un altro capitolo la storia delle ricerche che hanno permesso di

identificare il substrato neuropatologico della malattia di Huntington (si veda pag. 149). Le ricerche morfologiche tradizionali hanno mostrato la presenza di una grave atrofia del corpo striato, caratterizzata da una perdita cellulare che colpisce prevalentemente le cellule di dimensioni medie e piccole. Il raggrinzimento atrofico del corpo striato è ben evidente anche a livello macroscopico in sezioni frontali, poiché è rivelato dalla scomparsa dell'impronta del nucleo caudato sul corno frontale dei ventricoli laterali, che sono dilatati anche per la presenza di atrofia del putamen, del globo pallido e del talamo (figura 77). L'esame istologico mostra la presenza di una grave perdita di cellule nervose, che colpisce particolarmente i neuroni spinosi di secondo tipo (talora denominati erroneamente cellule di Golgi di secondo tipo) e in grado minore anche le altre componenti, per cui i neuroni residui sono ammassati in ciò che resta del corpo striato. I neuroni di dimensioni maggiori sono relativamente risparmiati dal processo degenerativo e il quoziente tra cellule grandi e piccole è significativamente più alto che nei soggetti normali.

Vonsattel e coll. (1985) hanno definito una classificazione per graduare l'entità dell'atrofia osservata nel neostriato. Nel **grado 0** non si osserva atrofia macroscopica, né perdita cellulare o astrocitosi; nel **grado 1** non si osserva atrofia macroscopica, ma l'esame istologico evidenzia una riduzione quantitativa dei neuroni ed un aumento del numero di astrociti; nel **grado 2** è presente una lieve atrofia macroscopica del neostriato; nel **grado 3** l'atrofia è di entità media ed è possibile osservare un appiattimento sia del margine mediale del neostriato che della capsula interna; nel **grado 4** l'atrofia del neostriato è molto grave, il margine mediale del nucleo caudato è concavo ed anche la capsula interna ha un aspetto concavo verso il putamen. L'aumento della densità degli astrociti può essere anche osservato nelle forme di grado 1 ed è certamente dovuto in una certa misura all'atrofia del corpo striato. Lange e coll. (1976) hanno osservato che nella malattia di Huntington non vi sono varia-

zioni del numero assoluto di cellule gliali contenute nel corpo striato; in un caso, poi, il numero assoluto di cellule gliali è risultato addirittura ridotto del 46%. D'altra parte, la presenza di astrociti appaiati e di forme fibrillari e gemistocitiche suggeriscono che nel corpo striato vi sia una proliferazione astrocitica. Il contrasto tra queste osservazioni può essere risolto se si suppone che il processo patologico provochi sia una proliferazione degli astrociti che la loro distruzione.

In accordo con dati precedenti (Dunlap 1927; McCaughey 1961; Roos e coll. 1985), Vonsattel e coll. (1985) hanno osservato che il processo degenerativo colpisce inizialmente i neuroni di dimensioni medie e la porzione dorsomediale del neostriato. Nelle fasi iniziali di malattia è possibile cogliere lo spopolamento dei neuroni soltanto se si eseguono conte cellulari. In seguito, il processo degenerativo si estende ai territori ventrali del nucleo caudato e del putamen (Roos e coll. 1985). Non sono ancora disponibili dati sul rapporto patogenetico tra l'entità delle lesioni morfologiche e l'insorgenza dei sintomi clinici. È possibile ipotizzare che un certo numero di pazienti abbia lesioni di grado 1 o 2 prima che la sintomatologia venga riconosciuta. Questa affermazione è suffragata dalla recente osservazione che, in un paziente asintomatico a rischio per la malattia, morto accidentalmente all'età di 48 anni, è stata osservata una perdita cellulare dello 80% nel putamen e del 40% nel nucleo caudato (Carrasco e Mukherji 1986). Questa ricerca diverrà dimostrativa solo se e quando potrà essere posta una diagnosi retrospettiva di malattia di Huntington in questo paziente, a causa della comparsa della malattia nei suoi figli. Gli studi neurobiologici dei pazienti con malattia di Huntington in fase presintomatica, finora resi difficili dalla mancanza di mezzi di diagnosi precoce, hanno ottenuto un nuovo impulso dalla possibilità di studiare il patrimonio genetico.

Le lesioni degenerative e la proliferazione astrogliale interessano tutto il neostriato, ma

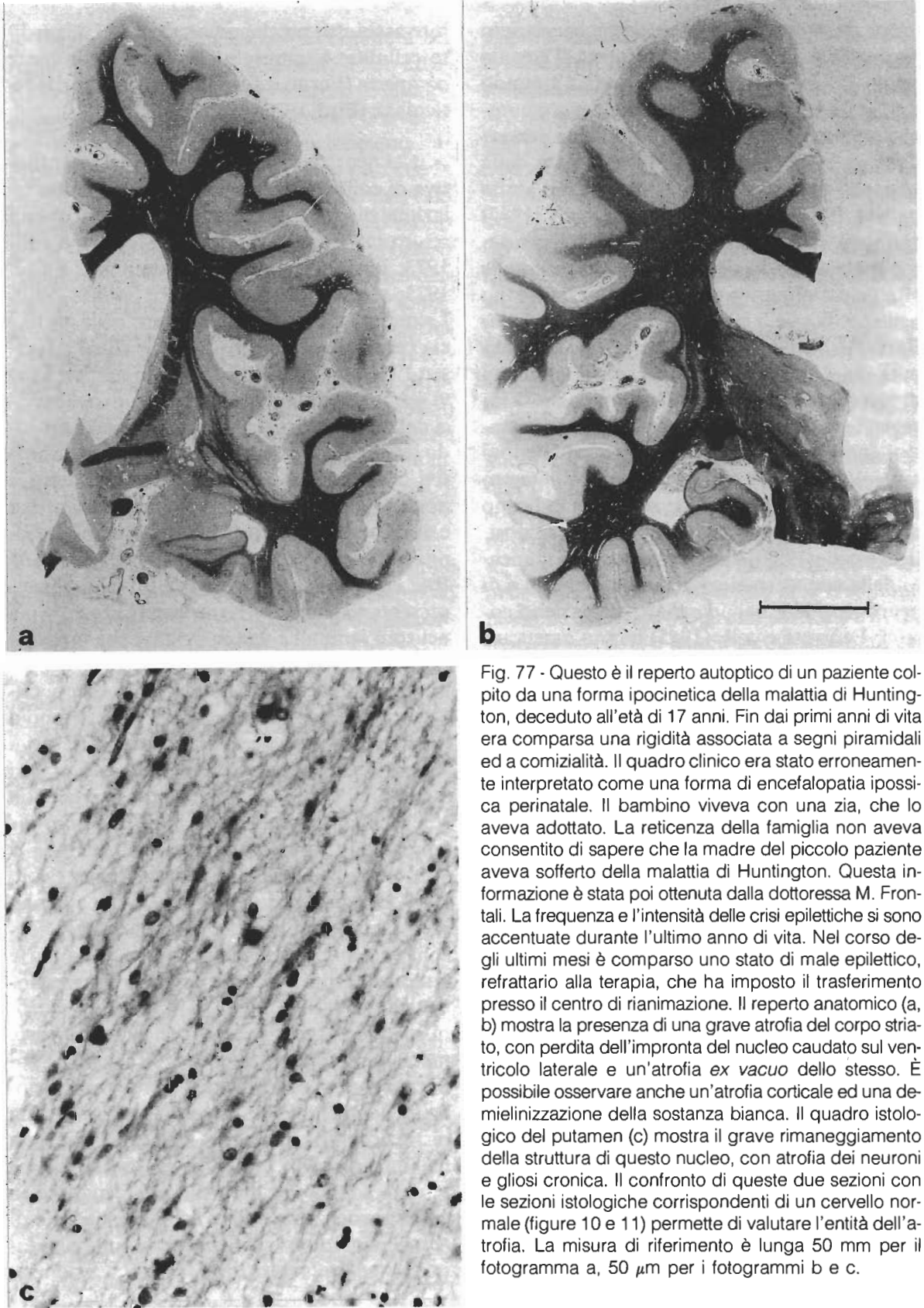


Fig. 77 - Questo è il reperto autopsico di un paziente colpito da una forma ipocinetica della malattia di Huntington, deceduto all'età di 17 anni. Fin dai primi anni di vita era comparsa una rigidità associata a segni piramidali ed a comizialità. Il quadro clinico era stato erroneamente interpretato come una forma di encefalopatia ipossica perinatale. Il bambino viveva con una zia, che lo aveva adottato. La reticenza della famiglia non aveva consentito di sapere che la madre del piccolo paziente aveva sofferto della malattia di Huntington. Questa informazione è stata poi ottenuta dalla dottoressa M. Frontali. La frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche si sono accentuate durante l'ultimo anno di vita. Nel corso degli ultimi mesi è comparso uno stato di male epilettico, refrattario alla terapia, che ha imposto il trasferimento presso il centro di rianimazione. Il reperto anatomico (a, b) mostra la presenza di una grave atrofia del corpo striato, con perdita dell'impronta del nucleo caudato sul ventricolo laterale e un'atrofia *ex vacuo* dello stesso. È possibile osservare anche un'atrofia corticale ed una demielinizzazione della sostanza bianca. Il quadro istologico del putamen (c) mostra il grave rimaneggiamento della struttura di questo nucleo, con atrofia dei neuroni e gliosi cronica. Il confronto di queste due sezioni con le sezioni istologiche corrispondenti di un cervello normale (figure 10 e 11) permette di valutare l'entità dell'atrofia. La misura di riferimento è lunga 50 mm per il fotogramma a, 50 μ m per i fotogrammi b e c.

le popolazioni cellulari contenute nel neostriato sono colpite in modo non uniforme (Ferrante e coll. 1987a, b). I neuroni spinosi di secondo tipo sono cellule proiettive, che ricevono numerose proiezioni afferenti sulle spine dendritiche, e proiettano alla parte reticolata della sostanza nera ed alla parte mediale del globo pallido (tabella 5). Graveland e coll. (1985) hanno osservato che nella malattia di Huntington questa popolazione di neuroni subisce le alterazioni più gravi e precoci, che consistono nella perdita delle spine dendritiche, nel rigonfiamento degli assoni e del pericario. Le estremità dei dendriti presentano anche fenomeni di rigenerazione, per cui si allungano e si incurvano in direzione del pericario. In contrasto, non vi sono significative alterazioni morfologiche dei neuroni non spinosi. Questo dato è in accordo con altri studi che indicano un certo risparmio dei neuroni non spinosi. Beal e coll. (1984), hanno osservato un aumento della concentrazione di somatostatina e di neuropeptide Y nel neostriato dei pazienti coreici; Ferrante e coll. (1985) hanno osservato che le cellule nervose contenenti NADPH diaforasi (che corrispondono ai neuroni somatostatinerfici) sono presenti in gran quantità nel neostriato dei pazienti con la malattia di Huntington. Le osservazioni morfologiche sono in accordo con i dati biochimici, che mostrano una riduzione di concentrazione del GABA (Perry e coll. 1973) e della decarbossilasi dell'acido glutammico (Bird e coll. 1973; Bird e Iversen 1974). L'osservazione di un incremento dell'attività recettoriale GABAergica nella sostanza nera (Enna e coll. 1976; Cross e Waddington 1981) è invece l'espressione di una ipersensibilità da denervazione che compare in questa struttura. Inoltre, la perdita del controllo GABAergico inibente sui neuroni dopaminergici della sostanza nera produce un incremento della loro attività biosintetica, che si riflette in un incremento quantitativo della idrossilasi della tirosina contenuta nella sostanza nera (Bird e Iversen 1977) e della dopamina contenuta nella sostanza nera e nel corpo striato (Spokes 1980). I dati biochimici sulla sostanza nera non vanno interpretati con va-

lore assoluto, poiché un certo grado di perdita cellulare è sempre presente sia nella parte compatta (Forno e Jose 1973) che in quella reticolata (Bird 1978).

Nel neostriato c'è una riduzione quantitativa di colina acetiltransferasi, che è in correlazione diretta con il grado di atrofia di questa struttura (Bird e coll. 1973; McGeer e coll. 1973; Bird e Iversen 1974; Aquilonius e coll. 1975; McGeer e McGeer 1976b; Spokes 1980). La quantità di enzima contenuto nella corteccia cerebrale è, invece, normale (Bird e Iversen 1974); questi dati hanno fatto supporre che vi sia una perdita degli interneuroni colinergici del neostriato (neuroni non spinosi di secondo tipo), ma non dei neuroni colinergici proiettivi del telencefalo basale. Come già detto, i neuroni spinosi di dimensioni medie (di primo e di secondo tipo) costituiscono la popolazione cellulare più colpita; questi contengono GABA, encefaline, sostanza P o dinorfina, rappresentano complessivamente circa lo 80% dei neuroni striatali e danno origine alla maggior parte delle proiezioni efferenti di questa struttura (pag. 35). Vi sono poi due popolazioni cellulari contenute nella matrice che resistono a lungo al processo degenerativo: si tratta degli interneuroni colinergici non spinosi di grandi dimensioni (di secondo tipo), e dei neuroni non spinosi di dimensioni medie (di primo tipo) che contengono somatostatina e neuropeptide Y (Ferrante e coll. 1987a). Secondo Reiner e coll. (1988) il processo degenerativo colpisce inizialmente ed in modo particolarmente grave i neuroni encefalinergici che proiettano alla parte laterale del globo pallido e, con la progressione della malattia, interessa poi anche i neuroni sostanza P-ergici che proiettano alla parte mediale. Ferrante e Kowall (1987) hanno ipotizzato che la conservazione dell'organizzazione fondamentale del neostriato (cioè della distinzione tra matrice e striosomi) dipenda dall'integrità delle proiezioni nigrostriatali, che terminano prevalentemente nella matrice in corrispondenza delle aree ad alto contenuto di acetilcolinesterasi e costituiscono una ossatura resistente alla noxa degenerativa. La riduzio-

ne della colina acetiltransferasi contenuta nel corpo striato deriva probabilmente da un'atrofia del neuropilo degli interneuroni colinergici, non dalla scomparsa dei pericari (Ferrante e coll. 1985, 1987a). La colorazione con l'acetilcolinesterasi permette di osservare che la distinzione tra matrice e striosomi è conservata a lungo. La matrice subisce alterazioni molto gravi, poiché è la sede prevalente del processo degenerativo. La colorazione istochimica dell'acetilcolinesterasi mostra, infatti, che la matrice va incontro a un significativo raggrinzimento; lo studio dei recettori D2, dei recettori muscarinici e dei recettori per le benzodiazepine (che nel neostriato normale sono distribuiti in modo omogeneo) nella malattia di Huntington permette di evidenziare una distribuzione a chiazze che colora la matrice (Olson e coll. 1986).

Gli studi con la tomografia ad emissione di positroni hanno dimostrato la presenza di alterazioni del metabolismo glucidico e del consumo di ossigeno nel corpo striato. Kuhl e coll. (1982) hanno osservato che nella malattia di Huntington vi è una riduzione del consumo di glucosio anche in assenza di segni tomografici di atrofia del nucleo caudato. Essi hanno anche osservato che nei pazienti con demenza c'è anche una riduzione del consumo di glucosio nella corteccia frontale e in quella parietale. Hayden e coll. (1986) hanno confermato queste osservazioni. Young e coll. (1986a) hanno anche osservato che la riduzione del consumo di glucosio nel neostriato è in correlazione diretta con l'entità dei sintomi motori. Leenders e coll. (1986b) hanno osservato che nella malattia di Huntington vi è anche una riduzione del consumo di ossigeno nel corpo striato e nella corteccia frontale.

Nella malattia di Huntington è anche possibile osservare lesioni diffuse in strutture diverse dal neostriato (il globo pallido, il talamo, il nucleo subtalamico, il cervelletto, etc.; si veda: Roos 1986), la cui specificità è difficile da valutare. Anche la caratterizzazione delle lesioni presenti nella corteccia cerebrale è stata

oggetto di controversie. In una revisione della letteratura classica, Hallervorden (1957) ha sottolineato che non vi sono conferme quantitative della presenza di perdita di neuroni nel III, V e VI strato della corteccia cerebrale; non è possibile, perciò, basarsi sulla presenza di alterazioni caratteristiche della corteccia per la diagnosi neuropatologica. Kowall e coll. (1987b) non hanno osservato differenze quantitative dei neuroni corticali in cervelli di pazienti con malattia di Huntington (gradi 2, 3 e 4 di Vonsattel e coll. 1985) rispetto ai cervelli di controllo. Nella corteccia cerebrale non vi è necessariamente un rapporto lineare tra la perdita di neuroni ed il grado di atrofia. È possibile che l'atrofia corticale sia la conseguenza di un'atrofia del neuropilo senza perdita di pericari, come avviene per i neuroni somatostatinerfici e colinergici nel corpo striato (Ferrante e coll. 1985, 1987a). D'altra parte, Vonsattel e coll. (1985) hanno osservato che nelle fasi iniziali del processo morboso non è possibile osservare un'atrofia corticale a livello macroscopico; essi hanno perciò sostenuto che la presenza di atrofia corticale non costituisce un criterio necessario per porre diagnosi su base neuropatologica. Lange (1981) ha osservato che l'atrofia corticale è presente nella corteccia occipitale (il cui spessore è del 30% inferiore, in media, rispetto ai controlli), ma non nella corteccia frontale.

L'esistenza di differenze neuropatologiche tra la forma coreica e quella ipocinetica è stato oggetto di dibattito. Alcuni hanno osservato che le forme con esordio giovanile e infantile (che sono generalmente ipocinetiche) sono caratterizzate da lesioni più estese di quelle osservate nelle forme dell'adulto (che sono generalmente coreiche), e si associano, in particolare, ad una significativa deplezione delle cellule di Purkinje e dei neuroni localizzati nel nucleo dentato (Castaigne e coll. 1976; Rodda 1981). Campbell e coll. (1961) e Markham e Knox (1965) hanno affermato che le forme ipocinetiche sono caratterizzate da una perdita elettiva di neuroni nel putamen. Secondo Brion e Comoy (1965), invece, non vi sono dif-

ferenze tra la forma ipocinetica e quella coreica. Dom e coll. (1973) e Lange e coll. (1976) hanno osservato che le forme ipocinetiche sono caratterizzate prevalentemente dalla perdita dei neuroni di grandi dimensioni, mentre nelle forme coreiche c'è una deplezione dei neuroni medi e piccoli. Bugiani e coll. (1984) hanno invece osservato che nelle forme ipocinetiche c'è un relativo risparmio di cellule grandi, mentre nelle forme coreiche tutte le componenti cellulari sono degenerate.

Terapia

La terapia moderna della malattia di Huntington deriva da osservazioni empiriche molto semplici. La corea, come la maggior parte delle ipercinesie, scompare durante il sonno ed è accentuata dalla tensione emotiva. Pertanto, i disturbi coreici sono stati inizialmente trattati con farmaci sedativi: prima con fenobarbitale, poi con reserpina, che è divenuta il farmaco di prima scelta (Kirkpatrick e Sanders 1955; Walther-Büel 1955). Le limitazioni all'uso di reserpina consistono, però, nell'incostanza della sua efficacia e nella presenza di importanti effetti collaterali (Kempinsky e coll. 1960). Pertanto, dopo la scoperta delle fenotiazine e dei butirrofenoni, molti autori hanno raccomandato l'uso di questi farmaci per controllare i movimenti coreici (Vaughan e coll. 1955; Matthews 1958a; Laricchia e Basevi 1958; Oliphant e coll. 1960; Pakenham-Walsh 1960; Cohen 1962; Bruyn 1962; Fahn 1973). In seguito, la scoperta dell'azione antidopaminergica dei farmaci neurolettici, ha permesso di chiarire il meccanismo alla base degli effetti terapeutici nella malattia di Huntington (Klawans 1970; Fahn e coll. 1971).⁶⁹ L'utilità del trattamento con farmaci neurolettici è oggi un dato acquisito. La terapia neurolettica è utile per controllare la corea e i sintomi psichici, ma non ha efficacia nelle forme ipocinetiche.

L'esperienza accumulata fino ad oggi indica che la tetrabenazina (in dosi di 100-200 mg/die nell'adulto) è il farmaco dotato di maggior efficacia contro i sintomi coreici e discinetici (Asher e Aminoff 1981; Jankovic 1982). Sono state anche valutate l'utilità della perfenazina (Fahn 1973), dell'aloiperidolo, della pimozide (Arena e coll. 1980), della tiapride (Girotti e coll. 1984) e della sulpiride (Quinn e Marsden 1984b). L'aloiperidolo è probabilmente il farmaco più usato in Italia. Roos e coll. (1982) hanno osservato che la tiapride può essere utilizzata per valutare il grado di miglioramento clinico che può essere ottenuto con la terapia neurolettica; l'entità della risposta ottenuta con questo farmaco permette di distinguere i pazienti che rispondono bene da quelli in cui è possibile ottenere soltanto un giovamento limitato. Molte ricerche hanno dimostrato che l'associazione di basse dosi di farmaci dopaminomimetici alla terapia neurolettica migliora la risposta terapeutica e contribuisce a prevenire la comparsa della sindrome maligna da neurolettici (Tolosa e Sparber 1974; Kartzinell e coll. 1976; Frattola e coll. 1977; Corsini e coll. 1978; Albano e Cocito 1979; Garcia de Yébenes Prous e coll. 1979; Loeb e coll. 1979).

La scoperta che nella malattia di Huntington vi sono anche alterazioni a carico di sistemi con trasmissione non dopaminergica ha stimolato la ricerca di terapie farmacologiche capaci di agire su tali neuroni. In accordo con la constatazione di una riduzione dei recettori colinergici muscarinici (Enna e coll. 1976, 1977) c'è l'osservazione che i farmaci colinomimetici, con l'eccezione dell'arecolina, accentuano la corea (Nutt e coll. 1978). In seguito, Nutt e Morgan (1983) hanno osservato effetti diversi con tre farmaci anticolinergici: la fisostigmina riduce l'entità della corea, la benztropina invece l'accentua, mentre la scopolamina riduce la corea e accentua l'incoordi-

⁶⁹. Al contrario, la somministrazione di L-DOPA aggrava l'ipercinesia coreica e può essere utilizzata per provocare i movimenti involontari nei soggetti asintomatici destinati a manifestare i sintomi della malattia (Klawans e coll. 1970, 1973c).

Tab. 59 - Approccio razionale al trattamento della malattia di Huntington

1. Identificazione dell'efficacia della terapia neurolettica, mediante la somministrazione di pimozide, tiapride o sulpiride.
2. Trattamento cronico con farmaci neurolettici, da scegliere, preferibilmente, nell'ordine seguente: tetrabenazina, aloperidolo, pimozide, perfenazina.
3. Somministrazione di basse dosi di farmaci dopaminomimetici (apomorfina, bromocriptina, lisuride), al fine di migliorare la risposta della terapia neurolettica e di prevenire la sindrome maligna da farmaci neurolettici.
4. Somministrazione di isoniazide, in attesa di dati definitivi che confermino la capacità di prevenire l'aggravamento della malattia di Huntington mediante la somministrazione di questo farmaco.

nazione. Anche gli studi basati sulla somministrazione di colina, al fine di stimolare l'attività dei sistemi colinergici, hanno fornito risultati contrastanti: alcuni autori (Aquilonius e Eckernäs 1977; Growdon e Wurtman 1979) hanno riferito l'assenza di effetti terapeutici, mentre altri (Davis e coll. 1980) hanno osservato una riduzione della corea in soggetti selezionati. L'evidente incoerenza di questi risultati ha spinto Nutt (1983) ad affermare che l'azione anticoreica dei farmaci che agiscono sui sistemi colinergici dipenda dalle loro proprietà sedative, piuttosto che dall'azione specifica sui sistemi di neurotrasmissione.

L'azione farmacologica sui sistemi serotoninergici è anch'essa priva di risultati tangibili. La somministrazione di fenfluramina (che inibisce la ricaptazione della serotonina) ha dato risultati discordanti (Shoulson e coll. 1975a; Roccatagliata e coll. 1983), che forse possono essere interpretati alla luce dell'azione dopaminergica del farmaco. Anche l'uso di farmaci che agiscono sui sistemi GABAergici ha fornito risultati privi di risvolti utili per la pratica clinica. Il muscimolo (che ha un'azione GABA mimetica) è inefficace a dosi non tossiche, e lo sono anche l'acido imidazolo-4-acetico (Shoulson e coll. 1975a, 1976), il GABA, il baclofen, l'acido dipropilacetico e altri agonisti (Andén e coll. 1973; Morselli e coll. 1980). Il γ -vinil-GABA (che inibisce la GABA transaminasi e interferisce con la principale via catabolica del neurotrasmettitore) è in grado di incrementare il contenuto di GABA nel liquor, ma non produce effetti terapeutici di rilievo (Grove e coll. 1980; Scigliano e coll.

1984). Perry e coll. (1982) hanno osservato che la somministrazione cronica di isoniazide (che ha come metabolita l'idrazina, una sostanza che inibisce in modo specifico la GABA transaminasi; Perry e coll. 1981a, b) produce una riduzione della naturale tendenza alla progressione dei sintomi della malattia. Questo dato è stato confermato da Manyam e coll. (1981) e da Stober e coll. (1983), ma non da altri (Neophytides e coll. 1980; Mc Lean 1982; Yamamoto e coll. 1983). È possibile, però, che l'effetto protettivo dell'isoniazide non sia prodotto dall'azione GABAergica dell'idrazina, poiché è stato osservato che la somministrazione di idrazina produce un incremento del GABA contenuto nel liquor, ma non ha un effetto sull'evoluzione della malattia (Manyam e Tremblay 1984).

Le ricerche condotte sugli animali trattati con tossine eccitanti hanno mostrato che, nei ratti, l'impianto di neuroni di neostriato fetale facilita il recupero strutturale, neurochimico e funzionale (Isacson e coll. 1984; Björklund e coll. 1987b). Inoltre, sono state recentemente raccolte osservazioni sperimentali sulla capacità dei trapianti di midollare del surrene di facilitare il recupero funzionale dopo lesioni causate da tossine eccitanti e di prevenire in parte la tossicità degli acidi cainico e chinolinico (G.S. Allen, comunicazione personale). Da queste osservazioni è derivata la scelta di operare di trapianto autologo di midollare del surrene un paziente con malattia di Huntington presso la università Vanderbilt di Nashville (Hecht 1988). Questo tipo di approccio ha un notevole carattere pionieristico, sia per la no-

vità della scelta terapeutica, che per la mancanza di un completo sostegno neurobiologico.

Modelli sperimentali

La ricerca di modelli sperimentali della malattia di Huntington è stata basata a lungo sullo studio semeiologico delle condizioni sperimentali che producono discinesie negli animali. Questo tipo di analisi è stata poco fruttuosa, come osservato da Koestner (1973), il quale ha affermato che "nessuno dei disturbi discinetici degli animali può essere utilizzato come modello della corea di Huntington". Pochi anni dopo, però, la scoperta degli effetti citotossici dell'acido cainico ha fornito un eccellente modello sperimentale della malattia.

L'azione neurotossica del glutammato è nota da tempo. La barriera ematoencefalica dell'adulto cerca di ridurre al minimo il passaggio degli aminoacidi eccitanti verso il parenchima cerebrale. Prima che la maturazione della barriera sia completa, però, il glutammato somministrato per via generale giunge liberamente nell'encefalo. Lo stesso fenomeno avviene in alcuni individui in cui, per ragioni costituzionali, la barriera ematoencefalica non sia in grado di limitare l'accesso di queste sostanze. Questi soggetti presentano, perciò, un'elevata suscettibilità ai pasti ricchi di monosodio glutammato; dato che la sostanza è poco usata nella nostra cucina e abbonda invece nelle cucine orientali, quali la cinese, l'intossicazione alimentare da glutammato è nota comunemente con il nome di sindrome del ristorante cinese. Lucas e Newhouse (1957) hanno osservato per primi che se si somministra monosodio glutammato per via generale a topi neonati è possibile produrre una degenerazione dei neuroni contenuti nello strato nucleare interno della retina. In seguito, gli studi elettrofisiologici han-

no mostrato che il glutammato e gli aminoacidi ad esso simili (ad esempio, l'aspartato o l'acido omocisteico) hanno una potente azione eccitante che depolarizza in pratica tutti i neuroni del sistema nervoso centrale (Curtis e coll. 1972). Olney (1969; Olney e coll. 1971) ha anche dimostrato l'esistenza di un rapporto causale tra gli effetti neurotossici della somministrazione di aminoacidi eccitanti per via generale e la loro efficacia nell'eccitare i neuroni. Da qui è derivata, perciò, l'ipotesi che l'eccessiva attività elettrica dei neuroni i cui recettori siano stati stimolati, possa produrne la degenerazione nelle zone in cui gli aminoacidi si accumulano (Perez e Olney 1972).

L'acido cainico è stato isolato dall'alga marina giapponese *Digena simplex*.⁷⁰ L'alga secca è stata inclusa a lungo nella farmacopea giapponese, poiché ha la proprietà di combattere gli ascaridi (Takemoto 1978). Le ricerche di Shinozaki e coll. (1970, 1976) hanno mostrato che l'acido cainico e altri aminoacidi di origine naturale (ad esempio, l'acido ibotenico e l'acido tricolomico) hanno una struttura molecolare e un'azione eccitante simili a quelle dell'acido glutammico. L'acido cainico ha una struttura molecolare analoga a quella dell'acido glutammico, ma possiede una conformazione rigida; è dotato di un'azione eccitante sul sistema nervoso centrale dei mammiferi circa 50 volte superiore a quella dell'acido glutammico (Biscoe e coll. 1976). Coyle e Schwarcz (1976) e McGeer e McGeer (1976a) hanno pensato di sfruttare sperimentalmente la maggior efficacia eccitante e la minore suscettibilità alla inattivazione che l'acido cainico presenta rispetto al glutammato: in due studi indipendenti e contemporanei, questi ricercatori hanno perciò iniettato acido cainico nel corpo striato del ratto e hanno osservato la comparsa di una degenerazione selettiva delle cellule nervose senza alterazione degli assoni di passaggio e dei terminali afferenti.

70. Il nome "cainico" rappresenta la trascrizione fonetica in alfabeto latino del nome dell'alga, che in giapponese significa "il fantasma mostruoso che viene dal mare".

Subito dopo l'iniezione intrastriale di acido cainico, nel ratto compare una degenerazione diffusa dei pericari seguita da gliosi. Non vi sono segni di alterazioni infiammatorie o di necrosi aspecifica; la mancanza di aree di necrosi in prossimità del sito di iniezione differenzia, anche a livello macroscopico, le lesioni da acido cainico da quelle ottenute mediante l'iniezione di tossine non specifiche (ad esempio, il solfato di rame), che ledono tutte le componenti del parenchima nervoso, cioè gli assoni, i pericari e la glia (Coyle e Schwarcz 1976). L'estensione del danno non dipende soltanto dalla quantità di acido cainico iniettato, ma anche dal volume totale di fluido e dalla velocità dell'iniezione (McGeer e McGeer 1978), oltre che dall'anestetico impiegato e dal ceppo genetico dell'animale (Sanberg e coll. 1979). Nel sito d'iniezione si osserva la completa scomparsa dei pericari nervosi; nelle regioni del neostriato più lontane dal sito d'iniezione il danno morfologico è, invece, meno grave. In molti casi è anche possibile osservare lesioni a distanza, soprattutto nel globo pallido, nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, che sono probabilmente dovute all'eccessiva stimolazione degli assoni che proiettano in prossimità del sito di iniezione. La deplezione cellulare causata dall'acido cainico è più estesa di quanto si osserva nella malattia di Huntington, poiché non risparmia le cellule striatali di grandi dimensioni. D'altra parte, sia nella malattia di Huntington che nel modello sperimentale, la sostanza nera presenta danni morfologici molto lievi e una riduzione dei neurotrasmettitori contenuti nella via strio-nigrica (GABA e sostanza P) (tabella 60; McGeer e coll. 1979).

Più recentemente, è stato osservato che l'acido ibotenico, una molecola simile all'acido cainico, estratta dal fungo *Amanita muscaria*, produce lesioni simili a quelle da acido cainico (Schwarcz e coll. 1979). Entrambe le sostanze sono state definite tossine eccitanti o "eccitotossine" (Olney 1978), poiché distruggono i neuroni mediante un'eccessiva eccitazione dei recettori glutammatergici. Le tossine

eccitanti possono agire sia a livello presinaptico che postsinaptico: il legame presinaptico produce una liberazione massiccia di glutammato, che accentua l'entità della lesione. Questo meccanismo probabilmente spiega perché le tossine producano danni maggiori quando le proiezioni corticostriatali siano integre (McGeer e coll. 1978). Beal e coll. (1985) hanno osservato che l'iniezione di acido cainico produce una riduzione della somatostatina contenuta nel corpo striato; questo dato contrasta con l'osservazione di Ferrante e coll. (1987a) che il neuropeptide è risparmiato nella malattia di Huntington. Pertanto, Beal e coll. (1986) hanno provato a valutare gli effetti di un'altra tossina eccitante, l'acido chinolinico, che rappresenta un metabolita intermedio del triptofano ed è naturalmente presente nel cervello dell'uomo, poiché è sintetizzato negli astrociti (Schwarcz e coll. 1983). L'iniezione di acido chinolinico nel neostriato ha provocato la deplezione di GABA e sostanza P (che sono contenuti nei neuroni spinosi strionigrici), ma nessuna variazione di somatostatina, neuropeptide Y o NADPH diaforasi (che coesistono in interneuroni non spinosi) né di vasopressina o dopamina (che sono contenuti nelle fibre afferenti). A differenza che nei modelli sperimentali basati sull'iniezione di acido cainico o ibotenico, negli animali iniettati con acido chinolinico l'esame istologico ha mostrato la sopravvivenza dei neuroni contenenti NADPH diaforasi, un reperto simile a quanto osservato nella malattia di Huntington (tabella 60).

La tossicità dell'acido chinolinico deriva probabilmente da un meccanismo "eccitotossico" simile a quello dell'acido cainico; infatti, così come per l'acido cainico, anche nel caso dell'acido chinolinico la tossicità è maggiore quando le proiezioni corticostriatali sono intatte (Whetsell e Schwarcz 1983). L'azione tossica dell'acido chinolinico è probabilmente mediata dai recettori glutammatergici sensibili allo N-metil-D-aspartato, poiché la somministrazione di d-aminofosfoeptanoato (un antagonista selettivo di questa classe di recettori)

Tab. 60 - Alterazioni biochimiche osservate nella malattia di Huntington e nei suoi modelli sperimentali

<i>Parametro</i>	<i>Malattia di Huntington</i>	<i>Acido cainico o ibotenico</i>	<i>Acido chinolinico</i>
Neostriato			
GABA, decarbossilasi dell'acido glutammico	--	-	-
Acetilcolinesterasi, colina acetiltransferasi	-	-	-
Dopamina	=	=	=
Serotonina	=	=	=
Noradrenalina	=	=	=
Vasopressina	=	=	=
Sostanza P	-	-	-
Met-enkefalina	-	-	-
Somatostatina	++	-	=
Neuropeptide Y	++	-	=
Recettori muscarinici	-	-	-
Recettori serotoninergici	-	-	-
Recettori GABAergici	-	+/-	-
Recettori per le benzodiazepine	-	-	-
Sostanza nera			
Attività GABAergica	-	-	-
Contenuto di sostanza P	-	-	-
Tirosina idrossilasi	=	=	=

Abbreviazioni: ++, molto aumentato; +, aumentato; =, normale; -, ridotto; --, molto ridotto.

previene la tossicità dell'acido chinolinico. Olney e coll. (1986) hanno anche osservato che la fenciclidina, la chetamina e la pentazocina riducono la tossicità dell'acido cainico nella retina, e Whetsell (1986) ha osservato che la taurina riduce la tossicità dell'acido chinolinico nell'ippocampo. Questi dati lasciano sperare che, nel caso in cui si accerti che la malattia di Huntington è causata dall'accumulo di una tossina eccitante, sia possibile identificare farmaci da somministrare ai soggetti con patrimonio genetico alterato, per prevenire la comparsa dei sintomi. Questo traguardo non è stato, però, ancora raggiunto. Foster e Schwarcz (1985) hanno osservato che la fosforibosiltransferasi dell'acido chinolinico, un enzima che degrada l'acido chinolinico ad acido nicotinico mononucleotide, è presente in quantità normali nella malattia di Huntington. L'integrità di questa via metabolica non consente di confermare (né di escludere) che la patogenesi del danno osservato nella malattia di Huntington sia basata sull'accumulo di acido chinolinico.

I ratti trattati con tossine eccitanti non pre-

sentano movimenti coreici, poiché questi sono una peculiarità dei primati (Crossman 1987). L'iniezione nel corpo striato di farmaci antiGABAergici produce nelle scimmie movimenti coreici degli arti controlaterali al sito di iniezione (Crossman e coll. 1984; Jackson e Crossman 1984). Questo tipo di trattamento produce ipercinesie di diversa intensità, che, nei casi in cui l'iniezione sia situata tra il putamen e la parte laterale del globo pallido, hanno una fenomenologia indistinguibile dalla corea della malattia di Huntington; le ipercinesie sperimentali causate da iniezioni di farmaci antiGABAergici nel corpo striato hanno spesso una componente atetoide. La iniezione di farmaci antiGABAergici in prossimità del nucleo subtalamico (o talora, invece, nel corpo striato) produce ipercinesie più intense, che somigliano ai movimenti ballici (Crossman e coll. 1980, 1984). In entrambi i casi, lo studio autoradiografico con 2-deossiglucosio ha permesso di osservare un'iperattività delle proiezioni subtalampallidale e pallidotalamica, che sono la conseguenza dell'inibizione sperimentale dei neuroni GABAergici pallidosubtala-

mici (si veda pag. 155). La figura 38 riassume in modo schematico la riorganizzazione anatomofunzionale dei gangli motori nella malattia di Huntington.

Corea di Sydenham

È stato già riferito come l'epidemia di corea descritta da Sydenham (1686) rappresenti il primo resoconto medico di una malattia coreica (si veda pag. 145). Il rapporto tra la sintomatologia coreica e il reumatismo articolare è stato gradualmente chiarito solo nel corso del secolo scorso. Bouteille (1810) ha sottolineato l'elevata frequenza di dolori articolari nei pazienti coreici e ha osservato quattro casi in cui il reumatismo articolare ha preceduto la comparsa di corea, e un caso in cui questa è invece comparsa prima del reumatismo. Bright (1831) ha classificato la corea infantile tra i reumatismi e Sée (1850) ha affermato che "la corea è il risultato di una diatesi reumatica. [...] C'è almeno un bambino coreico ogni due con reumatismo". Nonostante queste osservazioni, il nesso di associazione causale tra la corea e il reumatismo è stato accettato unanimemente solo dopo la pubblicazione della monografia di Osler (1894), il quale ha osservato che le valvulopatie reumatiche sono in genere precedute da corea, e che quest'ultima è una conseguenza della febbre reumatica dell'età infantile. Infine, molto più recentemente, è stato identificato il nesso causale tra la febbre reumatica e le infezioni da streptococchi di gruppo A (Schwartzman e coll. 1948).

La corea di Sydenham costituisce una delle cinque manifestazioni principali della febbre reumatica (i criteri di Jones; American Heart Association 1965). Nella maggior parte dei casi compare in età infantile o adolescenziale, tra i 5 e i 15 anni; prima della pubertà colpisce entrambi i sessi in modo equivalente, dopo la pubertà predilige il sesso femminile con un rapporto di 2:1. La corea ha un andamento stagionale, e, nell'emisfero settentrionale, compare preferenzialmente in primavera (Thiébaud 1968; Markowitz e Gordis 1972; Nausie-

da e coll. 1980a). Nella maggior parte dei casi la sintomatologia inizia in modo insidioso, con movimenti bruschi e di breve durata della faccia e delle mani, e non si accompagna ad altri segni tipici della febbre reumatica. La sintomatologia viene generalmente notata dai genitori dei bambini colpiti; quando si sviluppa in modo completo non pone problemi diagnostici, poiché è caratterizzata da movimenti coreici, da ipotonia e dalla comparsa di variazioni della forza durante gli sforzi motori prolungati. Molto frequentemente è possibile osservare disartria, dovuta alla presenza di discinesie dei muscoli fonatori, ma non vi sono segni di sofferenza piramidale, cerebellare o somatosensoriale.

Nella maggior parte dei casi l'anamnesi indica la presenza di episodi febbrili, di faringite o di poliartrite. Lo studio elettrocardiografico mostra frequentemente la presenza di alterazioni dovute alla cardite reumatica. La sintomatologia coreica ha un decorso alquanto variabile. Siccome oggi molti dei pazienti vengono trattati con farmaci neurolettici, la sintomatologia coreica non assume un'intensità particolarmente accentuata. Il quadro regredisce in genere dopo una fase più o meno prolungata di aggravamento progressivo. La sintomatologia motoria si accompagna generalmente ad alterazioni psichiche di intensità non grave, ad esempio da difficoltà di concentrazione, irritabilità, alterazioni non gravi della personalità. Questi sintomi scompaiono in concomitanza con la regressione dei movimenti coreici (Nausieda 1986). Nausieda e coll. (1983) hanno osservato che tra le possibili sequele a distanza della corea di Sydenham vi sono: (1) la recidiva dei movimenti coreici in età avanzata, (2) la tendenza a presentare discinesie coreiche in seguito alla somministrazione di diversi tipi di farmaci e (3) la presenza di alterazioni psichiche dimostrabili con le prove di personalità. Sulla base di questi dati, Nausieda e coll. (1983) hanno avanzato l'ipotesi che in molti dei pazienti con corea di Sydenham vi sia una particolare sensibilità dei sistemi dopaminergici telencefalici.

La somministrazione di farmaci neurolettici riduce l'intensità dei movimenti coreici, in modo analogo a quanto accade nella malattia di Huntington. Questa terapia non è sempre necessaria ed ha solo valore palliativo. Inoltre, è sempre necessario studiare i pazienti dal punto di vista internistico e praticare le terapie eziologiche più idonee, ad esempio gli antibiotici.

Eziopatogenesi

Le ricerche neuropatologiche sulla corea reumatica hanno fornito le prime indicazioni sulla possibilità che questo movimento involontario sia associato a lesioni dei gangli motori (si veda la nota 6 a pag. 14), ma oggi è chiaro che molte delle lesioni morfologiche sono aspecifiche. Dopo le prime osservazioni di cui si è detto, molti ricercatori hanno confermato la presenza di lesioni neuropatologiche (in particolare rigonfiamento cellulare, cromatolisi e atrofia) sia nel nucleo caudato e nel putamen che in altri gangli motori, nel talamo e nella corteccia cerebrale (Poynton e Holmes 1906; Greenfield e Wolfsohn 1922; Wilson e Winkelmann 1923; Ziegler 1927; Buchanan 1941; Colony e Malamud 1956). D'altra parte, sono state anche osservate lesioni analoghe in pazienti con febbre reumatica che non hanno mai presentato corea, il che pone ulteriormente in dubbio la specificità dei reperti neuropatologici (Gortari e coll. 1947; Neuburger 1947; Costero 1949).

Le ricerche farmacologiche suggeriscono l'ipotesi che nella corea di Sydenham sia presente una iperattività dopaminergica. È stato già detto dell'efficacia dei farmaci neurolettici. Klawans e Weiner (1974) hanno anche osservato che la somministrazione di d-amfetamina (un farmaco con azione dopaminergica) accentua i movimenti coreici nei pazienti con la corea di Sydenham e li fa ricomparire nei soggetti ancora convalescenti. I dosaggi liquorali dei metaboliti centrali della dopamina hanno for-

nito risultati contrastanti: nel liquor, Cunha e coll. (1981) hanno osservato quantità normali di acido omovanillico, mentre Nagaraja e coll. (1983) hanno invece misurato valori superiori alla norma. Il rapporto causale tra l'iperattività dopaminergica e l'infezione da streptococchi rappresenta comunque il nodo centrale della patogenesi della corea di Sydenham, che non è stato ancora risolto in modo definitivo. È possibile che l'infezione produca una reazione immunologica che agisce sul sistema nervoso centrale (Persellin 1978). Husbey e coll. (1976) hanno osservato che le IgG dei soggetti con corea di Sydenham si legano al citoplasma dei neuroni contenuti nel nucleo caudato e nel nucleo subtalamico. Si tratta di anticorpi diretti verso diversi antigeni dotati di una reazione crociata con antigeni della membrana degli streptococchi. Le teorie immunologiche offrono una interpretazione patogenetica ancora incompleta (ma la più plausibile) della corea di Sydenham.

Forme cliniche associate

La **corea gravidica** è caratterizzata dalla comparsa di movimenti coreici nel corso di una gravidanza, per altri versi normale. All'incirca in un terzo dei casi, questo disturbo colpisce persone che hanno già sofferto di corea di Sydenham (Donaldson 1978; Nausieda e coll. 1983). In questi casi, è verosimile ritenere che le alterazioni ormonali della gravidanza possano riattivare il fenomeno che ha prodotto la corea di Sydenham; ma non è noto se la patogenesi di questo quadro clinico dipenda da meccanismi immunitari o da un'azione diretta degli ormoni sui recettori dopaminergici centrali, come suggerito dagli esperimenti di Nausieda e coll. (1979a). È logico ritenere che, nei casi in cui la corea compare in associazione con lupus eritematoso, essa abbia una patogenesi immunitaria (Donaldson ed Espiner 1971). È interessante notare che vi sono pazienti che manifestano la corea durante una gravidanza ma non nelle successive (Nausieda e coll. 1980b).

La corea indotta da farmaci contraccettivi rappresenta un effetto collaterale non molto comune dell'assunzione di ormoni contraccettivi, descritto per la prima volta da Fernando e Chir (1966) in una paziente con anamnesi positiva per febbre reumatica. Nausieda e coll. (1979b) hanno riferito che il 41% di questi pazienti ha un'anamnesi positiva per corea reumatica. Nella maggior parte dei casi i movimenti coreici si sviluppano subito dopo l'inizio della terapia con farmaci contraccettivi, hanno un'evoluzione subacuta e scompaiono poco dopo la sospensione del trattamento. Nel 71% dei casi la sintomatologia coreica è unilaterale (Galimberti 1987). Riddock e coll. (1971) hanno osservato che i soggetti con corea da farmaci contraccettivi possono avere gravidanze o assumere terapie contraccettive a distanza di tempo dalla prima senza che i sintomi coreici ricompaiano. È necessario considerare, poi, che l'uso di pillole a basso contenuto ormonale ha significativamente ridotto l'incidenza della corea.

Corea benigna ereditaria

Haerer e coll. (1966, 1967) hanno osservato due pazienti, appartenenti ad una famiglia molto ampia, in cui vi erano diversi soggetti colpiti da corea ereditaria progressiva ad insorgenza precoce. I movimenti coreici erano comparsi verso i due anni di età ed erano persistiti, senza aggravarsi, anche in età adulta; non era comparso deterioramento intellettuale. Pincus e Chutorian (1967) hanno osservato tre casi di corea benigna familiare associata a tremore intenzionale e, in uno dei pazienti, a segni distonici. In seguito, sono state raccolte numerose altre osservazioni di forme coreiche ereditarie con insorgenza in età infantile ed andamento benigno (Chun e coll. 1973; Burns e coll. 1976; Bruyn e Myrianthopoulos 1986), per cui è possibile affermare che queste forme costituiscano una categoria nosografica autonoma.

I sintomi compaiono in età infantile o ado-

lescenziale e sono caratterizzati da un'intensità costante e caratteristica per ciascuna famiglia colpita. L'esordio è talora così insidioso che i genitori non sono in grado di riferire l'età precisa in cui le ipercinesie siano comparse. Il quadro clinico è caratterizzato da movimenti coreici e coreoatetosisici delle estremità superiori (in particolare, delle mani e delle dita) e, in misura minore, del collo, del tronco e delle estremità inferiori. Spesso sono anche presenti movimenti coreici orofacciali. Più raramente è possibile osservare disartria (che talora acquista un'intensità particolare) e alterazioni dell'andatura. Nei casi più gravi è anche possibile osservare alterazioni della coordinazione motoria.

Le ipercinesie sono inizialmente intermittenti, in seguito diventano continue; dopo una fase iniziale di accentuazione progressiva, i movimenti involontari raggiungono un'intensità massima, che generalmente non varia per il resto della vita. In alcuni casi è stato osservato che le ipercinesie si attenuano spontaneamente dopo molti anni, ma non c'è mai una remissione completa dei sintomi. L'intensità dei movimenti coreici è molto variabile: nelle forme più lievi i pazienti sono ignari del disturbo, in altri casi i sintomi sono molto gravi e producono una invalidità. Non vi sono segni di deterioramento intellettuale. In alcune famiglie la sintomatologia è arricchita dalla presenza di tremore intenzionale, che è generalmente osservato nei soggetti con sintomatologia coreica, ma può anche comparire, in forma isolata, in altri membri della famiglia. In taluni casi è possibile osservare anche una ipotonia degli arti e talora anche mioclonie o distonia; ma non vi sono mai altri segni cerebellari o segni indicativi di lesioni degenerative sistemiche. La radiotomografia computerizzata non mostra generalmente alterazioni di rilievo e non sono finora disponibili reperti autoptici.

La corea benigna ereditaria è in genere ereditata con modalità di trasmissione autosomica dominante e penetranza talora incompleta. Sono stati descritti, però, anche alcuni casi con

possibile trasmissione autosomica recessiva (Nutting e coll. 1969; Damasio e coll. 1977). Non è nota la patogenesi del disturbo, e non esistono esami di laboratorio che possano confermare la diagnosi clinica. La diagnosi differenziale va posta con le paralisi cerebrali infantili, con la corea di Sydenham, con il mioclono essenziale e con la distonia mioclonica. La distinzione nosografica da queste ultime due forme è anche avvalorata dagli studi elettrofisiologici, i quali hanno dimostrato che nei pazienti con corea benigna ereditaria non è possibile osservare le brevi scariche stereotipate di attività muscolare così caratteristiche della distonia mioclonica ereditaria, né la contrazione simultanea di agonisti ed antagonisti che caratterizza la distonia idiopatica (Quinn e coll. 1988).

Neuroacantocitosi

La presenza di acantociti caratterizza molte condizioni morbose prive di sintomi neurologici, tra cui le principali sono: gli esiti di splenectomia, le carenze di piruvato chinasi (anemia emolitica), la cirrosi epatica, l'ipotiroidismo, la degenerazione vitroretinica ereditaria. Negli anni Cinquanta, Bassen e Kornzweig (1950; Kornzweig e Bassen 1957) hanno descritto una sindrome caratterizzata dall'associazione di retinite pigmentosa, acantocitosi, alterazioni neuromuscolari e assenza delle β -lipoproteine (o LDL). Si tratta di una forma morbosa infantile, con trasmissione autosomica recessiva, che si manifesta in genere nel primo anno di vita con steatorrea e difficoltà di accrescimento. La retinite pigmentosa compare in genere in associazione con la degenerazione spinocerebellare negli ultimi anni dell'età infantile. È possibile anche osservare una riduzione dei lipidi plasmatici, l'assenza delle β -lipoproteine e una grave riduzione della vitamina E plasmatica.

Negli anni Sessanta è stata identificata, prima in una famiglia americana del New England (Levine e coll. 1968) poi in altre famiglie

inglesi (Critchley e coll. 1967, 1968, 1970; Aminoff 1972), una forma morbosa ereditaria dell'età adulta caratterizzata dalla presenza di movimenti involontari e da riduzione di forza nei distretti prossimali degli arti. Si tratta della neuroacantocitosi, che va considerata un'entità nosografica distinta dalla malattia di Bassen-Kornzweig. In questi soggetti non vi sono alterazioni del metabolismo lipidico, ma c'è un elevato numero di acantociti, che rappresentano il 5-50% del numero totale degli eritrociti circolanti. Bird e coll. (1978) hanno osservato un'altra famiglia in cui il quadro neurologico presentava le stesse caratteristiche cliniche ed hanno anche studiato il reperto autoptico di un paziente. L'esame neuropatologico di questo reperto ha mostrato la presenza di una grave atrofia del nucleo caudato con una gliosi molto estesa, la perdita completa dei neuroni di piccole dimensioni e la sopravvivenza di una ridotta percentuale dei neuroni di grandi dimensioni. Vi erano anche una grave atrofia del putamen (con aree di astrocitosi) ed una grave atrofia del globo pallido con gliosi diffusa. Non è stata osservata atrofia corticale, ma un certo grado di gliosi diffusa della sostanza bianca, del cervelletto e del midollo spinale. Si tratta in sostanza di un reperto simile a quello osservato nella malattia di Huntington. A differenza che in questa malattia, però, non sono state osservate alterazioni del contenuto di decarbossilasi dell'acido glutammico. Dopo queste osservazioni, la neuroacantocitosi è stata descritta in diverse famiglie giapponesi (circa tre dozzine) ed in altre europee ed americane (si veda: Bruyn 1986). Anche in Italia ne è stato descritto un caso (Serra e coll. 1986). La malattia compare anche in forma sporadica, ma nella maggior parte dei casi presenta un carattere ereditario, con modalità di trasmissione autosomica recessiva.

La neuroacantocitosi è certamente abbastanza comune anche al di fuori del Giappone ed è probabilmente ancora poco diagnosticata nel mondo occidentale. In questa forma morbosa, i movimenti coreici sono meno gravi di quelli osservati nella malattia di Hun-

tington. Ad essi, però, si aggiungono altre ipercinesie che contribuiscono a rendere la semeiologia motoria alquanto bizzarra: mio-clonie, tic gestuali e vocali (ad esempio mugugni, schiocchi della lingua). In genere è presente anche una caratteristica distonia bulbare, che limita in modo apprezzabile l'alimentazione e causa lesioni da morsicatura delle labbra, della lingua e delle guance. Le ipercinesie facciali rappresentano in genere il sintomo di esordio: compaiono nella terza o nella quarta decade di vita ed hanno una semeiologia complessa, che associa movimenti coreici, movimenti distonici e tic. Successivamente compaiono anche tipici movimenti coreici del capo e degli arti, che nella maggior parte dei casi divengono generalizzati. Le ipercinesie sono sensibili al trattamento con farmaci neurolettici. Gli altri sintomi a carico del sistema nervoso centrale sono: crisi epilettiche, che compaiono in circa la metà dei pazienti e rispondono al trattamento anticomiziale, e deterioramento intellettuale, che compare in un ridotto numero di casi e generalmente non determina una demenza.

I sintomi a carico del sistema nervoso periferico consistono in una polineuropatia motoria, che interessa tutti gli arti e, in particolare, gli arti inferiori. In molti casi sono presenti anche amiotrofie distali accanto alle caratteristiche alterazioni del tono muscolare (ipotonia) e dei riflessi osteotendinei (iporefflessia). La semeiologia periferica è talora incompleta; nella totalità dei casi è però possibile osservare la riduzione dei riflessi osteotendinei. Il quadro neuropatologico è quello di una neuropatia assonica con un interessamento incostante della mielina (Lantos e Aminoff 1972). La diagnosi clinica si basa sull'osservazione della peculiare associazione tra le ipercinesie prevalentemente coreiche e la neuropatia periferica, di livelli elevati di creatina chinasi nel plasma e sulla dimostrazione di acantociti nel sangue pe-

riferico osservato su striscio.⁷¹ La causa dell'alterata morfologia degli acantociti non è nota. Betts e coll. (1970) hanno osservato che la membrana esterna degli acantociti ha caratteristiche biofisiche simili a quelle dei globuli rossi; questi autori hanno osservato anche una sensibilità particolarmente elevata delle piastrine all'adenin difosfato. È lecito presumere che la neuroacantocitosi sia caratterizzata da una o più alterazioni enzimatiche, ancora ignote, che giustificano sia le alterazioni neurologiche che quelle ematologiche. Queste ultime derivano certamente da un difetto intrinseco dei globuli rossi, poiché le cellule ematiche normali non subiscono variazioni quando sono incubate con siero di pazienti e gli acantociti non acquistano una morfologia normale quando sono incubati con siero normale (Kito e coll. 1980).

Discinesie tardive

Dopo la scoperta del parkinsonismo da neurolettici (Steck 1954) diversi psichiatri hanno cercato di descrivere gli effetti collaterali del trattamento prolungato con i farmaci di questa categoria. In uno studio descrittivo dei sintomi (di presunta natura isterica) prodotti dalle fenotiazine, Delay e coll. (1960) hanno osservato le ipercinesie da neurolettici, e ne hanno sottolineato la notevole somiglianza con la "sindrome eccitomotora" descritta da Marie e Lévy (1920). Questi dati hanno portato a supporre che il sito d'azione dei neurolettici sia localizzato nei gangli motori. Dopo la scoperta dell'aloiperidolo, Divry e Bobon (1959) hanno osservato che anche questo butirrofenone è in grado di produrre ipercinesie, da essi definite "sintomi neurodislettici". Queste ricerche hanno consentito di chiarire che, oltre a provocare acinesia e rigidità, i neurolettici producono anche discinesie e che tutti questi sintomi regrediscono dopo la sospensione della terapia.

71. Lo striscio deve essere eseguito con sangue fresco, poiché, come è noto, gli acantociti possono essere osservati anche nei soggetti normali se il campione è costituito da sangue lasciato troppo a lungo in provetta.

L'esperienza clinica ha poi rivelato l'esistenza di sintomi duraturi o permanenti da neurolettici. La Società psichiatrica americana ha definito le discinesie tardive "un gruppo eterogeneo di movimenti involontari, che non includono il tremore e derivano da terapie con farmaci neurolettici, durate almeno almeno tre mesi, in persone che non soffrono di altre cause identificabili di disturbi del movimento" (Baldessarini e coll. 1980). Le discinesie tardive consistono prevalentemente in movimenti di tipo coreico, i quali presentano una distribuzione variabile, che dipende in parte dall'età del soggetto. In età giovanile e adulta le discinesie tardive interessano prevalentemente il tronco e le estremità; nelle persone anziane, invece, esse coinvolgono generalmente la muscolatura della bocca e della faccia. Pertanto, la forma clinica più comune è data dalla sindrome discinetica orofacciale (o sindrome bucco-linguo-masticatoria), a cui si associano in modo incostante movimenti coreici delle estremità e del tronco. Inoltre, è stato chiarito recentemente che il quadro clinico può anche essere caratterizzato da spasmi distonici, da tic o da mioclonie. Tutte queste discinesie sono denominate tardive per indicarne la differenza semeiologica (e probabilmente anche patogenetica) con le discinesie acute da farmaci neurolettici, che sono generalmente di tipo distonico e saranno trattate nel paragrafo relativo alla distonia (pag. 384). La tabella 61 riassume i quadri nosografici dei disturbi motori prodotti dalla somministrazione di farmaci neurolettici. L'incidenza delle discinesie tardive è correlata in modo diretto con l'età (Tepper e Haas 1979). Le diverse casistiche indicano percentuali molto variabili, ma è possibile affermare che la sindrome compaia in circa il 20% dei pazienti sottoposti a terapie neurolettiche croniche (Marsden e Fahn 1987c).

La fisiopatologia delle discinesie tardive costituisce un affascinante problema neurobiologico ancora non risolto. Secondo un'ipotesi ancora accreditata è possibile che le discinesie siano causate da una iperattività funzionale dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, che de-

Tab. 61 - Quadri nosografici prodotti dalla somministrazione di farmaci neurolettici.

Sindromi acute¹

Reazioni distoniche acute

Acatisia acuta

Sindrome maligna da neurolettici²

Sindromi croniche¹

Parkinsonismo

Discinesie tardive

Sindrome discinetica orofacciale

Acatisia tardiva

Distonia tardiva

Tic tardivi (o tourettismo tardivo)

Mioclono tardivo

1 I quadri clinici sono elencati in ordine decrescente di frequenza.

2 Questa sindrome è raramente complicata dalla comparsa di disturbi del movimento.

riva dall'ipersensibilità dei recettori dopaminergici conseguente alla terapia neurolettica (Klawans 1973). Le ricerche svolte negli ultimi anni hanno raccolto, però, un certo numero di dati in contraddizione con questa ipotesi (Fibiger e Lloyd 1984). In primo luogo, siccome l'incremento numerico dei recettori dopaminergici contenuti nel corpo striato avviene nell'arco di una o due settimane dall'inizio della terapia, c'è una discrepanza cronologica tra questo fenomeno e le discinesie tardive (che generalmente compaiono dopo molti mesi di trattamento). Inoltre, l'ipersensibilità recettoriale scompare nell'arco di poche settimane dopo la sospensione della terapia neurolettica, mentre le discinesie tardive spesso persistono a lungo, e talora indefinitamente. Infine, l'ipersensibilità recettoriale è un fenomeno costante, mentre le discinesie tardive colpiscono non più del 40% dei soggetti che assumono farmaci neurolettici. Waddington (1985) ha anche osservato che non esistono differenze di attività recettoriale tra i pazienti in terapia neurolettica che presentano discinesie tardive e quelli privi di questo effetto collaterale. È stata avanzata anche un'altra ipotesi, che implica il ruolo patogenetico di una riduzione di attività dei neuroni GABAergici strionigrici (Fibiger e Lloyd 1984). Questa si basa su alcune osservazioni sperimentali: (1) negli animali trattati croni-

camente con farmaci neurolettici è stata osservata la perdita di neuroni neostriatali, di presumibile natura GABAergica (Pakkenberg e coll. 1973; Nielsen e Lyon 1978); (2) negli animali che presentano discinesie tardive da neurolettici (ma non negli animali che non sviluppano discinesie) è stata osservata una riduzione di attività della glutammato decarbossilasi contenuta nella sostanza nera (Gunne e Haggström 1983; Gunne e coll. 1984); (3) l'iniezione di farmaci antiGABA nella sostanza nera è in grado di produrre discinesie buccali nel ratto (Arnt e Scheel-Kruger 1980). Seeman (1988) ha recentemente difeso la teoria dopaminergica delle discinesie tardive ed ha affermato che questo importante effetto collaterale deriva dalla combinazione di una sovrassensibilità dei recettori D2 con gli effetti citotossici dei neurolettici sui neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Sindrome discinetica orofacciale

Sigwald e coll. (1959) hanno descritto per primi la presenza di movimenti orofacciali incessanti, comparsi come sequele di una sindrome discinetica e durati a lungo dopo la sospensione della terapia neurolettica. Il quadro clinico delle discinesie tardive orofacciali è stato poi osservato ripetutamente.

Il quadro clinico conclamato è talora preceduto dalla comparsa di movimenti vermicolari della lingua (Crane e Naranjo 1971). I sintomi compaiono, in genere, dopo almeno uno o due anni di trattamento continuo con farmaci neurolettici; ma in letteratura sono stati descritti anche casi esorditi soltanto dopo pochi mesi di trattamento (Faurbye e coll. 1964). La corea del distretto orofacciale consiste in rotazioni e protrusioni della lingua, schiocchi delle labbra, boccacce e movimenti masticatori. Si tratta di movimenti ripetitivi e stereotipati, che sono aggravati dalla tensione emotiva e divengono meno evidenti durante l'esecuzione di movimenti involontari che coinvolgono gli stessi muscoli. Tranne che nei ca-

si caratterizzati da schiocchi delle labbra particolarmente rumorosi, i movimenti discinetici non producono generalmente suoni. Le discinesie tardive producono generalmente una limitazione funzionale del tutto trascurabile; soltanto nelle forme più gravi esse possono provocare disartria o disfagia (Casey e Rabins 1978). A causa della natura dei movimenti e della loro topografia, le discinesie tardive sono molto evidenti e interferiscono in modo significativo con la vita relazionale dei pazienti.

L'interessamento della parte superiore della faccia è poco frequente. Talora è possibile osservare un'accentuazione dell'ammiccamento, un blefarospasmo non invalidante oppure una deviazione tonica degli occhi. Spesso è possibile osservare anche movimenti coreici delle estremità, caratterizzati da torsioni delle braccia, flessoestensioni delle mani o battiti dei piedi, che non hanno mai un'intensità particolarmente accentuata. Possono anche comparire alterazioni posturali del tronco, della motilità diaframmatica (con una conseguente alterazione del respiro o della parola) o dell'andatura (che si arricchisce di movimenti coreici). Spesso è anche possibile osservare segni parkinsoniani dovuti all'assunzione dei farmaci neurolettici.

La sintomatologia si instaura in genere rapidamente e, nel caso in cui vi sia un interessamento di territori extracranici, questo avviene in tempi abbastanza precoci. Pertanto, nella maggior parte dei pazienti l'intensità e la topografia dei sintomi tendono a rimanere costanti per tutta la loro durata. Esistono, però, un numero ristretto di casi in cui è possibile osservare un aggravamento della sintomatologia ed un maggior numero di casi in cui i sintomi si attenuano (e talora scompaiono) senza che siano state apportate variazioni del regime terapeutico (Heinrich e coll. 1968). È stato calcolato che quando i farmaci neurolettici vengono sospesi, è possibile osservare un miglioramento clinico che interessa all'incirca la metà dei pazienti ed è tanto più evidente

quanto minore è la loro età. In molti pazienti è possibile osservare la completa scomparsa dei sintomi, che talora ricompaiono quando il trattamento venga ripreso (Autori vari 1980; Smith e Baldessarini 1980). La possibilità che le discinesie tardive assumano carattere permanente e indipendente dall'interruzione della terapia neurolettica è accettata unanimemente. Non vi è accordo, però, sull'incidenza dei casi di discinesie permanenti. Haddenbrock (1964) ha affermato che le discinesie scompaiono in modo pressoché completo in quasi tutti i pazienti nell'arco di tre anni dalla sospensione del trattamento. Degwitz (1969) ha raccolto una casistica di oltre 200 pazienti, che ha seguito per circa un anno dalla sospensione del trattamento. Egli ha osservato che nel 19% dei casi i sintomi scompaiono dopo la sospensione della terapia, nel 19% dei casi essi si attenuano, nel 12% dei casi si accentuano e nel 50% restano invece invariati. La casistica molto più ridotta di Crane (1971) indica, invece, che solo nel 10% dei pazienti è possibile osservare una riduzione delle discinesie in un periodo compreso tra 6 e 26 mesi dopo la sospensione della terapia.

All'incirca nel 40% dei soggetti trattati con farmaci neurolettici, che non presentano discinesie tardive, queste compaiono in seguito alla riduzione o alla sospensione della terapia. Si tratta delle "discinesie da sospensione" (Gardos e coll. 1978), che hanno una semeiologia del tutto simile a quella già descritta. In una elevata percentuale di casi, le discinesie da sospensione scompaiono spontaneamente in un periodo compreso tra 3 e 6 settimane; in altri casi possono persistere per periodi più lunghi o, raramente, in modo indefinito.

La diagnosi di discinesie orofacciali da neurolettici si basa su due criteri principali: (1) la presenza di un rapporto cronologico preciso tra l'assunzione di farmaci neurolettici e la comparsa dei sintomi; (2) l'esclusione di altri quadri eziologici sulla base dei dati anamnestici, obiettivi e strumentali. È necessario an-

Tab. 62 - Farmaci che possono indurre discinesie coreiche (da Tolosa e Alom 1988)

Farmaci antiparkinsoniani

L-DOPA
Dopaminergici
Anticolinergici

Farmaci neurolettici¹

Tabella 37

Farmaci stimolanti il sistema nervoso centrale

Amfetamine
Metilfenidato
Pemolina
Cocaina

Anticonvulsivi

Fenitoina
Carbamazepina
Etosuccimide

Altri farmaci

Steroidi (contraccettivi orali, anabolizzanti)
Antidepressivi triciclici
Antistaminici¹
Cimetidina
Metildopa
Diazossido
Flunarizina¹
Digossina
Litio
Metadone

¹ Le discinesie possono persistere anche dopo la sospensione del farmaco.

che escludere la presenza di due condizioni non rare nei soggetti anziani: le discinesie orolinguali spontanee degli anziani (Klawans e Barr 1982) e le discinesie degli edentuli (Koller 1983a). Nei pazienti con schizofrenia è necessario valutare la possibilità che i movimenti orofacciali rientrino nel quadro delle stereotipie comunemente osservate in questa forma morbosa. L'indagine anamnestica deve valutare la possibilità che il paziente abbia assunto altri farmaci capaci di produrre reazioni discinetiche o dotati di un'azione sinergica con i farmaci neurolettici (tabella 62). Infine, è necessario escludere la presenza delle altre forme coreiche elencate in tabella 15.

Altre sindromi

L'**acatisia**⁷² è un sintomo naturale del morbo di Parkinson e del parkinsonismo postencefalitico non trattati. È caratterizzata da "un desiderio soggettivo di restare costantemente in movimento [... associato con] l'impossibilità di star seduto o immobile in piedi [... e da] un impulso a camminare su e giù" (American College of Neuropsychopharmacology 1973). L'acatisia può rappresentare un effetto collaterale acuto dei farmaci neurolettici (acatisia acuta) o un sintomo tardivo e persistente (acatisia tardiva). L'acatisia tardiva può essere provocata da qualunque farmaco ad azione neurolettica, dalla flunarizina e dalla carbamazepina (Barnes e coll. 1982; Ball 1985). La semeiologia dell'acatisia varia da un paziente all'altro e si inserisce nelle gestualità motorie tipiche di ciascun individuo. I sintomi più comuni sono caratterizzati da incrociamenti ripetuti delle gambe, ondeggiamenti di una gamba, movimenti laterali di un ginocchio, strisciamento dei piedi o da un'andatura rapida (Gibb e Lees 1986). Nelle forme più gravi è anche possibile osservare movimenti stereotipati delle mani o vocalizzazioni (Tolosa e Peña 1988). Questi sintomi sono talora difficili da identificare nei pazienti con gravi disturbi psichiatrici, con ritardo mentale o con demenza. L'acatisia deve essere differenziata dalla sindrome delle gambe senza riposo e da altri movimenti incessanti, quali quelli osservati in relazione all'ansia e all'astinenza da farmaci. L'acatisia tardiva può integrarsi bene nel quadro delle discinesie tardive e dar luogo a movimenti complessi e coordinati, in cui è difficile distinguere in modo preciso le diverse componenti semeiologiche.

Le **distonie tardive** rappresentano circa lo 1-2% di tutti i disturbi del movimento indotti da farmaci neurolettici (Yassa e coll. 1986). Consistono in un quadro distonico cronico che

insorge in soggetti trattati con farmaci neurolettici. Si tratta prevalentemente di distonie craniche (blefarospasmo, distonia oromandibolare, distonia faringea), cervicali (torcicollo, retrocollo) o assiali (opistotono). Gli arti inferiori sono colpiti poco frequentemente (Gimeñez-Roldán e coll. 1985). Il quadro può risultare indistinguibile da quello di altre forme distoniche; pertanto, per porre diagnosi è necessario che tutte le ricerche cliniche e di laboratorio escludano la presenza di altre forme distoniche secondarie (Burke e coll. 1982a; Burke e Kang 1988).

I **tic tardivi** consistono in tic gestuali e vocali che compaiono dopo un trattamento cronico con farmaci neurolettici. Klawans e coll. (1978, 1982b) hanno osservato tre casi clinici in cui i tic erano comparsi improvvisamente in età adulta dopo una terapia cronica con farmaci neurolettici. In un caso si trattava di tic vocali non verbali (abbaiate, rumori secchi), mentre negli altri due casi erano presenti tic verbali con coprolalia, ecolalia e palilalia. In tutti e tre i casi, l'anamnesi personale remota e familiare non indicava la presenza di disturbi del movimento. DeVeugh-Geiss (1980) ha osservato un paziente con discinesie tardive in cui, dopo una graduale sospensione del trattamento neurolettico, sono comparsi tic orofacciali, mugugni e abbaiate con vocalizzazione durati in tutto due mesi. Altri casi clinici simili sono stati descritti da altri autori; in molti di essi la sintomatologia ticcosa si è attenuata con la ripresa del trattamento neurolettico o con l'incremento del dosaggio.

Il **mioclono tardivo** è una complicanza rara della terapia neurolettica cronica. Tomina e coll. (1987) hanno osservato mioclonie delle braccia e degli avambracci in 32 pazienti su di una casistica di 133 soggetti trattati ininterrottamente con farmaci neurolettici per almeno tre mesi. In sei pazienti è stato

72. Questa espressione, coniata da Haskovec (1902), è un composto privativo del termine greco *καθίσαις*, che significa "star seduto".

eseguito anche uno studio elettromiografico, che ha documentato una risposta terapeutica positiva al clonazepam.

Terapia

Non esiste una terapia risolutiva delle discinesie tardive. Come già riferito, in molti casi la sospensione dei farmaci neurolettici è inefficace o produce un aggravamento del quadro sintomatologico. La misura più utile è rappresentata dalla prevenzione dei sintomi. I farmaci neurolettici devono essere somministrati (1) ai dosaggi più bassi dotati di efficacia terapeutica, (2) per il periodo di tempo più breve che sia possibile e (3) soltanto nei casi in cui non sia possibile usare altri farmaci. Quest'ultimo aspetto implica anche la necessità di diffondere informazioni sulla possibilità di usare in alternativa farmaci non neurolettici e di controllare che la denominazione commerciale dei farmaci neurolettici non si presti ad equivoci sulle loro caratteristiche farmacologiche.⁷³ Nel caso di trattamenti prolungati è necessario prescrivere un controllo neurologico ogni 3-6 mesi allo scopo di individuare i segni iniziali della comparsa di discinesie tardive.

La misura terapeutica di prima scelta consiste nella sospensione del trattamento, anche a costo di provocare un iniziale aggravamento della sintomatologia. Nel caso in cui non sia possibile sospendere il farmaco, è necessario provare a ridurre il dosaggio o ad utilizzare farmaci neurolettici caratterizzati da una ridotta incidenza di discinesie tardive (ad esempio, la tioridazina o la clozapina). Infine, nel caso in cui anche questo approccio sia inefficace (o inattuabile) è possibile somministrare farmaci in grado di attenuare la sintomatologia discinetica. La scelta di questi farmaci è

legata alle diverse ipotesi avanzate sulla patogenesi delle discinesie tardive, che è in realtà ancora sconosciuta.

È stato ripetutamente osservato che la somministrazione di farmaci colinergici attenua le discinesie tardive in un certo numero di pazienti, mentre i farmaci anticolinergici le aggravano. Questi ultimi sono frequentemente somministrati in associazione con i farmaci neurolettici per prevenire o attenuare la comparsa dei sintomi parkinsoniani; essi attenuano sia le distonie acute che quelle tardive, ma aggravano o inducono le discinesie tardive. In letteratura è stato anche segnalato il caso di un giovane che ha tratto beneficio dalla somministrazione di benztropina (Monteiro 1985); tuttavia, nel caso in cui compaiano discinesie tardive è generalmente opportuno sospendere la somministrazione di farmaci anticolinergici. A ciò va aggiunto che è stata segnalata l'efficacia terapeutica di diversi farmaci ad azione colinergica: precursori dell'acetilcolina (la colina, la lecitina, il deanololo), farmaci inibitori delle colinesterasi (la fisostigmina, la tacrina) e farmaci colinomimetici, quali l'arecolina (Klawans e Rubovitz 1974; Granacher e coll. 1975; Growdon e coll. 1977, 1978; Ingram e Newgreen 1983).

La somministrazione di farmaci neurolettici, paradossalmente, attenua l'intensità delle discinesie. La categoria farmacologica più attiva è rappresentata dai farmaci depletori di dopamina, quali la reserpina e la tetrabenazina. Nella maggior parte dei casi, questi due farmaci sono in grado di ridurre le discinesie tardive in modo talora molto efficace. L'approccio terapeutico consigliato consiste nel somministrare inizialmente dosi basse, che possono essere aumentate fino a che si raggiungano gli effetti terapeutici desiderati o com-

73. Mi è capitato di osservare più di una volta che l'aloiperidolo sia stato assunto (per iniziativa personale o, anche, su consiglio di medici) poiché una sua denominazione commerciale in Italia (*Serenase*) ne suggeriva una blanda azione sedativa. Le denominazioni commerciali di altri prodotti ad azione neurolettica pongono problemi analoghi (tabella 37).

paiano effetti collaterali. Per la reserpina è possibile utilizzare dosi iniziali di 0,150 mg/die, che possono essere incrementate fino a raggiungere 1-2 mg/die; la tetrabenazina (non ancora disponibile in Italia) può essere somministrata a dosaggi iniziali di 25 mg/die fino a raggiungere 150-200 mg/die. Anche la α -metil-*p*-tirošina (non disponibile per uso clinico) può essere somministrata da sola o in combinazione con altri farmaci (Fahn 1978). Nel caso in cui questi presidi non siano efficaci, è possibile incrementare il dosaggio dei farmaci neurolettici in corso. Questa scelta produce un beneficio sintomatico, ma instaura un circolo vizioso che perpetua la durata delle discinesie.

In alcune ricerche è stata osservata l'efficacia dei farmaci dopaminomimetici (quali l'apomorfina e la bromocriptina) nell'attenuare le discinesie tardive. Il meccanismo d'azione consiste probabilmente nella riduzione della ipersensibilità recettoriale da denervazione o nella riduzione della quantità di dopamina liberata a livello sinaptico (Carroll e coll. 1977; Tolosa 1978). L'ipotesi che le discinesie tardive siano legate ad un'alterazione dell'attività GABAergica all'interno del corpo striato ha stimolato la sperimentazione di diversi farmaci dotati di azione GABAergica, quali il baclofen (Korsgaard 1976; Glazer e coll. 1985), il tetraidro-isoxazolopiridinolo (Korsgaard e coll. 1982), il muscimolo (Tamminga e coll. 1983), il γ -vinil-GABA (Korsgaard e coll. 1983; Stahl e coll. 1985), il valproato (Fisk e York 1987), il progabide (Ziegler e coll. 1987). L'efficacia clinica di questi farmaci è in genere modesta.

MIOCLONI

Le mioclonie sono sintomi abbastanza comuni, poiché compaiono in alcune condizioni fisiologiche e in numerose forme morbose elencate in tabella 18. Le sindromi miocloniche sono caratterizzate da diverse eziologie e da una sintomatologia neurologica in cui le

mioclonie costituiscono uno degli aspetti più caratteristici, ma non il prevalente. Pertanto le mioclonie non costituiscono il sintomo principale delle sindromi miocloniche (ad esempio, delle epilessie miocloniche o della malattia di Creutzfeldt-Jakob). I miocloni, invece, sono le forme morbose in cui le mioclonie costituiscono l'elemento clinico prevalente o esclusivo e rientrano, perciò, a pieno titolo tra i disturbi del movimento.

Vi sono dati clinici e sperimentali a favore dell'ipotesi che nei miocloni vi siano alterazioni dei sistemi serotoninergici centrali. Come si dirà, però, è difficile integrare i dati clinici in una sintesi omogenea, poiché alcune forme miocloniche (ad esempio, il mioclono d'azione postipossico) sono caratterizzate da una riduzione di attività dei sistemi serotoninergici, mentre altre (ad esempio, le mioclonie indotte da 5-idrossitriptofano) sono in relazione alla stimolazione dei sistemi serotoninergici centrali (Coleman 1971). Anche i modelli animali forniscono dati contraddittori: mentre la maggior parte di essi si basano su quadri di iperattività serotoninergica, altri sono fondati sull'azione opposta, come si dirà più avanti. Bisogna poi considerare che vi sono forme miocloniche chiaramente indipendenti dalle condizioni di attività dei neuroni serotoninergici; è questo il caso dei miocloni notturni, che le osservazioni più recenti collegano ad un'alterazione dei sistemi oppiacei endogeni. In apparente contrasto con questo dato c'è l'osservazione che la somministrazione intratecale di morfina produce mioclonie nel ratto (Shohami e Evron 1985).

Mioclono essenziale

Lindenmulder (1933) e Daube e Peters (1966) hanno pubblicato le prime osservazioni cliniche di mioclonie familiari. Aigner e Mulder (1960) hanno pubblicato una valutazione retrospettiva di 94 pazienti con sindromi miocloniche osservati presso la clinica Mayo di Rochester. Gli autori hanno classificato i pa-

Tab. 63 - Farmaci usati per la terapia sintomatica delle mioclonie.

<i>Farmaco</i>	<i>Dosaggio consigliato (mg/die)</i>
Farmaci di prima scelta	
Clonazepam	4-10
Valproato di sodio	500-1500
Piracetam	1000-2400
Primidone	500-750
5-idrossitriptofano/carbidopa	400-1200/300-500
Farmaci di seconda scelta	
Anticolinergici	
Dopaminomimetici (lisuride, apomorfina)	
l-DOPA/benserazide o l-DOPA/carbidopa	
Baclofen	
Carbamazepina	

zienti in base alla presenza di sintomi e segni associati alle mioclonie; i diciannove pazienti del gruppo III presentavano soltanto mioclonie, senza comizialità né altri segni neurologici (sei di essi, però, presentavano anomalie elettroencefalografiche) e possono essere classificati retrospettivamente come casi di mioclono essenziale. I pazienti con mioclono essenziale inclusi in questa casistica rappresentavano per la maggior parte casi sporadici (in un solo paziente era stata evidenziata un'incidenza familiare di mioclono), con un'età d'insorgenza dei sintomi variabile da 4 a 86 anni (in media, 20 anni), ed un'evoluzione prevalentemente stazionaria. In seguito, Mahloudji e Pikielny (1967) hanno proposto di utilizzare i seguenti criteri per classificare il mioclono essenziale ereditario: (1) esordio delle mioclonie nelle prime due decadi di vita; (2) assenza di predilezione per un sesso; (3) decorso benigno, variabile nel tempo, ma comunque compatibile con una vita attiva e di durata normale; (4) ereditarietà con modalità autosomica dominante e penetranza variabile; (5) assenza di comizialità, di deterioramento intellettuale, di atassia o di altri segni neurologici focali; (6) reperto elettroencefalografico normale. I sei pazienti descritti da Mahloudji e Pikielny (1967) erano molto simili a quelli osservati dal Lindenmulder (1933) e da Daube e Peters (1966), poiché presentavano mioclonie generalizzate, aritmiche e asincrone, che in molti

casi erano accentuate dai movimenti, e in un caso ne erano invece attenuate.

I criteri diagnostici di Mahloudji e Pikielny (1967) per il mioclono essenziale sono ancora validi e richiedono solo alcune integrazioni. Le mioclonie sono raramente l'unico sintomo osservato nel mioclono. La presenza di atassia e di un tremore lieve è stata descritta ripetutamente sia nei casi familiari che in quelli sporadici (Gilbert e coll. 1963; Daube e Peters 1966; Korten e coll. 1974; Bressman e Fahn 1986). Inoltre, molti pazienti con mioclono presentano distonie con distribuzione topografica e intensità variabili. A conferma di ciò, Quinn e coll. (1988) hanno rivalutato i pazienti con mioclono essenziale descritti in letteratura e hanno osservato che in molti di questi casi erano presenti anche sintomi distonici. Il rapporto tra il mioclono e la distonia è evidentemente complesso. Da un lato, vi sono sindromi miocloniche, in cui è possibile osservare una distonia di entità lieve (e talora anche atassia e tremore); all'estremità opposta vi sono le distonie generalizzate, in cui si osservano talora anche mioclonie. Le prime forme sono tendenzialmente benigne, le seconde lo sono molto meno. Le distonie miocloniche, di cui si dirà più avanti (si veda pag. 363) costituiscono certamente forme cliniche di passaggio, a cui Fahn (1984) nega un'identità nosografica, che invece Marsden (Quinn e coll. 1988)

Tab. 64 - Mioclono da farmaci.

*Farmaci***Dopaminergici**

L-DOPA
Bromocriptina

Antidepressivi

AntiMAO
Antidepressivi triciclici
Litio
Trazodone

Antibiotici

Penicillina
Carbencillina
Ticarcillina
Cefalosporine

Antelmintici

Derivati piperazinici

Anestetici generali

Etomidato
Enflurano
Cloraloso
Sufentanil

Sali di bismuto**Mostarde azotate**

Clorambucil

Antiepilettici

Acido valproico
Carbamazepina
Idantoina

Sedativi ipnotici

Metaqualone
Bromisoval

Antistaminici**Antiinfiammatori non steroidei**

Diclofenac

Sostanze tossiche

Marijuana
Vapori di metilbromuro
Mercurio
Piombo tetraetile
Vapori di benzina
Stricnina
Tossina tetanica

Alterazioni metaboliche

Uremia
Ipercapnia
Encefalopatia epatica
Encefalopatia dialitica

Tab 65 - Classificazione clinica della distonia.

Età d'insorgenza

Esordio in età infantile (0-12 anni)
Esordio in età adolescenziale (13-20 anni)
Esordio in età adulta (> 20 anni)

Topografia (tabella 22)

Forme focali
Forme segmentali
Forme generalizzate
Forme multifocali
Emidistonia

Eziologia (tabella 24)

Forme idiopatiche
Familiari
Sporadiche
Forme sintomatiche
Familiari
Sporadiche

attribuisce loro in base a considerazioni semeiologiche e a una peculiare sensibilità all'alcol (tabella 67).

Il mioclono essenziale risponde in modo incostante a diversi farmaci. Mahloudji e Pikielny (1967) hanno osservato per primi che la somministrazione di **alcol** è in grado di ridurre il mioclono. Molti altri hanno poi confermato che l'alcol è efficace in una significativa percentuale di casi (oltre lo 80% dei casi, secondo Bressman e Fahn 1986). Van Woert e Sethy (1975) hanno usato **5-idrossitriptofano** per attenuare le mioclonie, mentre Goldberg e Dorman (1976) hanno osservato l'utilità della somministrazione di **clonazepam**, che è stata poi confermata da ricerche successive (Chadwick e coll. 1977). Bressman e Fahn (1986) hanno calcolato che la terapia con clonazepam è efficace nel 46% dei pazienti con mioclono essenziale e che altri pazienti traggono invece beneficio terapeutico dalla somministrazione di **valproato**. È stato osservato un certo beneficio anche dalla somministrazione di altri farmaci che si presume agiscano sui sistemi GABAergici: **primidone** e **piracetam** (Obeso e coll. 1986a). Il mioclono essenziale, al pari del mioclono palatale, è talora sensibile ai farmaci

Tab. 66 - Caratteri clinici delle distonie (da Marsden e coll. 1976a).

<i>Forma clinica</i>	<i>Insorgenza precoce</i>	<i>Insorgenza in età adulta</i>
Quota percentuale	Circa 70%	Circa 30%
Distribuzione (in ordine di prevalenza)	1. arti inferiori 2. arti superiori 3. assiale	1. arti superiori 2. assiale
Progressione	Quadro generalizzato nel 70% dei casi	Quadro focale segmentale
Ereditarietà	Frequente	Rara

Tab. 67 - Differenze semeiologiche tra la distonia mioclonica e le altre distonie generalizzate (da Quinn e coll. 1988).

	<i>Distonia mioclonica</i>	<i>Altre distonie generalizzate</i>
Età d'insorgenza	Inferiore a 10 anni.	Variabile.
Topografia	Predilige il collo e le braccia rispetto al tronco. Le gambe sono colpite solo di rado.	Le forme ad esordio infantile colpiscono prevalentemente gli arti inferiori.
Rapporto tra la distonia e le mioclonie	È variabile. Ci può essere più distonia che mioclonie, o viceversa. In altri casi ci sono solo mioclonie.	Tutti presentano distonia. In alcuni ci sono mioclonie, ma la distonia è comunque predominante.
Scatti mioclonici	Improvvisi e immediati.	Più lenti.
Sensibilità all'alcol	Evidente.	Dubbia o assente.

anticolinergici (Chockroverty e coll. 1987). Obeso e coll. (1989) hanno osservato che il clonazepam, il valproato, il primidone ed il piracetam possono essere associati con dosaggi diversi per trattare i pazienti con forme miocloniche gravi e che la terapia di associazione è più efficace della monoterapia.

Mioclono postipossico

Il mioclono postipossico costituisce una manifestazione rara dell'anossia cerebrale. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1963 da Lance e Adams, in quattro pazienti con coma ipossico, in cui le mioclonie d'azione hanno costituito un esito permanente. È necessario chiarire subito che l'anossia cerebrale produce danni a carico di molti distretti encefalici, come dimostrano gli studi neuropatologici, di cui si farà menzione più avanti. Pertanto, nella maggior parte di questi pazienti

le mioclonie non sono un sintomo isolato, ma si associano ad atassia (dovuta agli esiti di lesioni cerebellari), ad epilessia (dovuta a lesioni della corteccia cerebrale) o ad altri segni di danno del sistema nervoso. Nei casi lievi, il mioclono costituisce l'unica sequela dell'evento ipossico e si manifesta esclusivamente mediante mioclonie d'azione; nei casi con danni più estesi, invece, le mioclonie sono presenti anche a riposo ed hanno carattere fluttuante (Obeso e coll. 1983a).

Lance e Adams (1963), che hanno effettuato il primo studio sistematico di pazienti con mioclono postipossico, hanno proposto di denominare il quadro clinico "sindrome con mioclonie intenzionali o d'azione", poiché nella quasi totalità dei casi le ipercinesie erano scatenate dai movimenti. Secondo Lance e Adams (1963), inoltre, "accanto alle mioclonie, tutti i pazienti presentavano sempre lievi alterazioni del movimento di tipo cerebellare. Quando

tentavano di toccare una mira con l'indice o con l'alluce, il movimento era sempre interrotto lungo il percorso e compariva una lieve oscillazione laterale che si accentuava verso la fine del movimento (tremore intenzionale). [...] Le mioclonie generalmente interessavano soltanto i muscoli coinvolti nel compito motorio, poiché gli altri muscoli, che erano in posizione di riposo, non erano di norma colpiti. [...] Vi era una notevole differenza tra [...] il porre semplicemente le dita in un bicchiere vuoto, che provocava soltanto la comparsa di mioclonie di lieve entità, ed il compito di afferrare un bicchiere pieno d'acqua o di prendere un fermaglio posto in una tazzina vuota, che scatenava una serie di scatti violenti, che rendevano impossibile eseguire il movimento in modo efficace. L'aggravamento del disturbo motorio in relazione alla precisione del compito è paragonabile a quanto osservato nel semplice tremore intenzionale". L'aggettivo "intenzionale", scelto dagli autori per indicare che le mioclonie (al pari del tremore intenzionale) si accentuano al culmine di movimenti volontari, è stato ormai abbandonato. L'aspetto intenzionale delle mioclonie deriva, in realtà, dalla combinazione di atassia, di mioclonie d'azione e riflesse e dall'accentuazione della stimolazione tattile e propriocettiva in seguito al particolare impegno posto per eseguire il movimento. Dalla definizione di Lance e Adams (1963) deriva l'uso, ancora attuale, dell'espressione "mioclono d'azione postipossico".

La principale caratteristica clinica del mioclono postipossico è rappresentata dalla comparsa di mioclonie (sia positive che negative) in relazione all'attività motoria volontaria. Gli stimoli più frequentemente implicati nell'attivazione delle mioclonie sono il cammino e i movimenti di precisione degli arti. La semeiologia delle mioclonie è molto variabile. I movimenti degli arti superiori e (soprattutto) il mantenimento di posture provocano asterixis, mentre i movimenti volontari (soprattutto degli arti) provocano mioclonie positive. Le mioclonie d'azione (cinetiche e posturali) rappresen-

tano un fenomeno riflesso corticale o reticolare (si veda pag. 162), in cui la programmazione e l'esecuzione dei movimenti volontari agiscono da stimoli. Secondo Fahn (1979b) l'identificazione della natura corticale o reticolare riflessa permette di distinguere i pazienti con mioclono in due categorie cliniche e fisiopatologiche. Questa suddivisione non consente, però, di formulare ipotesi attendibili sulla localizzazione anatomica delle lesioni neuropatologiche.

Lo studio autoptico dei pazienti con mioclono postipossico è evidentemente complicato dalla presenza di lesioni cerebrali diffuse dovute all'anossia, il che rende difficile l'individuazione delle lesioni responsabili della comparsa delle mioclonie. Lance e Adams (1963) hanno affermato che "nelle mioclonie d'azione o intenzionali la lesione fondamentale è costituita dall'attività sincrona e ripetitiva dei neuroni nel nucleo ventrolaterale del talamo, in risposta ad impulsi afferenti dal cervelletto; le proiezioni talamocorticali consentono a questa attività di accedere al fascio corticospinale sotto forma di impulsi mioclonici". Questa ipotesi è stata poi confutata da due importanti dati sperimentali: (1) le lesioni stereotassiche del nucleo ventrolaterale sono una terapia inefficace (Lhermitte e coll. 1971b; Fahn 1979b); (2) la stimolazione cerebellare è in grado di attenuare le mioclonie (Cooper e coll. 1974, 1976a). D'altra parte, nei pochi casi autoptici, in cui non siano state osservate lesioni diffuse a tutto l'encefalo, queste non sono localizzate nel talamo (Richardson e coll. 1977; Masson e coll. 1979). Altre ricerche hanno invece individuato la presenza di lesioni caratteristiche e costanti del tronco encefalico, localizzate soprattutto nel tegmento mesencefalico, nel grigio periacqueduttale, nel nucleo cuneiforme e nei nuclei del rafe (Castaigne e coll. 1964; Richardson e coll. 1977; Hauw e coll. 1986). È possibile, perciò, che proprio la lesione dei nuclei del rafe giustifichi la presenza di alterazioni dei sistemi di trasmissione serotoninergica e sia alla base degli effetti terapeutici prodotti dalla som-

ministrazione di farmaci che ne potenziano l'attività.

Dopo le prime ricerche di Lhermitte e coll. (1971a, 1972), molti altri studi hanno confermato che i pazienti con mioclono d'azione postipossico hanno basse quantità di acido 5-idrossindolacetico (il metabolita della serotonina) nel liquor e rispondono, talora in modo eccellente, al trattamento con 5-idrossitriptofano (Guilleminault e coll. 1973; Van Woert e Sethy 1975; De Lean e coll. 1976; Growdon e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977; Thal e coll. 1980). È stato anche osservato che la quantità di acido 5-idrossindolacetico contenuto nel liquor torna a valori normali sia dopo il trattamento con 5-idrossitriptofano che nel caso in cui il quadro clinico si risolva spontaneamente (Chadwick e coll. 1977). L'insieme di questi dati suggerisce che nel mioclono postipossico vi sia una riduzione di attività serotoninergica dovuta alla perdita dei neuroni localizzati nei nuclei del rafe (Van Woert e Sethy 1975). Questa ipotesi è anche suffragata dagli studi basati sulla stimolazione dei sistemi serotoninergici con altri farmaci; è stato infatti osservato che la somministrazione di farmaci anti-MAO, oppure di l-triptofano (il precursore del 5-idrossitriptofano), in associazione con farmaci inibenti le MAO ha un effetto terapeutico sulle mioclonie (Lhermitte e coll. 1971a, 1972; De Lean e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977). La somministrazione di solo l-triptofano, invece, produce risultati terapeutici incostanti (Van Woert e Sethy 1975; De Lean e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977). Gli effetti prodotti dalla metisergide, un antagonista della trasmissione serotoninergica, sono difficili da valutare: alcuni hanno osservato che questa sostanza aggrava la sintomatologia mioclonica, come atteso (Lhermitte e coll. 1971a, 1972; Romero e coll. 1975; De Lean e coll. 1976); altri, invece, hanno osservato l'assenza di effetti clinici (Van Woert e Sethy 1975; Chadwick e coll. 1977) o effetti terapeutici (Bedard e Bouchard 1974; De Lean e coll. 1976). Un certo numero di casi di mioclono postipossico risponde agli altri farmaci già elencati per il mioclono essenziale.

Modelli sperimentali

La definizione dei possibili modelli sperimentali di mioclono d'azione si basa essenzialmente su due linee di ricerca. (1) La possibilità di replicare negli animali la patogenesi di alcune condizioni morbose dell'uomo in cui si osservano mioclonie d'azione. (2) L'identificazione di quadri morbosi dell'animale caratterizzati dalla presenza di mioclonie d'azione sensibili al trattamento serotoninergico. I modelli di ipossia e di intossicazione uremica sperimentali appartengono alla prima linea di ricerca; i modelli di mioclonie sperimentali da LSD e da DDT appartengono alla seconda.

La produzione di anossia negli animali costituisce una pratica sperimentale di semplice attuazione. I ratti chiusi in un ambiente con un ridotto tenore di ossigeno presentano mioclonie acute, in coincidenza dello stimolo ipossico, ed altre tardive, durante la fase di recupero dall'ipossia (Sharma e coll. 1979). L'impossibilità di produrre alcun danno permanente nei ratti che sopravvivono all'ipossia sperimentale rende questo modello di mioclono postipossico del tutto inadeguato per gli studi di patologia sperimentale.

Lo asterixis e le mioclonie positive sono tra i sintomi neurologici più comuni nei pazienti con insufficienza renale (Locke e coll. 1961; Tyler 1968). Pertanto, Zuckermann e Glaser (1972) hanno provato a riprodurre sperimentalmente questa condizione. L'infusione endovenosa di urea produce nel gatto mioclonie generalizzate, che compaiono spontaneamente durante i movimenti volontari oppure in seguito a stimoli (ad esempio, forti rumori o stimoli propriocettivi). La registrazione dell'attività elettrica di diverse regioni dell'encefalo durante l'infusione di urea ha mostrato la presenza di un'attività parossistica localizzata nella sostanza reticolare bulbare, soprattutto a livello del nucleo reticolare gigantocellulare e del nucleo reticolare caudale. Questi reperti elettrofisiologici sono in correlazione diretta con la concentrazione di urea nel plasma. Più

recentemente, Chadwick e French (1979) hanno descritto in dettaglio la fenomenologia delle mioclonie uremiche nell'uomo. Queste generalmente non si manifestano a riposo, ma sono indotte dai movimenti volontari o da stimoli sensoriali di diversa natura, che in genere producono scatti mioclonici diffusi, prossimali e distali. Questo quadro è molto simile a quello delle mioclonie reticolari riflesse osservate in fase di convalescenza dopo un'ipossia cerebrale. Entrambe le forme cliniche rispondono alla terapia con clonazepam, per cui Chadwick e French (1979) hanno ipotizzato che, al pari di alcuni casi di mioclono d'azione postiposico, le mioclonie uremiche derivino dall'attività elettrica della formazione reticolare bulbare. Muscatt e coll. (1986) hanno recentemente confermato che, anche nel ratto, l'infusione di urea produce mioclonie reticolari riflesse, dotate di caratteristiche simili a quelle osservate nel gatto e nell'uomo. In questa specie, però, il quadro si complica facilmente con la comparsa di convulsioni tonico-cloniche incontrollabili.

Jacobs e coll. (1976, 1977) hanno osservato che la somministrazione di LSD produce nel gatto un comportamento peculiare, lo "scatto degli arti", che non si osserva negli animali non trattati. Nei casi paradigmatici si osserva il sollevamento improvviso di una zampa, che poi scatta di colpo all'esterno. Si tratta di un movimento elementare, improvviso, fasico, di natura involontaria, che talora assume un aspetto stereotipato. Questa ipercinesia somiglia alle mioclonie, sia per la rapidità, che per la tendenza a comparire in brevi sequenze (di due o tre scatti ciascuna); ma ne differisce perché non è attivata o aggravata dalla stimolazione tattile. L'interesse di questo modello animale deriva soprattutto dal fatto che gli "scatti degli arti" sono provocati da farmaci che riducono l'attività dei neuroni serotoninergici (Jacobs 1986), e cioè dalle droghe allucinogene (quali, ad esempio, LSD, psilocibina e mescalina) e dagli agenti che inibiscono la sintesi di serotonina, ne bloccano i recettori o i terminali nervosi (Jacobs 1983).

Chung Hwang e Van Woert (1978) hanno osservato che la somministrazione di DDT per via endogastrica produce nel ratto e nel topo mioclonie generalizzate, irregolari e sensibili agli stimoli. Le mioclonie da DDT sono attenuate dalla somministrazione intraperitoneale di 5-idrossitriptofano in associazione con clorimipramina (che inibisce la ricaptazione della serotonina), di altri farmaci che stimolano la trasmissione serotoninergica o di clonazepam (Van Woert e Chung Hwang 1981). In questo modello sperimentale è stato dimostrato che le mioclonie sono generate nel tronco encefalico o nel cervelletto, poiché la sezione del midollo spinale, a livello toracico, annulla le mioclonie al di sotto del livello di sezione, mentre la sezione del tronco a livello della giunzione mesencefalodiencefalica non sortisce alcun effetto (Chung Hwang e coll. 1981).

I miocloni notturni

Vi sono due tipi di mioclonie notturne fisiologiche. (1) Le comuni **mioclonie ipniche** consistono in scatti grossolani del corpo, che compaiono al momento dell'addormentamento e al risveglio (Oswald 1959). (2) Le **mioclonie frammentarie fisiologiche** sono invece di ampiezza ridotta; hanno una distribuzione multifocale con un interessamento prevalente delle mani e della faccia; compaiono in genere durante il sonno desincronizzato e al momento dell'addormentamento (Wolpert 1960; Dagnino e coll. 1969). Il mioclono notturno, invece, costituisce una forma morbosa complessa, che può comparire in forma isolata o in associazione con la sindrome delle gambe senza riposo.

Mioclono notturno

Il mioclono notturno differisce dalle mioclonie fisiologiche perché interessa prevalentemente le fasi di sonno sincronizzato. Può avere intensità e distribuzione molto variabili; nelle forme lievi costituisce un reperto del

quale il paziente è ignaro, ma nelle forme gravi può comparire anche durante la veglia e rendere così impossibile l'addormentamento. Nella maggior parte dei casi le mioclonie compaiono quando il paziente è già addormentato; sono particolarmente evidenti nei primi stadi del sonno, si riducono negli stadi 3 e 4, per poi attenuarsi ulteriormente o scomparire nelle fasi di sonno desincronizzato.

È possibile distinguere due principali quadri clinici di mioclono notturno in forma isolata. (1) **I movimenti periodici durante il sonno** sono stati descritti da Coleman e coll. (1980); hanno una durata molto lunga (500-2000 ms), che spesso non conferisce loro l'aspetto clinico di mioclonie. (2) **L'eccesso di mioclonie frammentarie nel sonno sincronizzato** è costituito da mioclonie multifocali, irregolari e asincrone, che colpiscono quasi esclusivamente soggetti di sesso maschile; secondo Broughton e coll. (1985) per porre questa diagnosi è necessario osservare una media superiore a 5 mioclonie al minuto, per almeno venti fasi consecutive di sonno sincronizzato.

Sindrome delle gambe senza riposo

Nella prima descrizione della sindrome delle gambe senza riposo, Ekbom (1944, 1945, 1960) non ha menzionato la presenza di mioclonie. Si tratta di un quadro molto peculiare, che ha spesso un'incidenza familiare. Al momento di andare a letto, i pazienti percepiscono parestesie fastidiose degli arti inferiori (ad esempio, la pelle d'oca), che costituiscono una spinta incoercibile a muovere gli arti. La motilità volontaria degli arti inferiori, ivi incluso il cammino, dà sollievo al paziente, ma lo allontana dal letto e ne impedisce l'addormentamento. Il quadro può comparire anche di giorno e rende allora impossibile la posizione seduta. Ekbom (1945) ha distinto le forme caratterizzate prevalentemente da parestesie da quelle prevalentemente iperalgesiche. Huizinga (1957) ha descritto un albero genealogico di 200 soggetti colpiti da questo disturbo, in

cui le parestesie erano irradiate fino ai piedi e si attenuavano quando gli arti inferiori erano esposti all'aria fredda o immersi in acqua. Lugaresi e coll. (1968; Ambrosetto e coll. 1965) e Boghen e Peyronnard (1976) hanno osservato che un elevato numero di pazienti con sindrome delle gambe senza riposo è anche colpito da mioclono notturno. Questa associazione morbosa ha un'incidenza familiare autosomica dominante, e vi sono soggetti colpiti dalla forma completa accanto ad altri che presentano solo il mioclono o solo la sindrome delle gambe senza riposo. I pazienti con sintomatologia completa presentano gravi alterazioni del sonno, che sono da imputare sia alla presenza di agitazione motoria e di parestesie, che alla comparsa di mioclonie (Coccagna e Lugaresi 1968).

La malattia ha un andamento cronico lentamente progressivo (Montagna e coll. 1983). Il quadro clinico è complicato dalla presenza di neuropatie periferiche (Lugaresi e coll. 1967) e può associarsi a sindromi ipercinesiche (Lugaresi e coll. 1966; De Groen e Kamphuisen 1978), ad una sindrome dell'uomo rigido (Martinelli e coll. 1978) oppure ad altri quadri neurologici (Lugaresi e coll. 1986a). I tentativi di terapia eseguiti con baclofen e diazepam (Coccagna e Lugaresi 1978) e con clonazepam (Oshtory e Vijayan 1980) hanno dato risultati positivi, ma non risolutivi. Più recentemente, è stato dimostrato che la somministrazione di oppiacei allevia tutti i sintomi di questa forma morbosa con un effetto specifico, che può essere antagonizzato dal naloxone (Trzepacz e coll. 1984; Walters e coll. 1986).

Mioclono palatale

La prima osservazione di movimenti ritmici della faringe e della laringe si deve a Spencer (1886a), che ha descritto il quadro come una forma di nistagmo. Le prime critiche all'uso del termine "nistagmo del velo", che presuppone l'esistenza di una somiglianza con il nistagmo oculare, risalgono a Guillaumin (1938).

Il termine "clono", oggi utilizzato, si deve allo stesso Spencer (1886b), il quale ha poi definitivamente optato per l'espressione nistagmo (Spencer 1938). Questa forma morbosa è stata studiata in dettaglio per il suo interesse anatomico clinico, poiché rappresenta l'espressione sintomatica di una degenerazione transneurale (Lapresle 1979).

In molti casi, i pazienti con mioclono palatale non hanno disturbi di rilievo. L'ispezione della cavità orale mostra la presenza di movimenti del palato molle e della faringe, di cui il paziente è generalmente ignaro. Il palato molle e l'ugola sono sospinti in alto e indietro, prima di ritornare a riposo, mentre compare un movimento sincrono di chiusura della faringe, in cui la parete posteriore si muove in avanti e i pilastri posteriori si congiungono lungo la linea mediana. Il movimento è in genere bilaterale e simmetrico; quando invece il disturbo è unilaterale, il palato e l'ugola vengono spostati da un lato. I movimenti sono generalmente continui e hanno una frequenza di 100-150 al minuto; sono stati anche descritti casi rari con frequenza molto bassa (20 al minuto, Alajouanine e coll. 1944) o molto rapida (600 al minuto, Frank e coll. 1965).

È importante sottolineare che questi movimenti compaiono a distanza dall'insorgenza della lesione causale, che nella maggior parte dei casi è di natura vascolare. L'intervallo di latenza è difficile da valutare, poiché varia da un giorno (van Bogaert 1925) a 30 mesi (Faure-Beaulieu e Garcin 1940). Fin dalla loro comparsa, comunque, i movimenti ritmici sono caratterizzati da intensità ed ampiezza costanti e vengono interrotti solo dalle contrazioni muscolari volontarie. In genere le mioclonie palatali non variano durante il sonno e persistono per tutta la vita (Jacobs e coll. 1981; Nathanson 1956). Il quadro clinico può essere poi arricchito dalla presenza di altri segni. È possibile talora ascoltare schiocchi dovuti al movimento ritmico delle tube di Eustachio (Rondot e Ben Hamida 1968). La presenza di movimen-

ti sincroni della laringe, degli occhi e del diaframma non è un reperto raro e configura la sindrome delle "mioclonie velo-faringo-laringo-oculo-diaframmatiche" di Guillain e Mollaret (1931). In altri casi più rari, invece, sono presenti movimenti della faccia, del pavimento della bocca, della lingua e, raramente, dei muscoli scheletrici; questi sono in genere sincroni con le mioclonie palatali, ma occasionalmente compaiono in forma isolata (Garcin e coll. 1963). È stata anche descritta l'esistenza di mioclonie ritmiche e isolate del diaframma, che costituiscono una forma particolare di mioclono palatale, denominata anche "malattia di Leeuwenhoek" (Phillips e Eldridge 1973).

Nei casi studiati con autopsia è stata osservata una particolare forma degenerativa delle olive bulbari (Gautier e Blackwood 1961; Rondot e Ben Hamida 1968; Sohn e Levine 1971). Nelle forme miocloniche bilaterali le lesioni sono bilaterali; nelle forme unilaterali le lesioni interessano solo l'oliva controlaterale al lato colpito. Secondo Lhermitte e Trelles (1933) il processo degenerativo si manifesta con una ipertrofia delle olive, che spesso può essere apprezzata anche all'esame macroscopico dell'encefalo. I neuroni sono dilatati, ripieni di vacuoli, e hanno una forma bizzarra; l'impregnazione con argento mostra che anche il neuropilo è ipertrofico. Vi è un incremento delle dimensioni degli astrociti, che sono spesso multinucleati, hanno processi di dimensioni accentuate e nuclei ingranditi con forma alterata. La sostanza bianca intorno alle olive è colpita da demielinizzazione e da gliosi. Nelle fasi avanzate i neuroni non sono più visibili; il loro posto è occupato da spazi vuoti, da agglomerati vacuolari o da placche argirofile. Queste formazioni glomerulari sono probabilmente i residui di canestri pericellulari di Cajal ipertrofici, la cui struttura mantiene così le dimensioni ipertrofiche delle olive anche dopo la scomparsa dei neuroni (Houropian e Wisniewski 1971). A livello ultrastrutturale vi è una ricca proliferazione di neurofilamenti identici ai neurofilamenti normali (Houropian e Wi-

sniewski 1971; Vuia 1976; Koeppen e coll. 1980; Barron e coll. 1982).

Questo quadro istopatologico così peculiare è probabilmente l'espressione di una degenerazione transneuroneale, poiché nella quasi totalità dei casi è caratterizzato anche dalla presenza di lesioni del fascio centrale della calotta (Ransohof 1902; Thomas 1903; Foix e coll. 1926) o del nucleo dentato (Klien 1907; van Bogaert e Bertrand 1928). Nel caso in cui il mioclono palatale sia unilaterale, le lesioni pontine sono localizzate controlateralmente, quelle cerebellari sono invece ipsilaterali. Si tratta generalmente di lesioni vascolari, e più raramente di natura diversa (neoplasie, esiti traumatici, processi infiammatori, malformazioni, etc.). La prima interpretazione anatomoclinica si deve a van Bogaert e Bertrand (1928) i quali hanno proposto l'esistenza di un rapporto causale tra le lesioni del nucleo dentato e quelle dell'oliva. In seguito, Guillain e Mollaret (1931) hanno sottolineato l'importanza delle connessioni che collegano l'oliva e il nucleo rosso di un lato, con il nucleo dentato controlaterale (i fasci olivodentato, dentorubrale e tegmentale centrale) e hanno affermato che "le future ricerche anatomocliniche dovranno essere centrate sull'esistenza di alterazioni lungo questa triangolazione di connessioni". D'altra parte, è noto che né le lesioni isolate del fascio olivocerebellare (che costituisce la principale via di proiezione dell'oliva e dà origine alle fibre rampicanti), né quelle del peduncolo cerebellare inferiore, in cui esso decorre, producono mioclonie palatali; è chiaro, perciò, che uno dei lati del triangolo di Guillain e Mollaret non ha rilevanza patogenetica nel mioclono palatale. D'altra parte, è difficile ipotizzare che questa sindrome sia causata da lesioni dei fasci dentorubrale e rubroolivare, poiché non sono state osservate alterazioni di rilievo a carico del nucleo rosso. Sulla base di queste considerazioni, Trelles (1943) per primo ha ipotizzato che oltre al circuito dento-rubro-olivare esista una connessione dentolivare diretta, la cui lesione possa essere responsabile della degenerazione ipertrofica

dell'oliva. Le ricerche neuroanatomiche hanno confermato questa ipotesi e hanno dimostrato l'esistenza di connessioni organizzate topograficamente tra il nucleo dentato e l'oliva, che decorrono nel peduncolo cerebellare superiore, attraversano la linea mediana e si accollano al fascio tegmentale centrale controlaterale in prossimità del nucleo rosso (Lapresle e Ben Hamida 1970; Beitz 1976; Chan-Palay 1977; Tolbert e coll. 1977).

L'ipotesi che il mioclono palatale sia causato da una degenerazione transneuroneale dell'oliva bulbare è, perciò, suffragata da dati anatomoclinici. In questa interessante sindrome restano, però, da chiarire almeno tre problemi di primaria importanza. In primo luogo, come hanno sottolineato Barron e coll. (1982), è difficile "comprendere perché una struttura che riceve proiezioni afferenti così ricche e diversificate [...] debba mostrare alterazioni transneuroneali [...] in seguito all'interruzione di una via che deriva da una sola di queste fonti di proiezione, il nucleo dentato controlaterale". Inoltre, è difficile comprendere in che modo tale degenerazione da deafferentazione produca un'ipertrofia dell'oliva, anche perché vi sono in letteratura alcuni casi di ipertrofia olivare isolata, in cui non è possibile riscontrare la presenza di lesioni extraolivari di alcun tipo (Guillain e coll. 1933; Rondot e Ben Hamida 1968; Leestma e Noronha 1976). Infine, vi sono ancora molti dubbi sulla patogenesi dei movimenti mioclonici. Stern (1949) ha sostenuto che il mioclono palatale dell'uomo corrisponda all'evoluzione del riflesso respiratorio accessorio primitivo, presente nei vertebrati con respirazione branchiale. Questa ipotesi si basa sul postulato che l'acquisizione della respirazione polmonare nel corso dell'evoluzione filogenetica produca un rimaneggiamento del sistema olivodentato e l'utilizzo dei derivati branchiali nello sviluppo dell'orofaringe. In conseguenza di questo processo, il riflesso respiratorio branchiale potrebbe essere normalmente inattivo, per comparire quando si alteri la regolazione dei circuiti olivodentati. Herrmann e Brown (1967) hanno invece ipo-

tizzato che i movimenti involontari dipendano semplicemente dalla disinibizione della sostanza reticolare dovuta alla perdita del controllo cerebellare, in conseguenza della deafferentazione olivocerebellare.

Negli ultimi anni sono stati descritti alcuni casi di mioclono palatale dovuto a cause rare, quali lesioni demielinizzanti, tumori, traumi, encefalopatie metaboliche, etc. (Marsden e coll. 1981a; Jankovic e Pardo 1986; Dubinsky e coll. 1987).

I miocloni da farmaci

La somministrazione di farmaci è in grado di produrre sindromi miocloniche nell'uomo e negli animali. Nella maggior parte dei casi, i meccanismi coinvolti in questo fenomeno implicano un'azione sui sistemi serotoninergici centrali. In altri, invece, il meccanismo patogenetico del mioclono è ancora poco conosciuto. La tabella 64 fornisce un elenco aggiornato dei farmaci che possono indurre mioclonie nell'uomo a dosaggi terapeutici o tossici.⁷⁴ L'alterazione dell'attività serotoninergica centrale è alla base dei modelli di mioclono sperimentale, di cui si farà subito cenno.

Modelli sperimentali

Negli animali di laboratorio è possibile provocare scatti muscolari e mioclonie ripetitive degli arti mediante la somministrazione di: (1) precursori della serotonina, ad esempio 5-idrossitriptofano e l-triptofano; (2) serotonina; (3) allucinogeni metabolizzati dalle MAO, ad esempio dimetiltriptamina e 5-metossi-N-N-dimetiltriptamina; (4) sostanze che aumentano la liberazione di serotonina, ad esempio *p*-cloroamfetamina e fenfluramina (Stewart e Baldessarini 1977; Ste-

wart e coll. 1979; Trulson e coll. 1976; Trulson e Jacobs 1976a, b). Questi fenomeni possono essere osservati dopo la somministrazione di ciascuna di queste sostanze, ma sono molto accentuati quando gli animali vengano trattati con: (1) farmaci antiMAO, (2) farmaci ad azione periferica inibenti la decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, (3) farmaci inibenti la ricaptazione della serotonina, oppure (4) triptamine diidrossilate (ad esempio, la 5,7-dimetiltriptamina), che ledono selettivamente i terminali serotoninergici (Modigh 1973; Nakamura e coll. 1976; Trulson e coll. 1976; Stewart e Baldessarini 1977; Stewart e coll. 1979).

Questa "sindrome serotoninergica" è anche caratterizzata da tremori fini del capo e del corpo, da rigidità posturale e da atassia, e può comprendere anche convulsioni tonico-cloniche generalizzate (Jacobs 1976). Il quadro è antagonizzato da farmaci antiserotoninergici, quali la metisergide (Klawans e coll. 1973b), la ciproptadina (Stewart e coll. 1979) e la metergolina (Volkman e coll. 1978), ma non da molecole che agiscono su altri sistemi di trasmissione, quali il propanololo, la fenotolamina, la clorpromazina, la scopolamina, l'apomorfina, la l-DOPA o la fisostigmina (Klawans e coll. 1973b; Stewart e Baldessarini 1977). In apparente contrasto con queste osservazioni, Klawans e coll. (1975a) hanno indotto mioclonie nella cavia mediante la somministrazione ripetuta di metisergide, e hanno ipotizzato che in questo caso l'azione antiserotoninergica del farmaco produca una ipersensibilità dei recettori serotoninergici.

Le MAO giocano un ruolo di primaria importanza nel determinismo di questa sindrome mioclonica sperimentale. Infatti, nel ratto normale, a differenza che nel topo, la somministrazione di 5-idrossitriptofano (anche a dosi tali da influire sul metabolismo cerebrale del-

⁷⁴. Il lettore, che voglia approfondire i dati sui farmaci di cui non è fatta menzione nel testo, può trovare i riferimenti in una recente revisione di Klawans e coll. (1986a).

la serotonina) non produce la sindrome serotoninergica (Stewart e Baldessarini 1977). La sindrome mioclonica sperimentale compare, invece, se la stessa sostanza venga somministrata a ratti già trattati con 5,7-dimetiltriptamina o con farmaci antiMAO (Grahame-Smith 1971). La sindrome serotoninergica compare anche dopo la somministrazione dei soli farmaci antiMAO in ratti già trattati con litio (Grahame-Smith e Green 1974), probabilmente perché questo elemento stimola l'attività serotoninergica (Treiser e coll. 1981).

L-DOPA

La diffusione della terapia con alte dosi di L-DOPA per il morbo di Parkinson ha contribuito a far conoscere gli effetti collaterali del farmaco. Klawans e coll. (1975b) hanno osservato i primi casi di mioclonie da L-DOPA in dodici pazienti parkinsoniani in terapia da oltre un anno. Le mioclonie erano generalmente bilaterali e simmetriche e colpivano gli arti superiori o quelli inferiori; più raramente, invece, esse avevano una distribuzione unilaterale e comparivano allora simultaneamente nei due arti di uno stesso lato. Si trattava di scatti mioclonici isolati, che comparivano prevalentemente, o esclusivamente, durante il sonno; a volte le mioclonie avevano carattere ripetitivo e davano luogo a sequenze della durata di circa un minuto. Gli scatti mioclonici erano talora così violenti da svegliare i pazienti; più comunemente, invece, le mioclonie disturbavano il sonno del coniuge o erano notate da chi osservava il paziente a riposo. Vi erano anche notevoli differenze quantitative tra i diversi pazienti, per cui il numero delle mioclonie variava da 2 a 30 per notte. I pazienti in cui le mioclonie comparivano anche durante l'addormentamento erano esposti al penoso disagio dell'impossibilità di prender sonno; in altri pazienti, invece, le mioclonie comparivano durante la veglia, nelle fasi di inattività muscolare.

Alcuni dei pazienti descritti da Klawans e

coll. (1975b) presentavano anche tipiche discinesie da L-DOPA. L'incremento della posologia del farmaco aggravava sia le discinesie che le mioclonie; la riduzione della terapia produceva invece l'effetto opposto. In questi pazienti le mioclonie da L-DOPA si attenuavano in modo specifico con la somministrazione di metiserghide, un farmaco antiserotoninergico che non interferisce con i sintomi del morbo di Parkinson (Klawans e Ringel 1973). Questi dati sono stati poi ampliati e confermati da Nausieda e coll. (1982). Più recentemente, Buchman e coll. (1987) hanno osservato mioclonie indotte da bromocriptina in due pazienti.

Farmaci antidepressivi

Numerosi farmaci antidepressivi, appartenenti a diverse categorie, possono provocare mioclonie ed altri movimenti involontari.

In uno dei primi studi sugli effetti collaterali dei farmaci antiMAO, Goldberg (1964) ha riferito che la comparsa di "scatti muscolari, frequentemente accompagnati da movimenti involontari più ampi delle estremità" rappresenta un effetto collaterale molto comune quando si usino dosi elevate dei farmaci. Sheehan e coll. (1980) hanno precisato che gli scatti muscolari sono presenti nella maggior parte dei pazienti che assumono farmaci antiMAO; a suo parere, inoltre, la comparsa delle mioclonie costituisce un elemento utile per stabilire quando sia stata raggiunta la dose efficace. Oates e Sjoerdsma (1960) hanno notato che l'aggiunta di L-triptofano può provocare l'insorgenza di mioclonie nei pazienti che assumano farmaci antiMAO; l'aumento di incidenza delle mioclonie in seguito all'associazione di L-triptofano e di farmaci antiMAO è stata poi confermata da altre ricerche (Glasman e Platman 1969; Baloh e coll. 1982). In seguito, è stato osservato che anche la somministrazione di clorgilina, che inibisce selettivamente le MAO A, induce la comparsa di mioclonie (Lipper e coll. 1979; Cohen e coll. 1980b).

Come già accennato, il quadro clinico dipende dai dosaggi utilizzati e compare non prima di un paio di settimane dall'inizio della terapia. Le mioclonie interessano, in ordine decrescente di incidenza, gli arti inferiori, gli arti superiori, il tronco, il collo e la faccia. Compaiono prevalentemente al momento di addormentarsi e durante il sonno, ma possono essere osservate anche durante la veglia, quando il paziente è a riposo. Nei casi più lievi si tratta di fenomeni ipnici e dell'addormentamento, che non disturbano il paziente; nei casi più gravi, invece, le mioclonie limitano in modo significativo l'attività quotidiana. Questi quadri producono, a volte, situazioni imbarazzanti, quale quella di chi si appisola in metropolitana o in un altro luogo pubblico e, al momento di addormentarsi, scalcia su passanti innocenti. Lieberman e coll. (1986) hanno osservato che, a differenza del mioclono notturno, le mioclonie da farmaci antiMAO sono presenti sia nelle fasi di sonno sincronizzato che in quelle di sonno desincronizzato; essi hanno anche osservato che la somministrazione di l-triptofano aggrava le mioclonie da farmaci antiMAO, e che la somministrazione di metisergide le attenua.

La somministrazione di **farmaci antidepressivi triciclici**, in pazienti trattati contemporaneamente o in precedenza con farmaci inibenti le MAO, può produrre effetti collaterali di rilievo e, tra questi, anche mioclonie (White e Simpson 1981). Insel e coll. (1982) hanno trattato due pazienti con clorgilina e, a causa dell'inefficacia terapeutica, hanno sospeso la terapia per circa un mese prima di iniziare un trattamento con farmaci triciclici. In entrambi i casi, dopo la prima somministrazione di 100 mg di clomipramina è comparso un quadro di eccitazione psicomotoria, con atassia e mioclonie degli arti inferiori, che si è risolto spontaneamente dopo alcune ore. Gli autori hanno avanzato l'ipotesi che questa condizione corrisponda nell'uomo alla fenomenologia della sindrome serotoninergica osservata sperimentalmente negli animali e di cui è stato già riferito.

La somministrazione di farmaci antidepressivi triciclici o di **litio** in dosaggi terapeutici non produce mioclonie in pazienti che non abbiano assunto farmaci antiMAO. In caso di sovradosaggio da farmaci triciclici compaiono, invece, mioclonie, convulsioni e "convulsioni miocloniche" (Steel e coll. 1967; Darcourt e coll. 1970; Brown e coll. 1973). Un quadro analogo può essere osservato in caso di sovradosaggio del litio (Wilson e coll. 1971; Faravel-Garrigues e coll. 1972; Rosen e Stevens 1983). Infine, Patel e coll. (1988) hanno osservato un caso di mioclono da trazodone.

DISTONIE

Oggi è ancora molto diffuso l'uso della dizione "distonia muscolare deformante", che è stata coniata da Oppenheim (1911) per indicare la presenza di alterazioni del tono muscolare (distonia) e lo sviluppo progressivo di deformità muscolari. Siccome non si tratta di una malattia dei muscoli e le deformità non costituiscono affatto un evento caratteristico della malattia (Eldridge 1970), oggi è opportuno usare semplicemente la dizione "distonia". Questa scelta permette anche di evitare l'uso di epiteti catastrofici che possano risultare sgraditi al paziente, oltre che poco corretti nei suoi confronti. L'espressione "distonia di torsione", introdotta da Mendel (1919) e usata anche da Eldridge (1970) per sottolineare il carattere torsionale dei movimenti distonici, costituisce una ripetizione non necessaria delle caratteristiche cliniche di questa ipercinesia. Flatau e Sterling (1911) hanno usato la denominazione "spasmo di torsione" per indicare che il movimento involontario è caratterizzato da "spasmi che producono movimenti progressivi di rotazione". Marsden e Harrison (1974) hanno usato ancora il termine distonia di torsione, per indicare "una sindrome caratterizzata da movimenti distonici e posture tipiche, indipendentemente dall'eziologia e dai correlati neuropatologici".

La distonia è una forma morbosa abbastan-

za comune, che in molti casi non è diagnosticata o trattata in modo corretto. Vi sono due problemi principali a questo proposito. In primo luogo, in molti casi i movimenti distonici non sono diagnosticati come tali; nei casi più lievi, infatti, si tratta di movimenti involontari incostanti, accentuati dall'esercizio e dall'emozione, che vengono spesso interpretati come tratti psicologici caratteriali dai familiari o dai medici. In secondo luogo, esiste la convinzione sostanzialmente errata di molti medici (si tratti sia di medici di base che di specialisti) che la distonia costituisca una malattia funzionale, cioè non organica, da inquadrare tra i disturbi somatoformi di competenza psichiatrica. Questa convinzione è anche avvalorata dall'uso del termine distonia con accezioni non legate ad alterazioni del movimento (ad esempio, "distonia neurovegetativa").

È indispensabile aprire qui una digressione. Il termine "funzionale" è ancora usato comunemente nel linguaggio neurologico come contrario di "strutturale", per indicare che una certa malattia o un sintomo non sono segni di alterazioni strutturali dell'encefalo. Questo termine è comparso nel secolo scorso e deriva dalla tradizione anatomoclinica (che tende a tracciare correlazioni associative tra i sintomi e l'attività di specifiche strutture cerebrali), arricchita poi dalle teorie psicologiche e psicoanalitiche. Per Dana (1897), ad esempio, le "malattie nervose funzionali" corrispondono alle nevrosi e includono, tra l'altro, l'epilessia, i tic, la corea, il tetano, la rabbia, il morbo di Parkinson, etc. Di alcune di queste forme (ad esempio della rabbia e del morbo di Parkinson) è stato identificato in seguito un substrato anatomico. Lo sviluppo della biochimica e della biologia molecolare hanno poi chiarito la natura biologica delle alterazioni che caratterizzano numerose malattie "non strutturali", che oggi sono trattate da neurologi (ad esempio, l'epilessia e la miastenia) o da psichiatri (ad esempio, la psicosi maniaco-depressiva). La negazione delle caratteristiche di "organicità" dei disturbi del movimento riflette in molti casi la povertà delle conoscenze

sull'argomento e l'uso di categorie decisionali basate sul senso comune piuttosto che su dati empirici. Il senso comune, pur così importante nella pratica medica, è per sua natura una categoria sociale e non scientifica, poiché si basa su valutazioni che derivano dal contesto culturale e da rapporti relazionali. In questo senso, è possibile affermare che l'identificazione della natura organica della distonia è evoluta di pari passo con lo studio scientifico di questa forma morbosa. Per comprendere l'incremento di ricerca sulla distonia avvenuto nel corso degli ultimi vent'anni, basti considerare che nel 1968 erano stati pubblicati nella letteratura mondiale soltanto 350 casi di distonia (Zeman e Dyken 1968), mentre oggi la sola casistica della università Columbia annovera circa 800 casi clinici (Fahn 1988) e la nostra una cinquantina.

La mancata diagnosi delle forme distoniche o il loro inquadramento tra i disturbi somatoformi, induce il malato e i suoi familiari a rinunciare a ricorrere al neurologo oppure, nei casi più gravi, a rivolgersi allo psichiatra. In una revisione di 44 pazienti con distonia idiopatica, Eldridge e coll. (1969) avevano osservato che al 52% di essi era stato consigliato un trattamento psichiatrico, risultato poi inefficace. Nella casistica di Marsden e Harrison (1974), il 43% dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di isteria. Nella casistica molto ampia di Cooper e coll. (1976b) la percentuale era del 25%, mentre Lesser e Fahn (1978) hanno calcolato che al 44% dei loro pazienti era stata posta diagnosi di "disturbo di conversione". Come si dirà più avanti, vi sono forme documentate di distonia psicogena talora clinicamente indistinguibili dagli altri tipi di distonia; va comunque considerato che gli errori dovuti a insufficiente diagnosi delle forme psicogene sono indubbiamente meno gravi e meno dannosi dei ben più comuni errori di eccesso diagnostico. Non sono rari i casi di forme distoniche trattate semplicemente con farmaci sedativi oppure con interventi psicoterapeutici: queste pratiche spesso producono l'effetto di ritardare l'inizio di terapie medi-

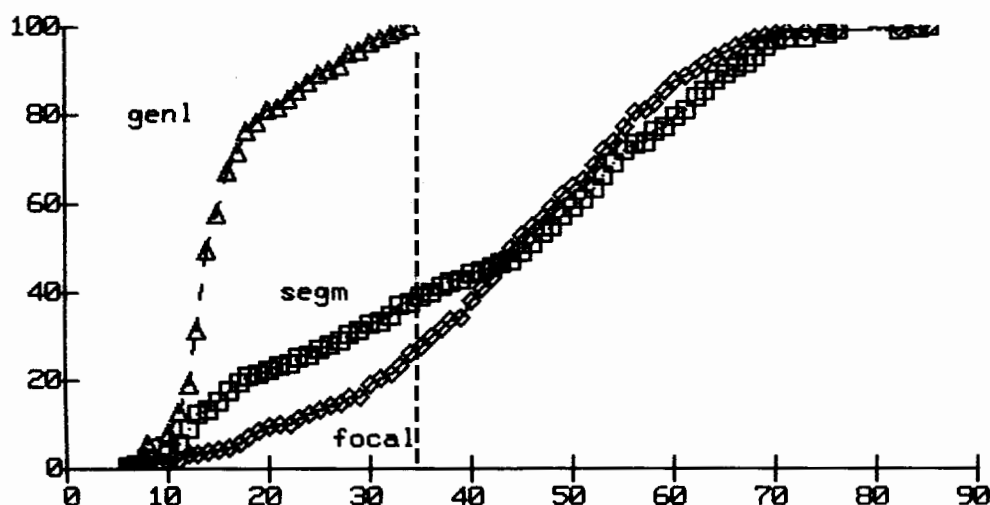


Fig. 78 - Distribuzione della distonia in funzione dell'età di esordio dei sintomi. Le tre curve indicano la frequenza cumulativa percentuale delle forme generalizzate (genl), delle forme segmentali e multifocali (segm) e delle forme focali (focal) di distonia osservate presso l'Istituto di neurologia dell'università Columbia di New York. È possibile osservare che le forme generalizzate hanno un'età di esordio evidentemente inferiore a quella delle altre forme distoniche. Le curve delle forme segmentali e focali sono in gran parte sovrapponibili, ma prima dei 40 anni le forme segmentali hanno una incidenza più elevata. È possibile ipotizzare che le forme segmentali e focali con esordio prima dei 30 anni (cioè i casi la cui proiezione sulle ascisse coincide con quella della curva delle forme generalizzate) costituiscano forme incomplete di distonia generalizzata, secondo la definizione di Zeman e coll. (1960). Da Fahn (1988), con modifiche.

che specifiche (che, come si dirà, oggi esistono e sono efficaci in una buona percentuale di casi); ciò causa un enorme danno ai pazienti e alle loro famiglie, come ha ben descritto Cooper (1976a).

Forme cliniche

Le caratteristiche cliniche dei movimenti distonici sono state descritte in precedenza (si veda pag. 169). Qui verranno presi in considerazione gli aspetti utili per formulare una corretta diagnosi nosografica e le possibilità terapeutiche attuali. La tabella 65 illustra i tre livelli di classificazione della distonia, proposti dal comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia: età di insorgenza, distribuzione topografica ed eziologia. L'identificazione dell'età di insorgenza e la caratterizzazione topografica dell'estensione dei movimenti disto-

nici, che è stata già discussa in precedenza (tabella 22), offrono indicazioni molto utili per l'inquadramento eziologico e prognostico. La nosografia della distonia è molto ricca, poiché comprende diverse forme idiopatiche e un gran numero di forme secondarie (tabella 24). È possibile comunque tracciare alcune correlazioni tra questi tre diversi piani di classificazione.

Le forme distoniche generalizzate compaiono in genere in età infantile o adolescenziale, mentre le forme distoniche focali esordiscono nel 70% dei casi dopo i 40 anni (Marsden e coll. 1976a) (figura 78). Quasi tutte le forme distoniche generalizzate idiopatiche si manifestano comunemente come distonie focali e possono restare tali per un periodo di tempo variabile, prima di divenire generalizzate. È possibile che in taluni soggetti la malattia resti confinata in forma focale o segmentale.

Nelle distonie a carattere familiare, i diversi soggetti colpiti possono presentare quadri clinici diversi (generalizzati, segmentali o focali); le forme più benigne sono quelle in cui i sintomi esordiscono più tardi (Zeman e coll. 1960). Queste considerazioni rendono particolarmente importante l'uso delle classificazioni topografica e per età. Ad esempio, nel caso in cui vi siano due fratelli colpiti da distonia, uno dei quali abbia una forma generalizzata e l'altro una forma segmentale stabilizzata, i loro quadri clinici saranno definiti, ad esempio, rispettivamente "distonia idiopatica familiare generalizzata con esordio infantile" e "distonia idiopatica familiare segmentale brachiale con esordio infantile". Quest'ultima definizione specifica chiaramente la maggior parte dei caratteri clinici e, tra questi, la possibilità che il quadro evolva verso la generalizzazione. Sulla base della considerazione che la stessa forma morbosa può presentare un'espressione fenotipica di gravità diversa, Zeman e coll. (1960) hanno introdotto l'espressione "forme incomplete (*formes frustes*) di distonia generalizzata" per definire le forme focali e segmentali. Come si dirà più avanti, vi sono distonie focali che costituiscono forme cliniche diverse dalla distonia generalizzata, mentre altre rappresentano indubbiamente forme simili alla distonia generalizzata, ma con una scarsa progressione dei sintomi. L'esempio di congiunti affetti da forme cliniche simili, ma con progressività diversa, viene in genere interpretato come una prova dell'esistenza di forme incomplete di distonia. Queste sono prevalentemente incluse tra le forme segmentali e focali ad esordio precoce riportate nel grafico di figura 78.

Come già detto, le forme distoniche idiopatiche colpiscono inizialmente un solo distretto. Secondo Marsden e coll. (1976a), nel 68% dei casi che esordiscono nella prima decade di vita (si tratta di forme infantili) gli arti inferiori sono il primo territorio ad essere colpito, nel 24% dei casi i sintomi compaiono in uno degli arti superiori, mentre nel restante 8% dei casi l'esordio è a carico della muscolatura

assiale. Anche nei casi che compaiono nella seconda decade (si tratta in gran parte di forme adolescenziali) l'esordio è prevalentemente a carico di un arto inferiore, mentre i restanti casi sono equamente distribuiti tra forme con esordio assiale o in un arto superiore. Infine, secondo gli stessi autori, le forme che esordiscono dopo i vent'anni mostrano una netta prevalenza per gli arti superiori.

Fin dalle prime descrizioni di Schwalbe (1908) e di Oppenheim (1911) è stato osservato che la distonia può avere sia carattere familiare che sporadico ed è caratterizzata da una notevole variabilità di distribuzione topografica, di età di esordio e di decorso clinico. Questa elevata variabilità ha indotto diversi autori a cercare di identificare sottogruppi omogenei della forma morbosa. Herz (1944) ha osservato per primo l'esistenza di un rapporto di relazione inversa tra l'età di esordio e la rapidità di progressione dei sintomi. In seguito, Cooper (1969) ha chiarito che i casi con esordio precoce sono caratterizzati da una prognosi peggiore e ha tracciato la prima classificazione clinica e prognostica della distonia in tre forme cliniche. (1) Forme infantili, che compaiono tra 4 e 6 anni di età, i cui primi sintomi consistono prevalentemente nella flessione e nella torsione di un piede (piede equinovaro); la progressione verso una forma generalizzata si compie nell'arco di 4-6 anni dall'insorgenza. (2) Forme adolescenziali, che esordiscono tra 8 e 13 anni di età, con sintomi a carico di un piede (oppure talvolta di un braccio e, più raramente, della muscolatura assiale); la progressione è più lenta e produce un grado di invalidità inferiore. (3) Forme dell'adulto, che colpiscono prima la muscolatura assiale (in genere a livello del cingolo superiore), progrediscono lentamente e tendono a risparmiare le estremità provocando, così, una invalidità inferiore a quella delle due forme precedenti.

Più recentemente, Marsden e coll. (1976a) hanno distinto due principali categorie nosografiche (tabella 66): (1) le forme ad insorgenza

precoce, che colpiscono prevalentemente gli arti inferiori, progrediscono in forma generalizzata nel 75% dei casi e sono spesso ereditarie; (2) le forme ad insorgenza in età adulta, che colpiscono preferenzialmente gli arti superiori e la muscolatura assiale, hanno una sintomatologia frequentemente solo focale o segmentale e in genere non sono ereditarie. Nella casistica di Marsden e coll. (1976a) è stata osservata un'evoluzione in forma generalizzata nello 85% dei pazienti con esordio nella prima decade, nel 60% di quelli con esordio nella seconda decade, nel 16% di quelli con esordio tra 21 e 40 anni, e in nessuno di quelli con esordio oltre questa età. Negli ultimi due gruppi di età, la possibilità di una evoluzione in forma segmentale o della stazionarietà in forma focale è stata valutata intorno al 50%. Anche l'entità della progressione del quadro clinico della distonia è risultata in correlazione inversa con l'età: la possibilità di sviluppare forme cliniche gravi è risultata del 50% nei casi con esordio nella prima decade, del 27% nei casi con esordio nella seconda decade e del 14% nei casi con esordio oltre i 20 anni. La suddivisione delle distonie in sottogruppi clinici sulla base dell'età di insorgenza e della topografia dei sintomi fornisce criteri utili per la pratica medica, ma produce classificazioni del tutto artificiali (si veda, ad esempio, la tabella 66). Infatti, se non vi è dubbio che esista una diversa incidenza percentuale delle forme distoniche focali e generalizzate nelle diverse età, vi è comunque un'ampia sovrapposizione, che non consente di tracciare categorie rigide. Le ricerche di Fahn (1987, 1988) hanno chiaramente illustrato questo fenomeno: questi ha misurato l'incidenza percentuale dell'età di esordio dei sintomi distonici in rapporto alla forma clinica di distonia, nei pazienti seguiti presso l'ambulatorio della università Columbia di New York. Il grafico della distribuzione cumulativa della frequenza di incidenza (figura 78) indica chiaramente che le forme generalizzate hanno un esordio più precoce di quelle segmentali e focali: le forme distoniche generalizzate hanno un'elevata incidenza di esordio tra 6 e 10 anni, le altre hanno una in-

cidenza preferenziale più tardiva, distribuita su un arco di età molto più ampio. La casistica di Fahn (1988) permette anche di valutare l'incidenza relativa delle diverse forme cliniche di distonia: si tratta complessivamente di 762 pazienti, dei quali 109 (14%) sono affetti da forme generalizzate, 260 (34%) da forme segmentali o multifocali e 393 (52%) da forme focali.

Oltre a rappresentare il quadro di esordio delle forme segmentali e generalizzate, le distonie focali costituiscono anche forme morbose autonome, per alcune delle quali esiste una terminologia clinica specifica, coniata prima dell'identificazione della loro natura distonica (tabelle 22, 23). È questo il caso, ad esempio, del blefarospasmo, della distonia oromandibolare, del torcicollo e del crampo dello scrivano, che costituiscono forme morbose idiopatiche o, più raramente, secondarie. Le distonie focali idiopatiche compaiono generalmente in età adulta, hanno carattere sporadico e presentano un andamento progressivo molto variabile, caratterizzato dall'accentuazione dei movimenti involontari nei territori colpiti e dalla loro estensione all'interno del distretto focale considerato.

Le distonie generalizzate idiopatiche

Le forme distoniche generalizzate costituiscono il quadro morbosco tipico della "distonia muscolare deformante". Come già riferito, si tratta prevalentemente di forme ereditarie, che assumono gravità e topografia diverse nei diversi soggetti di un nucleo familiare. Fin dalle prime descrizioni cliniche è stata sottolineata la peculiare incidenza di forme distoniche familiari tra gli ebrei askenaziti originari dall'Europa orientale (Schwalbe 1908; Flatau e Sterling 1911; Regensburg 1930). Oppenheim (1911) ha espresso un'autorevole posizione critica a questo riguardo, ma la possibilità che la malattia abbia carattere ereditario è stata gradualmente accettata (Mankowsky e Czerny 1929). Negli anni Sessanta, sono stati raccolti i pri-

mi alberi genealogici di famiglie distoniche (Zeman e coll. 1959, 1960; Johnson e coll. 1962): si trattava di famiglie non ebraiche in cui era possibile identificare una trasmissione autosomica dominante sulla base della presunzione che le forme non generalizzate rappresentino espressioni fenotipiche incomplete (*formes frustes*, si veda pag. 360). In seguito, Zeman e Dyken (1967) hanno confermato che la distonia può comparire in forma sporadica o ereditaria, sia tra gli ebrei che tra i gentili, e hanno calcolato che la trasmissione genetica è autosomica con carattere dominante e con penetranza incompleta.

Non vi è dubbio sul fatto che vi siano forme cliniche di distonia con trasmissione autosomica a carattere dominante e che, nella popolazione ebraica, le forme distoniche prevalgano nettamente tra gli askenaziti piuttosto che tra i sefarditi (Korczyński e coll. 1981). Vi è, invece, un dibattito animato sulla eventualità che esistano anche forme cliniche ereditarie trasmesse con modalità differenti e sulla possibilità che le modalità di trasmissione ereditaria varino in rapporto con l'etnia. Lee e coll. (1976) hanno citato la possibilità che tra i Filippini esistano forme con trasmissione ereditaria eterosomica a carattere recessivo. Secondo Eldridge (1970; Eldridge e Gottlieb 1976; Eldridge e Koerber 1979; Eldridge e coll. 1984), invece, la trasmissione ereditaria può essere sia autosomica a carattere recessivo, come si osserva comunemente tra gli ebrei askenaziti, oppure autosomica a carattere dominante, come si osserva più frequentemente tra i gentili. Questa impostazione così schematica è stata, però, criticata da numerose altre ricerche basate su campioni e modalità di studio differenti (Bundey e coll. 1975; Korczyński e coll. 1981; Zilber e coll. 1984; Bressman e coll. 1988a), per cui è possibile affermare, in modo sintetico, che non vi sia una prova evidente dell'esistenza di differenze di trasmissione ereditaria tra ceppi etnici diversi. D'altro canto, la dimostrazione dell'esistenza di forme con trasmissione ereditaria autosomica dominante ha stimolato i tentativi di identificare la to-

pografia del gene della distonia. Le ricerche di genetica molecolare attualmente in corso in diversi laboratori non hanno finora permesso di confermare che i geni della distonia siano localizzati sul cromosoma 1, come ipotizzato; esse hanno invece escluso che questi siano localizzati sul braccio lungo del cromosoma 21 e in diversi altri loci, che complessivamente costituiscono il 30-40% del patrimonio genetico autosomico (Falk e coll. 1988; Kramer e coll. 1988).

L'andamento clinico delle distonie generalizzate è molto variabile. L'esordio è del tutto simile a quello delle forme focali, ma vi è una particolare tendenza a colpire precocemente gli arti inferiori, soprattutto nelle forme con insorgenza infantile (tabella 66). Pertanto, la rapidità con cui i sintomi distonici colpiscono gli arti inferiori ha valore prognostico sia in relazione alla velocità di progressione dei sintomi che, naturalmente, in rapporto alla previsione di autonomia motoria del paziente. È questa la ragione per cui il comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia ha deciso che, per porre diagnosi di distonia generalizzata, debba esistere sempre un interessamento crurale (tabella 22). La progressione della distonia è caratterizzata dal graduale aggravamento dei sintomi nel distretto colpito e dalla tendenza a colpire anche altri distretti. A questo riguardo, l'elemento prognostico più importante è costituito, come già accennato, dall'età di esordio dei sintomi. È possibile definire una regola paradigmatica: quanto più giovane è l'età di esordio, tanto maggiore è la possibilità che siano colpiti gli arti inferiori, che la malattia progredisca rapidamente e che essa progredisca verso una forma generalizzata; al contrario, nelle forme con esordio tardivo vi sono maggiori possibilità che gli arti inferiori siano risparmiati, che l'evoluzione sia più lenta e che la malattia si stabilizzi in forma focale o segmentale. Il progressivo interessamento di nuovi distretti somatici ha un importante valore prognostico sfavorevole; pertanto, nelle forme precoci è possibile prevedere la progressività del quadro

clinico dalla rapidità con cui compaiono sintomi distonici, anche lievi, in distretti somatici non contigui a quelli già colpiti.

I movimenti distonici e le posture distoniche presentano tre aspetti semeiologici che caratterizzano tutte le forme di distonia, ma quando diventano prevalenti, consentono di identificare sottogruppi nosografici. (1) La presenza di scatti rapidi, di tipo mioclonico, è un evento abbastanza comune nei pazienti distonici; il loro aspetto è del tutto simile a quello delle mioclonie e, nei casi in cui la presenza dei movimenti distonici non sia apprezzata, è possibile che venga posta diagnosi di mioclono o di corea, invece che di distonia. La scoperta di forme familiari caratterizzate dall'associazione di mioclono e di distonia ha permesso anche di identificare la distonia mioclonica. (2) La distonia è per sua natura un segno clinico irregolare e discontinuo. Nella maggior parte dei casi, i sintomi distonici sono presenti per tutta la giornata e sono caratterizzati da variazioni irregolari d'intensità; come si dirà, la scoperta di distonie con variazioni circadiane dell'intensità dei sintomi è alla base dell'identificazione di una forma clinica sensibile alla l-DOPA. (3) I movimenti e i crampi distonici sono generalmente accentuati dai movimenti; questa caratteristica è utile sia per caratterizzare clinicamente la natura distonica delle ipercinesie, che per rivelare la presenza di distonia in territori apparentemente indenni. Nelle discinesie parossistiche, invece, è possibile osservare movimenti distonici scatenati esclusivamente dai movimenti, da fattori emotivi o da sostanze chimiche.

La distonia mioclonica, la distonia sensibile alla l-DOPA e la distonia parossistica saranno descritte in modo specifico nei paragrafi seguenti. L'individuazione di queste tre forme cliniche si basa sull'esistenza di caratteristiche specifiche tali da giustificarne la separazione dalla categoria generale delle distonie generalizzate idiopatiche. Come si dirà, le prime due forme distoniche sono state inizialmente caratterizzate sulla base dell'osservazione di una pe-

culiare accentuazione di caratteri clinici tipici delle distonie generalizzate (si tratta rispettivamente della presenza di mioclonie e delle fluttuazioni d'intensità clinica). L'individuazione di queste forme nosografiche è stata criticata da coloro ai quali questi criteri sono parsi insufficienti (si veda, ad esempio: Fahn 1984). In seguito, dopo la scoperta che la distonia mioclonica risponde elettivamente all'alcol e la distonia con fluttuazioni può essere trattata elettivamente con l-DOPA, la specificità di questi due tipi nosografici è stata confermata. Lo scorporo di gruppi nosografici dall'insieme delle distonie generalizzate idiopatiche pone il problema della denominazione collettiva delle forme distoniche generalizzate che non appartengano a tali categorie specifiche. Quinn e coll. (1988) hanno recentemente ripreso la vecchia espressione "distonia di torsione" (si veda pag. 357), proprio per indicare in modo specifico le forme distoniche generalizzate non incluse in tali gruppi. Bisogna considerare, a questo proposito, che l'uso del termine in questa accezione, che contrasta con il suo significato tradizionale, rischia di non giovare alla chiarezza terminologica.

Distonia mioclonica

Il termine "distonia mioclonica ereditaria" si deve a Davidenkow (1926), che ha descritto l'associazione di movimenti distonici lenti, prolungati e involontari, e di scatti mioclonici rapidi. In seguito, altri autori hanno descritto occasionalmente la combinazione di mioclonie e distonia (Benedek e Rakonitz 1940; Wilson 1940; Mahludji e Pikielny 1967; Nutt e Bird 1984). Sulla base della osservazione di 14 casi sporadici di distonia mioclonica, Obeso e coll. (1983c) hanno poi affermato che il mioclono fa parte dello spettro dei movimenti involontari associati alla distonia. In seguito, Quinn e Marsden (1984a) hanno osservato sei pazienti con distonia mioclonica esordita in età infantile ed ereditata con carattere autosomico dominante. In questi pazienti è stato possibile osservare un miglioramento significativo

dei sintomi dopo assunzione di alcol e, talora, dopo somministrazione di clonazepam. Secondo Quinn e Marsden (1984a) il quadro clinico era molto simile a quello osservato nel mioclono essenziale benigno, con l'aggiunta della distonia. La registrazione elettromiografica ha indicato la presenza di scariche di attività muscolare di durata molto variabile: alcune erano molto brevi (30-60 ms), altre invece prolungate (fino a 1,5 s); tra questi due estremi era possibile osservare un gradiente continuo di attività elettrica. Essi hanno osservato frequentemente la presenza di contrazioni simultanee di agonisti e antagonisti, un reperto tipico della distonia. Lo studio retrospettivo dei segnali che precedono l'evento motorio (*backaveraging*), ha permesso di identificare in tre pazienti la presenza di correlati elettrici corticali, che precedono gli scatti mioclonici di 25-70 ms.

Fahn (1984) ha negato che la distonia mioclonica costituisca un'entità nosografica distinta, poiché a suo parere questa forma clinica non si differenzia significativamente dai caratteri generali delle distonie generalizzate, che presentano naturalmente movimenti rapidi simili a scatti mioclonici; egli ha perciò criticato l'uso di questo termine, che suggerisce l'esistenza di due forme morbose in associazione. Kurlan e coll. (1988a) e Quinn e coll. (1988) hanno, però, difeso l'identità nosografica della distonia mioclonica, poiché, a loro parere, le caratteristiche semeiologiche specifiche della distonia mioclonica sono rappresentate dalla prevalenza di distribuzione dei movimenti involontari, dal loro aspetto semeiologico e dalla loro peculiare sensibilità alla terapia con alcol, che le ricollega al mioclono essenziale (tabella 67). Questa forma clinica rappresenta probabilmente un'entità di passaggio tra la distonia e il mioclono essenziale (si veda pag. 346).

Distonia sensibile alla L-DOPA

Questa importante entità nosografica è stata

identificata solo nel corso dell'ultimo decennio, ma è ricca dell'eredità di importanti problemi, dibattuti fin dall'inizio di questo secolo. Come già detto nel capitolo precedente (si veda pag. 237), la distonia sensibile alla L-DOPA include un numero elevato di parkinsonismi ad esordio giovanile e tutte le forme distoniche sensibili alla terapia con L-DOPA.

Nel 1971 Segawa e coll. hanno descritto una "malattia ereditaria dei gangli della base caratterizzata da marcate fluttuazioni diurne" dei sintomi. Si trattava di due cugini, che presentavano una distonia con fluttuazioni circadiane (la sintomatologia era molto lieve al mattino e si accentuava la sera) e lievi segni parkinsoniani (rigidità, amimia); la somministrazione di L-DOPA era in grado di attenuare in modo significativo tutti questi segni. Negli anni successivi, molti autori hanno descritto sindromi distoniche caratterizzate da una risposta favorevole alla terapia con L-DOPA (Castaigne e coll. 1971; Mel' nichuk e Sosnovskai 1973; Rajput 1973; Schenck e Kruschke 1975; Winkelmann 1975). In seguito, sulla base della osservazione di nove pazienti in cui il quadro clinico era comparso in forma familiare o sporadica, Segawa e coll. (1976) hanno proposto di usare la denominazione "distonia progressiva ereditaria con gravi fluttuazioni diurne"; questi autori hanno osservato la comparsa di segni parkinsoniani (rigidità con segno della ruota dentata, tremore a riposo nei pazienti più anziani, andatura rigida, tendenza alla festinazione e amimia) e pertanto hanno discusso la possibilità che alcuni dei pazienti a cui era stata posta in precedenza diagnosi di parkinsonismo giovanile (e, tra questi, alcuni dei pazienti descritti da Hunt 1917), avessero in realtà questa forma morbosa. Anche Beck (1947) e Corner (1952) hanno descritto casi familiari di distonia e parkinsonismo insorti in età giovanile e caratterizzati dalla presenza di fluttuazioni diurne. Dopo la descrizione della distonia sensibile alla L-DOPA, questi pazienti sono stati trattati soddisfacentemente con terapia dopaminergica (Nygaard e coll. 1988). Allen e Knopp (1976) hanno osservato una famiglia in

cui tre membri presentavano un disturbo caratterizzato da distonia e da parkinsonismo, con esordio giovanile, sensibili alla terapia con L-DOPA e con farmaci anticolinergici. Un altro caso con caratteristiche cliniche simili è stato osservato da Montanini e coll. (1979).

Molti pazienti con distonia sensibile alla L-DOPA sono stati classificati come casi di morbo di Parkinson ad insorgenza giovanile. Naidu e coll. (1978) hanno descritto come un caso di parkinsonismo giovanile un bambino di 15 anni con una distonia che ha risposto in modo soddisfacente alla somministrazione di L-DOPA. Nella casistica di Yokochi e Narabayashi (1981) sono descritti 8 pazienti con parkinsonismo giovanile (il gruppo III) in cui la malattia è esordita tra i 6 e i 16 anni di età, in genere con sintomi bilaterali degli arti inferiori (in due casi si trattava di distonia). In cinque di questi pazienti vi era stata una risposta eccellente alla somministrazione di L-DOPA, associata ad un'elevata incidenza di fluttuazioni diurne e di discinesie. Lo studio neuropatologico di uno di questi pazienti ha mostrato la presenza di una notevole perdita di pigmento nella sostanza nera, senza riduzione numerica dei neuroni dopaminergici. È chiaro, quindi, che non si tratta di morbo di Parkinson (Yokochi e coll. 1984). La scoperta che le fluttuazioni diurne dei sintomi non costituiscono una caratteristica costante della distonia sensibile alla L-DOPA (come si dirà più avanti), ha ulteriormente complicato gli schemi di distinzione nosografica con le forme parkinsoniane. Nygaard e Duvoisin (1986) hanno descritto una famiglia in cui vi erano numerosi soggetti affetti da distonia assiale e degli arti inferiori con parkinsonismo. Gli autori hanno rivalutato retrospettivamente 31 casi già descritti accanto ai 3 pazienti da essi osservati, ed hanno osservato che "in ognuno dei pazienti la L-DOPA produce una risposta immediata e di notevole entità, con una remissione generalmente completa del quadro clinico nell'arco di alcuni giorni o di alcune settimane". È stato osservato che la dose minima efficace è di 200 mg al dì e che in nessun paziente è ne-

cessario somministrare dosi superiori a 3 g al dì per ottenere un beneficio clinico completo. In sette pazienti è stata osservata la ricomparsa dei sintomi dopo la sospensione della terapia con L-DOPA e la loro successiva scomparsa dopo che la terapia è stata riassunta. Segawa e coll. (1986) hanno difeso l'ipotesi che la distonia con fluttuazioni diurne sia una malattia diversa dal morbo di Parkinson ad insorgenza giovanile, sulla base di tre considerazioni principali. (1) Nella distonia con fluttuazioni l'età di insorgenza dei sintomi (in media 5 anni) è nettamente inferiore a quella del parkinsonismo giovanile (in media 12 anni). (2) Nella distonia con fluttuazioni non vi è rigidità plastica. (3) Nella distonia con fluttuazioni il tremore in genere ha carattere posturale. Questa impostazione è sostanzialmente condivisa da Quinn e coll. (1987a), i quali hanno osservato un'incidenza molto ridotta di distonia (senza fluttuazioni diurne) in una casistica molto selezionata di pazienti con parkinsonismo giovanile.

In una recente revisione di questo argomento, Segawa e coll. (1986) hanno ammesso la possibilità che esistano casi clinici senza fluttuazioni dei sintomi e hanno perciò leggermente modificato la denominazione nosografica in "distonia progressiva ereditaria con fluttuazioni diurne". Deonna (1986) ha proposto di denominare questa forma morbosa semplicemente "sindrome di Segawa". Nygaard e coll. (1988) hanno chiarito che il carattere clinico specifico è costituito dalla presenza di una risposta al trattamento con L-DOPA. Essi hanno, infatti, osservato che le fluttuazioni diurne rappresentano un aspetto clinico frequente, ma incostante, poiché compaiono soltanto nel 67% dei casi di distonia sensibile alla L-DOPA. Secondo Nygaard e coll. (1988), la presenza di fluttuazioni diurne non può essere considerata indispensabile per la diagnosi anche in relazione al fatto che tutte le distonie generalizzate presentano fluttuazioni cliniche dei sintomi motori.

Il quadro clinico paradigmatico della disto-

Tab. 68 - Caratteri clinici della distonia sensibile alla l-DOPA

-
- Età di esordio: 1-16 anni.
 - Sintomo di esordio: distonia di un arto (generalmente inferiore).
 - Frequente incidenza di fluttuazioni diurne della distonia.
 - Comparsa concomitante o successiva di sintomi parkinsoniani: instabilità posturale, rigidità, segno della ruota dentata, amimia, bradicinesia, tremore (generalmente a riposo).
 - Risposta terapeutica significativa e duratura con l-DOPA
-

nia sensibile alla l-DOPA è simile a quello descritto da Segawa e coll. (1986) (tabella 68). L'esordio dei sintomi è compreso tra 1 e 16 anni. In molti casi il quadro iniziale è caratterizzato da una particolare andatura "in punta di piedi", dalla comparsa di piede equinovaro o di altre anomalie posturali degli arti inferiori. La stazione eretta ed il cammino inducono spesso un'accentuazione della lordosi lombare o una postura accovacciata. In molti casi, l'andatura è caratterizzata da una falcata ampia e da un ampliamento della base d'appoggio; sono frequentemente presenti instabilità posturale con tendenza a cadere. Più raramente i sintomi esordiscono in un arto superiore dove compaiono flessione e pronazione del gomito e la flessione palmare del polso. In genere, la distonia presenta fin dall'inizio evidenti fluttuazioni diurne, che si mantengono ben evidenti per tutto il decorso clinico: i sintomi si accentuano la sera e sono meno evidenti al mattino; è possibile anche osservare remissioni dopo il sonno pomeridiano. I riflessi osteotendinei sono vivaci e talora è anche presente un clono esauribile. È anche possibile osservare un'estensione distonica dell'alluce (spontanea, oppure conseguente a stimolazione plantare), il cosiddetto "alluce striatale" (Duvoisin e coll. 1972). Quest'ultimo reperto può essere talora interpretato erroneamente come un segno di Babinski e può indurre così a diagnosticare una sindrome piramidale. D'altra parte, la diagnosi differenziale con le sindromi piramidali infantili (paraparesi, diplegia) non è sempre facile. Questi piccoli pazienti presentano rigidità degli arti e la loro andatura può assomigliare ad un'andatura spastica, con ginocchia flesse (talora con aspetto a forbice) e strascicamento dei piedi.

La distonia è progressiva; colpisce più gravemente gli arti inferiori dei superiori, ma interessa anche la muscolatura assiale e produce un'accentuazione della lordosi lombare, scoliosi e, raramente, retrocollo o torcicollo. Nei casi paradigmatici, in cui i sintomi distonici compaiono prima agli arti inferiori, si osserva un progressivo interessamento di tutti gli arti, che spesso segue la sequenza indicata da una linea spezzata a forma di N: prima il braccio ipsilaterale, poi l'altra gamba e, infine, il braccio residuo (Segawa e coll. 1986). Nell'arco 5-6 anni la malattia colpisce tutti gli arti, ma mantiene sempre una caratteristica asimmetria che, nella maggior parte dei pazienti, è caratterizzata da una prevalenza dei sintomi a sinistra (tabella 68). Vi è un interessamento assiale con anteroflessione del tronco e accentuazione compensativa della lordosi lombare. Oltre all'instabilità posturale è possibile osservare anche altri segni parkinsoniani: rigidità con segno della ruota dentata, amimia, bradicinesia e, più raramente, tremore a riposo. Nelle fasi iniziali la rigidità non ha sempre carattere plastico, poiché può variare in relazione alla postura e ai movimenti, ma con la progressione del quadro morboso essa diviene stabile. Nelle fasi iniziali della malattia compare in genere un tremore posturale molto simile al tremore essenziale; nelle fasi più avanzate, però, è possibile che compaia anche tremore a riposo. L'anamnesi non indica la presenza di anomalie perinatali o dello sviluppo, né l'esistenza di malattie precipitanti o di esposizione a sostanze o medicine tossiche. La diagnosi si basa anche sull'assenza di anomalie retiniche, somestesiche, cerebellari e intellettive, oltre che sulla esclusione di altri disturbi del movimento (ad esempio, il morbo di Wilson).

Tab. 69 - Classificazione delle distonie idiopatiche.**Forme generalizzate**

Distonia idiopatica generalizzata

Distonia mioclonica

Distonia sensibile alla L-DOPA

Distonie parossistiche

Distonia parossistica cinesigenica

Distonia parossistica non cinesigenica

Distonia parossistica ipnogenica

Forme non generalizzate (Tabella 23)

Distonie craniche

Torcicollo spasmodico

Distonie professionali

Altre forme

Secondo Nygaard e coll. (1988) la distonia sensibile alla L-DOPA è difficile da diagnosticare, poiché è dotata di una variabilità semeiologica abbastanza ampia. Essa costituisce una forma morbosa ancora poco conosciuta, ma abbastanza frequente. Gli autori calcolano che questa sindrome colpisce il 5-10% di tutti i bambini a cui venga diagnosticata una distonia idiopatica. Data la peculiare costanza di risposta alla L-DOPA è opportuno eseguire un trattamento preliminare con questo farmaco prima di usare qualunque altro approccio terapeutico nelle distonie infantili (si veda pag. 391).

Distonie parossistiche

È possibile osservare movimenti e posture distonici anche nelle coreoatetosi parossistiche idiopatiche (Lance 1977; Goodenough e coll. 1978); la loro incidenza è tale che queste forme morbose vengono oggi denominate preferenzialmente distonie parossistiche. La dizione "coreoatetosi parossistica" è comunque ancora molto usata. I quadri clinici possono essere distinti in due gruppi: le forme parossistiche cinesigeniche e le forme parossistiche non cinesigeniche.

La distonia (o coreoatetosi) parossistica cinesigenica colpisce più frequentemente gli uomini delle donne (4:1). È caratterizzata dalla

comparsa improvvisa di movimenti distonici, coreoatetosi o di entrambi, in seguito a movimenti improvvisi (Kéretsz 1967). Questa forma è stata descritta per la prima volta da Pryles e coll. (1952) che l'hanno erroneamente identificata con la coreoatetosi parossistica non cinesigenica. Gli attacchi sono molto frequenti, anche più numerosi di 100 al dì, e durano molto poco (sempre meno di 5 minuti e, in genere, meno di 1 minuto). Si tratta di forme familiari, con trasmissione autosomica dominante, o sporadiche, che rispondono alla terapia con farmaci anticomiziali, quali la fenitoina e la carbamazepina.

La distonia parossistica non cinesigenica (o distonia parossistica) è una forma morbosa più rara. Gli attacchi non sono scatenati da movimenti improvvisi, ma sono attivati dall'ingestione di alcol o di caffè, dalla tensione emotiva e dall'affaticamento (Mount e Reback 1940; Richards e Barnett 1968; Forssman 1961; Lance 1977). Gli attacchi durano più a lungo dei precedenti (da 2 a 4 ore), sono più rari (3 o 4 al dì), non rispondono alla carbamazepina e alla fenitoina, ma possono essere controllati con il clonazepam (Lance 1977), l'acetazolamide (Mayeux e Fahn 1982) o l'oxazepam (Kurlan e Shoulson 1983). Diversi autori hanno osservato che la distonia parossistica è una malattia ereditaria, con trasmissione autosomica dominante (Forssman 1961; Lance 1977; Kurlan e Shoulson 1983); tuttavia, Bressman e coll. (1988b) hanno recentemente osservato un'elevata incidenza di forme sporadiche. Secondo Lance (1977) esistono anche discinesie parossistiche con un aspetto clinico intermedio a quello delle due forme paradigmatiche; queste sono caratterizzate da sintomi distonici, con caratteri simili a quelli della distonia parossistica, che si differenziano da quest'ultima poiché compaiono in seguito all'esercizio fisico. A questa categoria apparterebbero i membri di una famiglia descritta da Lance (1977), in cui l'esercizio fisico continuo produceva attacchi distonici degli arti inferiori, che duravano da 5 a 30 minuti. In seguito, anche Plant e coll. (1984)

hanno descritto due membri di una famiglia, in cui l'esercizio fisico di un arto provocava attacchi distonici nello stesso territorio. Le distonie perossistiche sono in genere forme morbose idiopatiche ereditarie. Sono stati, però, descritti casi di distonie parossistiche secondarie a lesioni perinatali (Rosen 1964) ed a sclerosi multipla (Matthews 1958b; Berger e coll. 1984).

Di recente sono state osservate anche altre forme di discinesie parossistiche. Lugaesi e Cignotta (1981) hanno descritto con il nome di **distonia parossistica ipnogenica** una sindrome ad insorgenza sporadica, caratterizzata da spasmi distonici che compaiono durante il sonno non desincronizzato e si associano ad alterazioni elettroencefalografiche. La somministrazione di carbamazepina è stata in grado di controllare la sintomatologia in quattro dei cinque pazienti studiati. In seguito, Lee e coll. (1985) hanno osservato un quadro simile con incidenza familiare. Lugaesi e coll. (1986b) hanno poi usato la denominazione distonia parossistica notturna (o ipnogenica), per descrivere un'entità nosografica che comprende due forme cliniche. In entrambe le forme c'è la comparsa improvvisa di posture distoniche, localizzate in un arto o diffuse al tronco ed ai quattro arti, associate a movimenti coreoatectosici e ballici; le ipercinesie compaiono durante le fasi di sonno non desincronizzato. La forma con attacchi di breve durata risponde favorevolmente alla terapia con carbamazepina ed è talora associata con la comparsa di crisi comiziali diurne o notturne; la forma con attacchi di lunga durata non risponde ad alcuna terapia e non presenta alterazioni motorie durante il giorno.

Le distonie focali

In questo paragrafo non verrà ripresa la diaatriba sulla possibilità che le distonie focali costituiscano forme nosografiche autonome. Se da un lato è evidente che talune distonie focali possono divenire generalizzate, non vi è dubbio che la maggior parte di esse rimanga allo

stadio focale o segmentale. Il quesito relativo alla possibilità che le distonie focali costituiscano forme distoniche generalizzate con espressione clinica incompleta (si veda pag. 360) è poco rilevante in rapporto alle peculiarità cliniche che differenziano le forme focali da quelle generalizzate. Ne verranno citate tre, che paiono particolarmente rilevanti. (1) L'aspetto semeiologico delle distonie focali non mostra variazioni significative in relazione alla loro natura idiopatica o secondaria, il che spiega perché a molte di queste forme sia stata attribuita una denominazione nosografica autonoma, prima che la loro natura distonica fosse identificata. (2) A differenza delle forme generalizzate, le distonie focali possono essere trattate mediante l'iniezione locale di tossina botulinica, il che in molti casi produce una remissione completa e temporanea del quadro clinico, come si dirà più avanti. (3) Infine, è possibile che esista un rapporto causale tra l'insorgenza delle forme distoniche focali e i traumi dei nervi periferici, come hanno ipotizzato anche Marsden e coll. (1984b), i quali hanno osservato l'associazione occasionale di spasmi muscolari e quadri distonici in pazienti con atrofia di Sudeck insorta dopo traumi periferici.

L'espressione "distonie craniche" è stata coniata da Marsden e Sheehy (1982) per indicare le sindromi distoniche che interessano i muscoli cranici; pertanto, non sono generalmente incluse tra le distonie craniche tutte le forme morbose che interessano i territori innervati dai nervi cranici (tabella 23). Tra le forme craniche, le distonie della faccia sono dotate di caratteristiche specifiche e costituiscono talora una forma morbosa più completa, la sindrome di Meige. Queste considerazioni suggeriscono, perciò, l'opportunità di suddividere la descrizione che segue secondo criteri topografici.

Distonie craniche

Il **blefarospasmo**, la **distonia oromandibolare** e la **distonia facciale inferiore** costituiscono

sindromi cliniche strettamente collegate. Possono presentarsi in forma isolata, ma frequentemente il blefarospasmo si associa con un'altra distonia cranica per costituire la **sindrome di Meige**. Meige (1910) ha usato la denominazione "spasmo facciale mediano" per identificare una sindrome clinica, da lui osservata in otto pazienti, caratterizzata da blefarospasmo e spasmi dei muscoli facciali. Gli spasmi interessavano talora solo i muscoli orbicolari degli occhi, talaltra colpivano anche i muscoli innervati dai nervi cranici, con l'esclusione del facciale. In seguito, per la stessa sindrome sono state usate anche le denominazioni "paraspasmo facciale" (Sicard e Hagenaud 1925) e "discinesia orofacciale spontanea" (Altrocchi 1972), finché Tolosa e Klawans (1979) hanno chiarito che la sindrome di Meige rappresenta una distonia segmentale cranica caratterizzata dall'associazione di blefarospasmo con una distonia oromandibolare o cervicale (tabella 23). L'identità nosografica della sindrome è stata confermata, in seguito, da altri autori, che hanno proposto l'uso di denominazioni diverse: sindrome distonica blefarospasmo-oromandibolare (Marsden 1976), distonia orofacciale idiopatica (Tolosa 1981), distonia oro-facio-cervicale (Jankovic e Ford 1983). A ciò va aggiunto il fatto che Marsden (1976) ha introdotto anche l'eponimo "sindrome di Bruegel", poiché il pittore fiammingo ha rappresentato un uomo con spasmi facciali simili a quelli poi descritti da Meige (Marsden 1976). Questo eponimo va senz'altro rifiutato, per la semplice ragione che vi sono molti dubbi sull'attribuzione a Pieter Bruegel di questo frammento di olio su tavola, esposto nel museo reale di belle arti a Bruxelles e denominato "testa d'uomo che sbadiglia" (Bianconi 1967).

Le distonie craniche rappresentano in genere forme cliniche idiopatiche con esordio in età adulta, ma in qualche caso, come si dirà, sono secondarie. I sintomi variano in relazione ai muscoli colpiti. I pazienti con blefarospasmo riferiscono il fastidio dovuto all'eccessivo ammiccamento, al restringimento della

rima oculare, oppure alla difficoltà di spalancare gli occhi. Essi presentano anche difficoltà specifiche nell'esecuzione di taluni compiti quotidiani: la lettura, il guardare la televisione, la guida degli autoveicoli. Infine, in questi pazienti è sempre possibile osservare una limitazione dell'attività sociale, dovuta sia alle difficoltà di impatto psicologico che alla cecità funzionale conseguente agli spasmi. I pazienti con distonia oromandibolare o cervicale lamentano difficoltà di masticazione, di deglutizione o di fonazione, che spesso alterano in modo significativo le relazioni sociali. In un quinto dei casi vi è anche un interessamento dei muscoli laringei, che provoca una disfonia spasmodica (Tolosa 1981; Jankovic e Ford 1983).

Spesso le distonie craniche si associano a segni distonici di altri distretti corporei: del collo, dell'addome o degli arti. L'incidenza di questo fenomeno è difficile da quantificare: secondo Marsden (1976) i territori extracranici sono colpiti nel 26% dei casi, secondo Tolosa (1981) nel 58%, mentre secondo Jankovic e Ford (1983) lo sono nel 60%. L'associazione tra distonie craniche e distonie cervicali (in particolare faringee) è comunque molto frequente, tanto che taluni suggeriscono di usare la dizione "distonie craniche e cervicali" per tutte le forme distoniche focali o segmentali dei distretti cranico e cervicale (Jankovic e Fahn 1988). Gli spasmi distonici sono generalmente aggravati dalla tensione emotiva e scompaiono durante il sonno. Il blefarospasmo è aggravato dall'esposizione a luce intensa, il che induce molti pazienti a portare occhiali da sole. Tutti gli spasmi facciali si aggravano quando si guarda verso l'alto, si passeggia o si legge, e sono alleviati da talune attività motorie specifiche, che talora i pazienti intraprendono al solo scopo di interrompere le contrazioni spasmodiche: essi parlano, si allungano, zuffolano, cantano, sbadigliano, tossiscono, si stropicciano le sopracciglia o il volto, masticano o stanno a bocca aperta.

Le distonie craniche possono essere idiopa-

tiche o secondarie. Le prime sono generalmente sporadiche, nonostante in molte casistiche sia stata riferita la presenza di una certa incidenza familiare di distonie craniche o di altri distretti (Meige 1910; Nutt e Hammerstad 1981; Tolosa 1981; Jankovic e Ford 1983). Jankovic e Ford (1983) hanno anche ipotizzato l'esistenza di meccanismi autoimmuni nella genesi delle distonie craniche, poiché hanno notato un'elevata incidenza di associazione tra queste e talune malattie autoimmuni (quali l'artrite reumatoide, la miastenia grave, il lupo eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren e le anomalie tiroidee). D'altra parte, i reperti autoptici non hanno permesso di identificare alcun nesso che legghi le distonie craniche ai gangli motori (García-Albea e coll. 1981; Altrocchi e Forno 1983; Zweig e coll. 1986; Kulievsky e coll. 1988).

Le distonie craniche secondarie sono frequentemente in relazione all'assunzione di neurolettici e costituiscono un caratteristico quadro di distonia tardiva (Burke e coll. 1982a): spesso l'aspetto semeiologico di queste forme è indistinguibile da quello delle distonie idiopatiche, e l'unico elemento utile per la diagnosi è costituito dall'anamnesi. Non è infrequente il caso che nei pazienti parkinsoniani compaiano distonie facciali inferiori indotte da l-DOPA (Weiner e Nausieda 1982), mentre è più raro che lo stesso quadro clinico venga prodotto da farmaci antistaminici, anticolinergici o amfetaminici in pazienti privi di patologia neurologica (Jankovic 1981a; Powers 1982). Le distonie facciali secondarie possono essere sintomatiche di numerose forme morbose neurologiche. In primo luogo, infatti, è stata descritta l'insorgenza di spasmi distonici, simili a quelli osservati nella sindrome di Meige, come sequela di lesioni emisferiche focali (Fisher 1963). Inoltre vi è un lungo elenco di malattie degenerative e metaboliche che può presentare spasmi distonici facciali: l'ittero nucleare, la paralisi sopranucleare progressiva, la malattia di Hallervorden-Spatz, l'atrofia olivopontocerebellare, la sindrome di Gilles de la Tourette, la malattia di Huntington, il mor-

bo di Wilson, la lipofusinosi ceroidale, la gangliosidosi GM1, le carenze di esosaminidasi A e B, la lipidosi distonica giovanile, l'acidemia glutarica, la malattia dei Joseph, la sindrome di Leigh (Zeman e Whitlock 1968; Pettigrew e Jankovic 1985; Tolosa e coll. 1988a). Il recente riscontro della presenza di distonia facciale in pazienti con lesioni ischemiche o demielinizzanti situate nel passaggio pontomesencefalico (Jankovic e Patel 1983; Keane e Young 1985; Jankovic 1986; Leenders e coll. 1986a) desta un certo interesse per la possibilità di comprendere gli aspetti fisiopatologici di questo disturbo del movimento. Alcuni autori (Jankovic e Patel 1983; Keane e Young 1985) hanno ipotizzato l'esistenza di una ipersensibilità da denervazione del complesso nucleare facciale; questa ipotesi assume particolare rilievo poiché è stato dimostrato che nelle distonie craniche idiopatiche esiste un'aumentata eccitabilità degli interneuroni del tronco, forse a causa di un'alterazione del controllo esercitato dai gangli motori (Berardelli e coll. 1985).

Distonia laringea

La **disfonia spasmodica** è una distonia focale, che colpisce i muscoli laringei e si manifesta con una peculiare alterazione della fonazione. La sintomatologia compare generalmente in età adulta; è caratterizzata da interruzioni regolari e frequenti della fonazione, per la presenza di stacchi di tipo corale, di emissioni vocali innaturali, che suonano come lamenti irregolari emessi con fatica. Questi sintomi derivano dall'associazione di due alterazioni fondamentali dei meccanismi di fonazione: (1) la presenza di una riduzione della mobilità e di alterazioni della tensione delle corde vocali; (2) la riduzione della velocità volumetrica del flusso d'aria nel sistema sopralaringeo. Lo sforzo prodotto dai pazienti per vincere queste limitazioni e parlare, produce i sintomi clinici già descritti. Aronson e Hartman (1981) hanno usato la denominazione "disfonia distonica degli adduttori", per sot-

tolineare il fatto che la sindrome è caratterizzata prevalentemente dall'adduzione delle corde vocali. La disfonia distonica, in realtà, colpisce tutti i muscoli laringei: sia gli adduttori che il muscolo crico-aritenoideo posteriore, che è l'unico abducente delle corde vocali. La dizione "disfonia spastica", coniata da Robe e coll. (1960), è ancora più imprecisa, poiché in questi pazienti non sono stati descritti segni di spasticità a carico delle corde vocali. D'altra parte, la dizione "distonia disfonica dell'abducente" è stata utilizzata per indicare i ben più rari quadri di disfonia intermittente con sfiatamento e momentanee impossibilità della fonazione dovuti all'abduzione intermittente delle corde vocali (Aronson 1973; Shipp e coll. 1980; Hartman e Aronson 1981).

La disfonia spasmodica compare in età adulta; spesso viene riferita la presenza di una laringite o di un affievolimento della voce prima della comparsa della sintomatologia disfonica. Marsden (comunicazione personale) afferma che non può essere esclusa la possibilità che un danno locale (ad esempio, gli esiti di una laringite, oppure le conseguenze di un'eccessiva attività fonatoria) possa scatenare questa forma distonica, così come accade per le altre distonie focali. La diagnosi va posta su base clinica, secondo i seguenti criteri: (1) la maggior parte dei pazienti presenta alterazioni neurologiche di altri distretti, in genere disturbi distonici (spesso è presente una sindrome di Meige, o una distonia degli arti) o un tremore essenziale; (2) la laringoscopia indiretta dimostra in genere la presenza di un tremore della laringe, della faringe o delle corde vocali, oppure anomalie posturali delle corde vocali; (3) nella maggior parte dei casi, l'applicazione di un anestetico locale sui muscoli laringei (ad esempio, lo spruzzo locale di una soluzione di xilocaina) produce una temporanea attenuazione o la remissione della disfonia.

Torticollo spasmodico

La peculiarità nosografica del torticollo è

nota fin dal secolo scorso. L'epiteto "spasmodico" si deve a Cruchet (1907), che ha criticato l'uso della dizione "torticollo mentale", usata per la prima volta da Brissaud (1895) e poi da Meige e Feindel (1902). Secondo Patterson e Little (1943) il torticollo spasmodico costituisce "una ipercinesia involontaria, che si manifesta con spasmi mobili tonici e clonici della muscolatura del collo e produce una deviazione stereotipata, più o meno accentuata, della testa in una posizione anormale". La possibilità che il torticollo rappresenti un disturbo psicogeno o, al contrario, una malattia organica ha diviso a lungo i neurologi. Herz e Glaser (1949) sono stati tra i primi a ritenere che il torticollo costituisca una forma circoscritta di distonia; tuttavia, la natura distonica del torticollo è stata accettata dalla comunità scientifica solo negli anni Settanta (Eldridge 1970; Marsden e Harrison 1974). Il torticollo spasmodico può comparire in forma isolata (idiopatica o secondaria), oppure nell'ambito della distonia generalizzata (Zeman e Dyken 1968; Zeman e Whitlock 1968).

Il termine torticollo rappresenta una dizione comune che comprende quattro quadri semeiologici: il **torticollo**, caratterizzato dalla rotazione laterale del capo, il **laterocollo**, caratterizzato dall'inclinazione laterale del capo, il **retrocollo**, caratterizzato dall'estensione del capo, e l'**anterocollo**, che è caratterizzato dalla flessione del capo. Queste quattro posture si combinano in modo variabile, e in percentuale decrescente, per costituire il quadro semeiologico individuale di ciascun paziente. Il disturbo interessa sempre diversi gruppi muscolari del collo. Lo sternocleidomastoideo e gli spleni sono costantemente coinvolti, poiché il primo contribuisce alla flessione, alla rotazione e all'inclinazione del capo; gli spleni del capo e del collo, invece, contribuiscono all'estensione, alla rotazione e all'inclinazione del capo. Ad essi si aggiunge l'azione degli altri muscoli spinali dorsali, dei muscoli nuchali e di quelli prevertebrali: il trapezio (estensione, inclinazione, rotazione), il lunghissimo della testa (estensione e inclinazione), il semi-

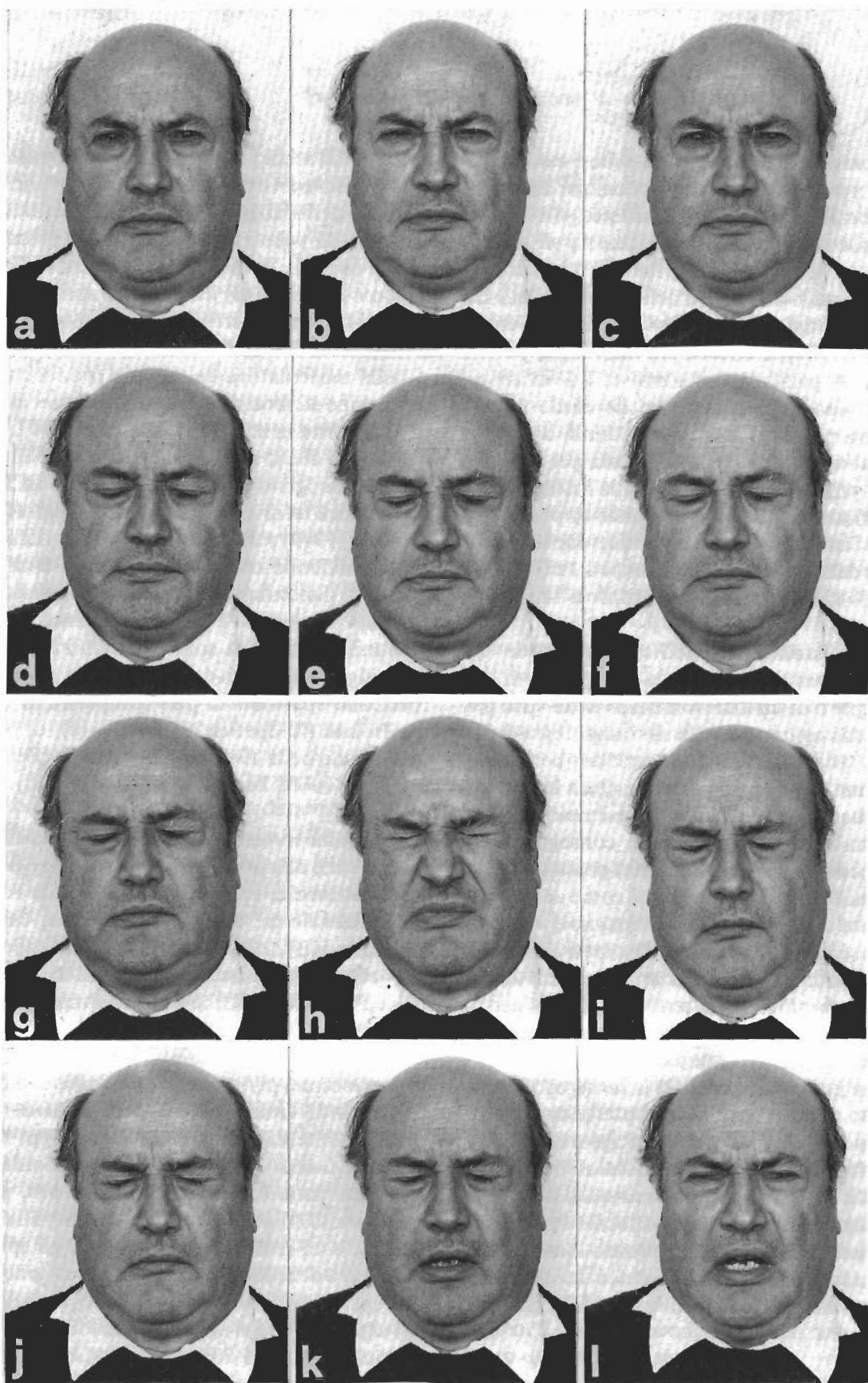


Fig. 79 - Questo paziente è affetto da blefarospasmo. I fotogrammi sono stati ripresi con la cadenza di 1,5 al secondo e con le stesse modalità descritte nella didascalia della figura 75; l'intera sequenza dura 16 secondi. Il confronto con la figura 76 permette di osservare che i movimenti spasmodici sono più lenti dei movimenti coreici ed hanno un carattere ripetitivo. La chiusura spasmodica della rima palpebrale inizia nel fotogramma b, è bilaterale e simmetrica. Lo sforzo di mantenere gli occhi aperti provoca la riapertura della rima oculare non appena si esaurisce



la contrattura spasmodica (m). La prima contrattura dura circa 8 secondi (b-n), è seguita dalla riapertura degli occhi (n-o), ed è interrotta presto dalla comparsa di due contratture successive (p-q, t-w). Queste hanno una durata inferiore a quella della contrattura precedente. L'intensità del blefarospasmo ha provocato una congiuntivite cronica. Il fotogramma o mostra l'intensità dell'iperemia congiuntivale.

spinale della testa o grande complesso (estensione e rotazione), il multifido (estensione), i retti posteriori della testa (estensione, rotazione, inclinazione), l'obliquo superiore della testa (estensione, inclinazione), l'obliquo inferiore della testa (rotazione), il lungo della testa (flessione, rotazione, inclinazione), il retto anteriore della testa (flessione, inclinazione), il retto laterale della testa (inclinazione).

La malattia compare prevalentemente tra i 30 e i 50 anni, ma i casi segnalati hanno un'età di esordio che si estende da 10 a 70 anni (Herz e Glaser 1949; Duane 1988). Sheehy e Marsden (1980) hanno osservato che il 9% dei pazienti con torcicollo spasmodico ricollegano l'insorgenza dei sintomi alle sequele di un trauma del collo. I movimenti involontari sono caratterizzati prevalentemente da contratture distoniche prolungate, con rotazione estensione e inclinazione della testa. Le contratture hanno una durata variabile, da alcuni secondi a qualche minuto, e talora possono essere continue. Si associano anche scatti mioclonici del capo, che sono talora irregolari (e possono somigliare a movimenti coreici o ticcosi), altre volte sono invece ritmici (e possono somigliare ad un tremore). Nelle pause tra i movimenti distonici, il capo spesso mantiene una postura non retta, più frequentemente in laterocollo. Nelle forme con progressione lenta il movimento distonico può mantenere a lungo la sua natura accessuale; in seguito, con l'aggravamento dei sintomi, i movimenti distonici tendono ad attenuarsi, poiché il capo assume gradualmente una postura distonica fissa. In questa, così come in altre forme distoniche, i pazienti con torcicollo usano trucchi e gesti antagonisti per controllare i sintomi. Nel caso del torcicollo, l'uso di gesti antagonisti, capaci di ridurre il movimento distonico del capo, è così frequente da costituire un elemento essenziale per la diagnosi. I gesti antagonisti consistono generalmente nel movimento coordinato di un arto, che tende a raddrizzare la posizione del capo; altre volte essi sono invece più complessi ed hanno un aspetto stereotipato. È interessante notare che la loro indubbia efficacia non

è basata sulla contrapposizione di un'azione motoria volontaria al movimento involontario, come già riferito nel quarto capitolo; Marsden (comunicazione personale), infatti, ha osservato che, nella maggior parte dei casi, le posture distoniche vengono compensate prima che il capo o il collo siano toccati dalla mano ed ha ipotizzato che il fattore correttivo consista nella programmazione del gesto antagonista piuttosto che nella sua esecuzione.

Il torcicollo spasmodico si associa molto frequentemente a dolore. Molti pazienti ritengono che il dolore sia un sintomo più difficile da sopportare della contrattura spasmodica. Nelle fasi iniziali della malattia il dolore è accessuale; in seguito, con l'evoluzione del quadro clinico, esso diviene continuo. Nei pazienti con torcicollo è spesso possibile osservare disturbi del movimento in distretti extracranici. Si tratta, in primo luogo, di sintomi distonici. Patterson e Little (1943) hanno osservato un interessamento delle braccia nel 25% dei casi, del dorso nel 7% dei casi, della faccia nel 7% dei casi e delle gambe nel 2% dei casi; Herz e Glaser (1949) hanno osservato la presenza di attività distonica nei muscoli pettorali e del dorso nel 21% dei loro pazienti; infine, Couch (1976) ha riferito un'incidenza di interessamento distonico extracranico nello 80% dei casi. Inoltre, è stato osservato che una certa percentuale di pazienti con torcicollo spasmodico presenta anche tremore essenziale con caratteri familiari (Patterson e Little 1943; Laitinen 1963; Cooper 1964; Meares 1970; Couch 1976).

La diagnosi di torcicollo idiopatico richiede l'esclusione della presenza di fattori eziologici noti. A questo proposito, è molto importante escludere la presenza di malattie di pertinenza ortopedica od oftalmologica e di alterazioni congenite, che possano produrre anomalie posturali simili a quelle osservate nella forma morbosa idiopatica (tabella 70). Infatti, è possibile osservare torcicolli da cause ortopediche, quando l'atlante e l'epistrofeo si fissano in una posizione di rotazione (sublussazione atlanto-epistrofica). Questo evento

può verificarsi negli adulti in conseguenza di traumi, anche banali, e può essere osservato nei bambini senza precedenti traumatici (Suchowersky e Calne 1988). Non è sempre facile distinguere questa forma dalla condizione idiopatica; un aspetto semeiologico costante, utile per la diagnosi, è dato dall'osservazione che il collo non ritorna in posizione normale durante il sonno. D'altra parte, la sublussazione atlanto-epistrofica può risultare molto difficile da diagnosticare radiologicamente, qualora non si utilizzi la radiotomografia computerizzata. La diagnosi precoce di questa forma ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche, poiché l'applicazione di un collare e di trazioni fornisce ottimi risultati solo nei primi tre mesi di malattia, mentre nei casi stabilizzati è necessario praticare un'artrodesi (Rinaldi e coll. 1979).

Tra le altre cause di torcicollo ortopedico vanno anche elencate le malattie dei legamenti (ad esempio, l'agenesia del legamento trasversale dell'atlante, le sue lesioni traumatiche, oppure la sua lassità dovuta a collagenopatie) e delle ossa (di natura degenerativa, infettiva o neoplastica). Tra le **cause miogene** va elencato il torcicollo miogeno congenito, che deriva da un tumoretto simile a un fibroma, localizzato nel muscolo sternocleidomastoideo; questa forma morbosa compare pochi giorni dopo la nascita e si risolve spontaneamente nell'arco di 3-4 anni. Il torcicollo posturale congenito è caratterizzato da una rotazione del capo presente alla nascita, che si risolve spontaneamente nel corso dei primi mesi di vita e deriva probabilmente da una posizione fetale anormale. Anche le malformazioni di Klippel-Feil e di Arnold-Chiari, la siringomielia e i processi espansivi della fossa cranica posteriore possono produrre torcicollo. Una **causa oftalmologica** di torcicollo è rappresentata dalla presenza di diplopia (congenita o acquisita), poiché i tentativi di correzione possono essere associati ad alterazioni posturali del capo. Questo fenomeno è osservato con frequenza particolare nelle paralisi del nervo trocleare. Infine, va considerata una **causa atipi-**

ca, descritta da Kinsbourne (1964), che ha osservato tre bambini che presentavano movimenti anormali del collo dovuti alla presenza di un'ernia iatale. La rotazione del capo diveniva più accentuata durante l'alimentazione e produceva un sollievo dalla sintomatologia addominale. Tutti i quadri sono guariti dopo una terapia medica o chirurgica dell'ernia iatale.

Distonie professionali degli arti superiori

Le distonie professionali degli arti superiori comprendono il **crampo dello scrivano** (o grafospasmo), che costituisce la causa più comune delle difficoltà di scrittura osservate in pazienti che non lamentino altri sintomi, e altre due forme morbose ad esso strettamente correlate: il crampo del dattilografo e il crampo del musicista. L'idea che queste forme morbose costituiscano un disturbo "funzionale", cioè nevrotico, è ancora diffusa: nell'ultima edizione del manuale di neurologia di Brain, Walton (1985) ha affermato che il crampo dello scrivano somiglia in modo molto suggestivo alle alterazioni posturali delle mani osservate nella paralisi isterica e afferma che "né le distonie focali né altri disturbi organici possono alterare i movimenti solo quando questi prendono parte ad atti coordinati e lasciare invece perfettamente conservate tutte le altre attività volontarie, fini e complesse, che vengano eseguite con l'arto malato". Questa affermazione è una deduzione logica basata sul senso comune. Recentemente, Nakashima e coll. (1989) hanno studiato l'inibizione reciproca del riflesso H nei muscoli flessori dell'avambraccio di pazienti con crampo dello scrivano o con altri crampi professionali. Essi hanno osservato che in questi pazienti c'è una riduzione dell'inibizione presinaptica, che compare anche in altre forme distoniche o nelle emiplegie, ma non nei soggetti di controllo. Questo studio fornisce dati neurofisiologici indicativi della natura organica dei crampi professionali. La pretesa psicogenicità dei sintomi distonici si basa anche sull'impossibilità di osservare lesioni organiche dell'encefalo, come accade

Tab 70 - Classificazione delle distonie secondarie (da Calne e Lang 1988, con modifiche)

Forme da anomalie metaboliche note	Forme non degenerative
Morbo di Wilson	Danno perinatale (anossia, ittero nucleare)
Gangliosidosi GM1	Infarti cerebrali
Gangliosidosi GM2	Malformazioni arterovenose
Leucodistrofia metacromatica	Tumori
Sindrome di Lesch-Nyhan	Traumi cranici
Omocistinuria	Encefaliti
Acidemia metilmalonica	Reazioni acute a farmaci
Acidemia glutarica	Intossicazione da manganese
Carenza di triesofosfatisomerasi	Sclerosi multipla
Forme da anomalie metaboliche presunte	Esiti di talamotomia
Neuroacantocitosi	Forme che simulano la distonia
Malattia di Hallervorden-Spatz	Malattie psichiatriche
Calcificazioni dei gangli motori (morbo di Fahr)	Sindrome di Munchausen
Malattia da inclusioni intranucleari nei neuroni	Simulazione
Lipidosi distonica	Isteria
Lipofuscinosi ceroidi	Malattie ortopediche
Atassia-teleangiectasia	Torcicollo da sublussazione atlanto-epistrofica
Malattia di Hartnup	Torcicollo da agenesia, lassità o lesione dei legamenti
Forme degenerative	Ernia del disco a livello cervicale
Necrosi bilaterale dei gangli motori (tabella 71)	Torcicollo da patologia ossea
Malattia di Huntington	Anomalie congenite
Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	Torcicollo miogeno congenito
Morbo di Parkinson	Torcicollo posturale congenito
Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	Malformazioni di Klippel-Feil o Arnold-Chiari
Degenerazione corticobasale	Malattie oftalmologiche
Atrofia multisistemica (tutte le forme)	Torcicollo da paralisi dei muscoli oculomotori estrinseci, da strabismo
Malattia dei Joseph	Nistagno congenito

di norma nel crampo dello scrivano. Recentemente, però, Meyrignac e coll. (1988) hanno osservato un caso tipico di crampo dello scrivano, in cui i sintomi distonici si sono progressivamente estesi con la comparsa di torcicollo spasmodico. La tomografia computerizzata ha mostrato la presenza di un meningioma frontale sinistro, che comprimeva in parte la testa del nucleo caudato; dopo l'asportazione del tumore la sintomatologia è regredita in modo incompleto.

Sheehy e Marsden (1982) hanno distinto tre forme di crampo dello scrivano. La **forma semplice** comprende quei casi in cui la difficoltà compare solo al momento della scrittura: appena i pazienti impugnano la penna è possibile osservare evidenti posture distoniche della mano, che alterano la velocità e l'accu-

ratezza della scrittura. La mano può assumere un numero molto vario di posture (figura 80); la più tipica di queste è caratterizzata da un'eccessiva stretta della penna associata alla flessione ulnare del polso con il sollevamento del gomito. Nella **forma distonica** l'impedimento compare non solo nella scrittura, ma anche in altri compiti manuali quotidiani, quale l'uso delle posate, il truccarsi, il radersi, etc. Le **forme evolutive**, invece, comprendono i casi che esordiscono come forme semplici e progrediscono in forme distoniche nel corso di alcuni mesi o, talora, di anni.

Molti pazienti possono continuare a scrivere anche dopo l'insorgenza del crampo con l'aiuto di speciali manovre (o trucchi). Alcuni pazienti vi riescono se tengono la penna verticalmente tra l'indice e l'anulare in iperflessio-

ne; altri afferrano la penna come un pugnale, sfruttando così la flessione spasmodica delle ultime quattro dita; nei casi in cui l'indice sia, invece, esteso la penna può essere afferrata tra il pollice e le ultime tre dita in flessione; infine, altri pazienti non modificano la presa della penna, ma utilizzano la mano controlaterale per stabilizzare l'arto distonico, poiché, quando la mano distonica viene schiacciata contro il foglio di carta, la scrittura può procedere in modo quasi normale. Molti pazienti riferiscono di non avere problemi ad usare il gesso o i pennarelli per scrivere sulle lavagne. Il trucco di imparare a scrivere con la mano sana è utile, ma bisogna considerare che nel 23% dei pazienti che apprendono a usare l'arto sano, questo verrà colpito a sua volta dal crampo dello scrivano (Sheehy e coll. 1988).

In genere il crampo dello scrivano non comporta dolore, e non si associa a sintomi distonici di altri distretti (Sheehy e coll. 1988). È spesso presente, invece, un tremore delle mani, che pone alcuni problemi di diagnosi differenziale. Nei pazienti che presentano sia tremore, che posture anomale durante la scrittura, vi è la necessità di differenziare il crampo dello scrivano dal tremore idiopatico della scrittura, che costituisce una variante di tremore essenziale (Rothwell e coll. 1979; Kachi e coll. 1985). La distinzione tra queste due forme cliniche non è sempre facile, poiché nel 32% dei pazienti con crampo dello scrivano c'è anche un tremore isolato delle mani (Sheehy e coll. 1988) e, d'altra parte, molti pazienti con tremore idiopatico della scrittura tendono a stringere la penna in modo eccessivo e con posture innaturali, nel tentativo di ridurre il tremore. L'uso di trucchi per controllare la scrittura complica l'osservazione semeiologica in entrambe le forme cliniche. L'identificazione delle forme di associazione tra il crampo dello scrivano ed il tremore è importante, poiché nei pazienti con questa associazione morbosa c'è una prognosi peggiore sia di quella del crampo dello scrivano senza tremore che di quella del tremore isolato delle mani. Secondo Sheehy e coll. (1988), infatti, in

questo gruppo di pazienti compaiono frequentemente posture distoniche del polso e del gomito, che si accentuano durante la scrittura e aggravano il grado di invalidità. Nei pazienti che presentano solo tremore delle mani durante la scrittura è necessario chiarire la natura del disturbo e scegliere tra due possibilità: (1) il tremore idiopatico della scrittura, di cui si è detto, (2) la distonia ad espressione solo tremorigena, descritta da Klawans e coll. (1982a) e da Ravits e coll. (1985). Quest'ultima forma morbosa non risponde alla terapia comunemente utilizzata per curare il tremore essenziale.

Il **crampo del dattilografo** compare in genere unilateralmente e predilige le ultime dita della mano. Spesso i pazienti riferiscono che le dita (e, più frequentemente, l'anulare e il mignolo) non rispondono ai comandi in modo adeguato, poiché si flettono spontaneamente e interferiscono con la dattilografia. Il disturbo può divenire bilaterale, ma in genere conserva una chiara prevalenza di lato. In alcuni casi è anche presente un crampo dello scrivano; in altri casi, invece, la scrittura manuale è perfettamente normale. In alcuni pazienti, infine, è possibile osservare posture distoniche anche nel corso di attività manuali diverse dalla scrittura.

Il **crampo del musicista** colpisce prevalentemente i pianisti ed i violinisti; nel primo caso i sintomi sono molto simili a quelli osservati nel crampo dei dattilografi; nel caso dei violinisti, invece, la sintomatologia distonica colpisce la mano che utilizza la tastiera (si tratta, in genere, della mano sinistra). In quest'ultimo caso, i pazienti inizialmente lamentano una perdita di agilità delle dita, che tendono a schiacciare le corde troppo a lungo; in seguito, l'impaccio motorio diventa più grave perché le posture distoniche limitano la durata dell'esercizio musicale.

Le distonie sintomatiche

I sintomi distonici non compaiono solo nelle

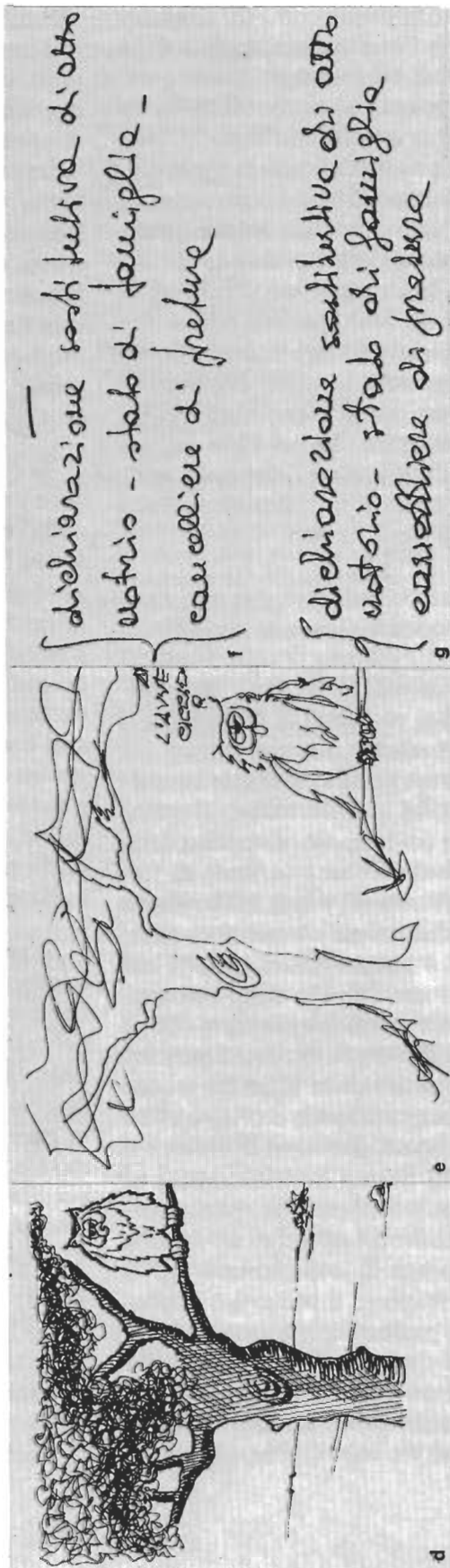
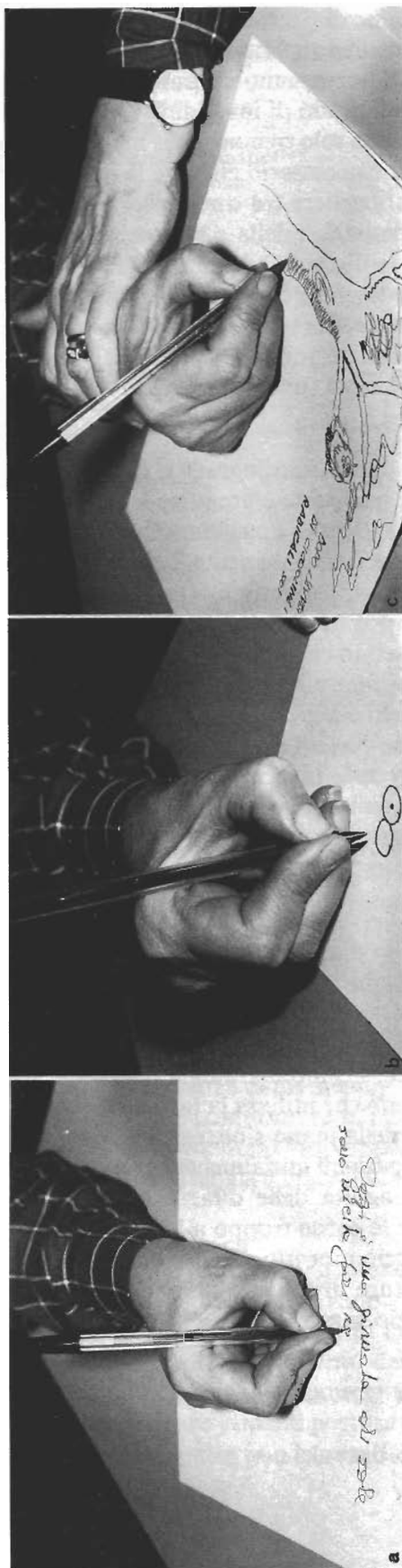


Fig. 80 - L.D. ha cinquant'anni e soffre da circa tre anni di un crampo dello scrivano che l'ha costretta a rinunciare al suo lavoro di disegnatrice grafica. Si tratta di una forma clinica di gravità media, che impedisce la realizzazione di disegni con la precisione ed il tratto richiesti per questo lavoro. Durante la scrittura, la mano destra impugnava la penna con una postura a pinza delle prime due dita, che schiacciano la penna contro il medio (a). La contrattura della mano si accentua quando la paziente disegna (b); per eseguire il tratteggio, invece, è necessario che la mano sinistra schiacci il corpo ed il polso di destra (c). Il confronto tra un disegno a china eseguito alcuni anni fa (d) ed una copia eseguita oggi con il massimo inpegno (e) mostra la perdita di precisione del tratto, che cambia lo stile del disegno grafico (si confrontino, ad esempio, i due gufi). Il confronto tra un appunto scritto nel 1986 (f) ed una copia eseguita oggi (g) dimostra la perdita di rotondità della grafia.

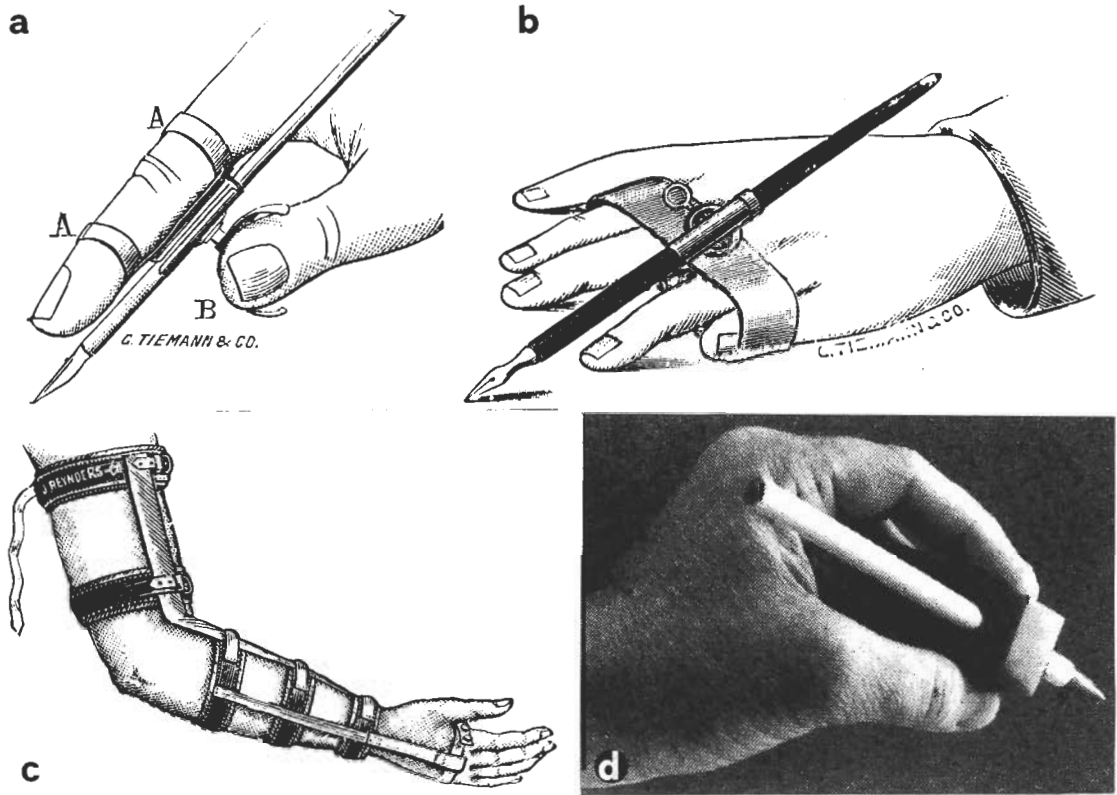
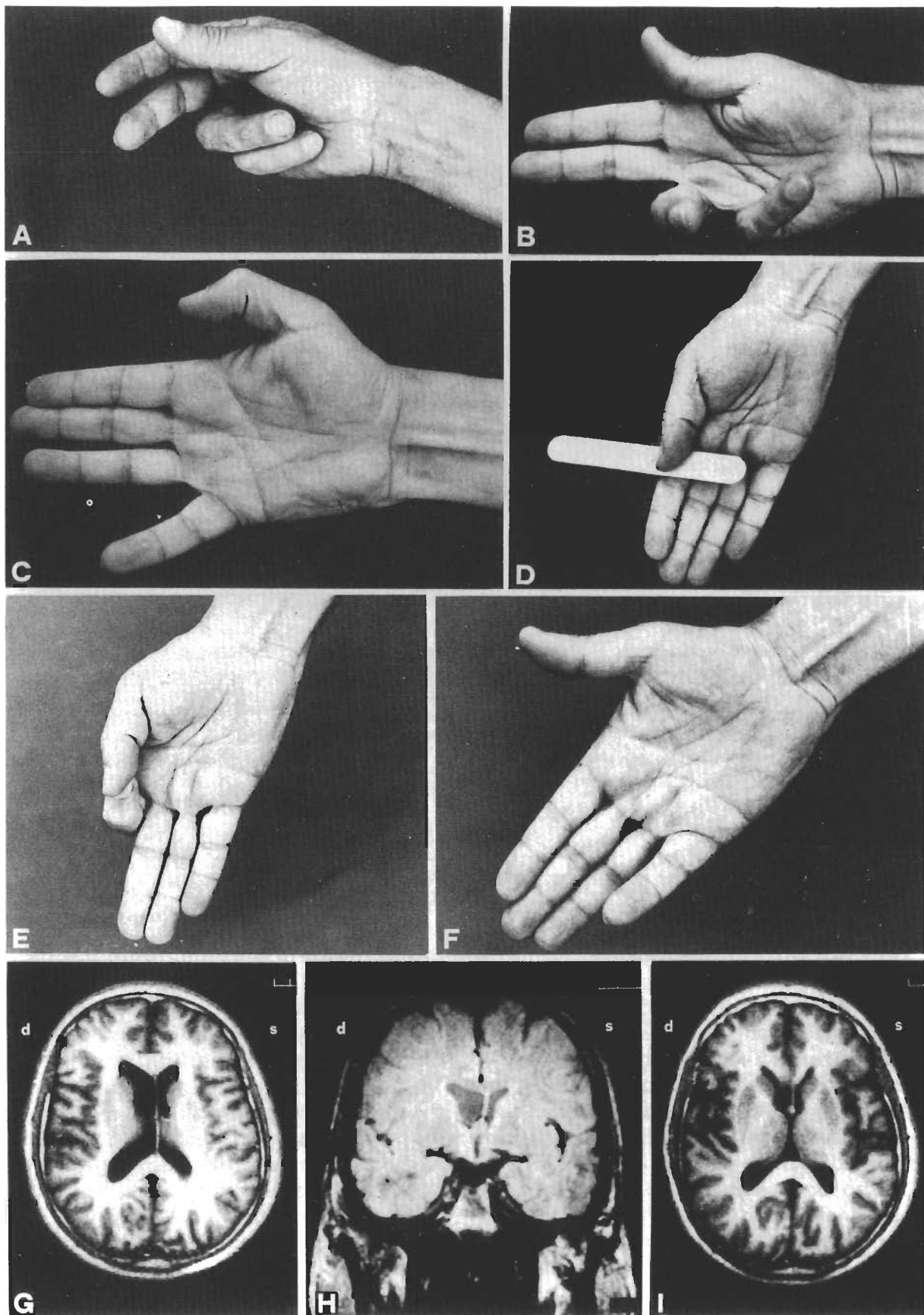


Fig. 81 - La possibilità di correggere le anomalie posturali nelle distonie focali dell'arto superiore ha interessato i neurologi fin dal secolo scorso. Il testo di Dana (1897) descrive tre diversi tutori ortopedici brevettati. Due di essi (a, b) erano consigliati per consentire la scrittura a pazienti con crampo dello scrivano; l'altro (c) garantiva, invece, il riposizionamento di tutto l'arto. È interessante notare che, molto recentemente, Koller e Vetere-Overfield (1989) hanno osservato che l'uso di uno spessore di gomma (d) consente ai pazienti con crampo dello scrivano di scrivere in modo leggibile. Il presidio consigliato da questi autori è molto simile a quello illustrato nel trattato di Dana (a). Da Dana (1897) e da Koller e Vetere-Overfield (1989).

distonie idiopatiche (dette semplicemente distonie), ma caratterizzano anche numerose malattie neurologiche con eziologia diversa (tabella 24). Molte di queste malattie hanno carattere ereditario; pertanto, nei casi che esordiscono con sintomi distonici, il quadro clinico iniziale può somigliare a quello di una forma generalizzata idiopatica. È necessario, perciò, considerare che, con la progressione dei sintomi e l'approfondimento delle indagini cliniche, alcune forme distoniche già classificate come idiopatiche possono in seguito rivelare la loro natura sintomatica. Da questa considerazione deriva pertanto la necessità di escludere la presenza di tutte le condizioni morbose

che si associano a distonie secondarie, prima di porre diagnosi di distonia idiopatica.

La presenza di una forma clinica sintomatica deve essere sospettata in tutti i casi di emidistonia (tabella 22). I quadri emidistonici possono derivare dalla progressione a N dei sintomi clinici, come già riferito (si veda pag. 366), e costituiscono pertanto un reperto caratteristico delle fasi iniziali di malattia; d'altra parte, l'osservazione di una emidistonia fissa (cioè, che non si estende controlateralmente) indica, in una elevatissima percentuale di casi, l'esistenza di una patologia dell'emisfero controlaterale (Obeso e Giménez-



Roldán 1988). Nella maggior parte dei casi di emidistonia queste lesioni focali possono essere rivelate con analisi neuroradiologiche computerizzate (Marsden e coll. 1985; Pettigrew e Jankovic 1985).

Le distonie sintomatiche possono essere divise in quattro categorie eziologiche (Calne e Lang 1988). (1) Forme degenerative causate da anomalie metaboliche; (2) forme degenerative; (3) forme causate da fattori che non producono degenerazione cellulare; (4) forme che simulano la distonia. Queste sono elencate nella tabella 70; i caratteri salienti di alcune di queste forme cliniche sono stati già descritti (si vedano, ad esempio, i paragrafi sulle distonie craniali e sul torcicollo spasmodico); gli altri quadri principali saranno invece discussi in modo schematico qui di seguito.

Il morbo di Wilson, di cui si è già detto all'inizio del capitolo, costituisce la forma morbosa più comune di distonia secondaria (tabella 70). Il morbo di Wilson è sempre caratterizzato dalla presenza di distonia, con intensità e distribuzione topografica molto variabili. È indispensabile eseguire esami per escludere il morbo di Wilson in tutti i pazienti con distonie che compaiono in età giovanile o adulta.

La gangliosidosi GM1 può presentare sintomi distonici. Le forme infantile (tipo 1) e giovanile (tipo 2) hanno un decorso rapidamente fatale, durante il quale non è possibile osservare distonia; la forma dell'adulto e i quadri clinici con esordio precoce ed andamento cro-

nico presentano, invece, sintomi distonici di rilievo. Si tratta della forma clinica detta variante dell'adulto (Suzuki e coll. 1977; Stevenson e coll. 1978; Wenger e coll. 1980), che ha un decorso cronico e lentamente progressivo e consente sempre ai pazienti di raggiungere l'età adulta. Il quadro clinico può esordire in età molto precoce (2 anni e mezzo; Goldman e coll. 1981) o decisamente tardiva (30 anni; Nakano e coll. 1985); nel primo caso è sempre possibile osservare alterazioni delle funzioni cognitive (Stevenson e coll. 1978; Wenger e coll. 1980; Goldman e coll. 1981), che invece non sono state descritte nei pochi casi con esordio in età adulta (Nakano e coll. 1985). I sintomi distonici non sono mai isolati, anche se talora costituiscono la sintomatologia prevalente (Stevenson e coll. 1978; Goldman e coll. 1981); hanno intensità e topografia molto variabili e di entità proporzionalmente inversa all'età di insorgenza. I casi con esordio precoce presentano generalmente il quadro di una grave distonia generalizzata (Goldman e coll. 1981); al contrario, due casi con insorgenza in età adulta hanno presentato segni distonici molto lievi e non invalidanti (Nakano e coll. 1985). Lo studio istopatologico di uno di questi (Kobayashi e Suzuki 1981; Goldman e coll. 1981) ha permesso di formulare alcune ipotesi sulla patogenesi della distonia nella gangliosidosi GM1. È stato osservato, infatti, che le inclusioni intracellulari di ganglioside GM1 e i corpi inclusi multilamellati erano distribuiti quasi esclusivamente nei gangli motori (nel nucleo caudato, nel putamen e nel globo pallido). Nelle stesse regioni, lo studio con la

◀ Fig. 82 - Distonia focale della mano destra. Le ultime due dita hanno una postura obbligata in flessione. La limitazione funzionale è evidente quando il paziente tenta di aprire il pugno (A, B). Nonostante il suo massimo sforzo fisico e di concentrazione, il mignolo resta in posizione addotta e leggermente flessa. La contrazione isolata dell'adduttore del pollice (D) o di più muscoli dell'eminanza tenar (E) costituiscono movimenti antagonisti capaci di annullare la contrattura distonica nelle ultime due dita. Quando le prime due dita vengono estese è possibile osservare la ricomparsa di una leggera flessione del mignolo (F), che preannuncia il ritorno della contrattura distonica. Lo studio morfologico dell'encefalo con risonanza magnetica nucleare (G, H, I) ha evidenziato una asimmetria dei ventricoli laterali, caratterizzata da un maggior volume della cella anteriore del ventricolo destro. È difficile tracciare correlati tra il reperto morfologico di una dilatazione del ventricolo destro e la presenza di una distonia focale ipsilaterale. **Abbreviazioni:** d, lato destro; s, lato sinistro.

metodica di Golgi ha mostrato che i neuroni spinosi di dimensioni medie possiedono dilatazioni della porzione prossimale dei dendriti, che conferiscono un aspetto simile a quello dei meganeuriti osservati in altre malattie da accumulo.

Le **gangliosidosi GM2** comprendono almeno due dozzine di forme cliniche diverse. Accanto alla forma infantile, descritta per prima, vi sono forme encefalopatiche giovanili e dell'età adulta, diverse forme con atassia cerebellare e malattia del motoneurone. Questa notevole variabilità fenotipica dipende dalla complessità del sistema delle esosaminidasi, che metabolizza 5 substrati naturali diversi, e comprende almeno 3 isoenzimi, 3 loci genetici, 2 tipi di subunità enzimatiche e 1 proteina attivante (Johnson 1981). La distonia è comunemente presente in queste forme morbose, ma in genere non costituisce il sintomo prevalente. Secondo Meek e coll. (1984), la distonia è un sintomo tardivo, presente in circa un terzo dei pazienti con gangliosidosi GM2; eccezionalmente, però, la distonia può costituire il sintomo di esordio.

La **sindrome di Lesch-Nyhan** è una forma morbosa ereditaria, trasmessa con modalità eterosomica e caratterizzata dalla carenza di un enzima del catabolismo purinico, la ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, che è concentrato in quantità particolarmente elevate nei gangli motori (Nyhan 1977). I soggetti colpiti sono bambini di sesso maschile, che presentano uno sviluppo normale fino all'età di circa sei mesi, quando compaiono ritardo mentale, spasticità, una grave distonia (frequentemente caratterizzata da spasmi in estensione) e corea. I peculiari comportamenti stereotipati di automutilazione compaiono all'epoca dell'eruzione dentaria. Infine, l'iperuricemia è responsabile della comparsa di altri sintomi: artrite gottosa, tofi, nefropatia da urati, litiasi renale. I sintomi neurologici non sono in relazione al metabolismo degli urati, poiché il ripristino di valori normali di acido urico plasmatico non produce effetti terapeutici. I disturbi del movimento osservati nella sindrome

di Lesch-Nyhan sono in relazione ad alterazioni dei gangli motori. Gli studi neuropatologici non hanno mostrato anomalie strutturali di rilievo (Hoefnagel e coll. 1965; Watts e coll. 1982), ma le analisi biochimiche hanno rivelato che in questi pazienti vi è una grave deplezione di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (Seegmiller e coll. 1967; Nyhan 1977). Inoltre, molti dati indicano che in questa sindrome vi sono alterazioni del metabolismo dopaminergico: Lloyd e coll. (1981) hanno osservato una riduzione molto significativa dell'acido omovanillico contenuto nel corpo striato e nel sistema limbico, mentre Silverstein e coll. (1985) hanno osservato una riduzione più contenuta dei livelli di acido omovanillico nel liquido cerebrospinale. Questi dati sono compatibili con la recente ipotesi che il comportamento di automutilazione osservato in questa sindrome sia dovuto a una ipersensibilità dei recettori dopaminergici D1 (Casas-Brugué e coll. 1981; Goldstein e coll. 1985). Non vi sono però dati che consentano di collegare i sintomi distonici osservati nella malattia di Lesch-Nyhan con un'alterazione del metabolismo dopaminergico.

L'identificazione di **calcificazioni intracraniche** (morbo di Fahr) è divenuta molto più frequente dopo l'introduzione della tomografia computerizzata. In molti casi le calcificazioni costituiscono un reperto occasionale in pazienti asintomatici; possono essere associate ad alterazioni del metabolismo del calcio (ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo, etc.), ad altre cause note, oppure possono essere ereditate come un carattere autosomico dominante o recessivo (Harrington e coll. 1981). Nei casi sintomatici è possibile osservare un quadro neurologico variabile, più o meno complesso, con alterazioni cognitive, sintomi piramidali, cerebellari o disturbi del movimento (parkinsonismo, corea, distonia, etc.). Va però segnalato che sono stati descritti anche alcuni casi di sindromi distoniche pure associate a calcificazioni idiopatiche familiari dei gangli motori (Sala e Savoldi 1959; Caraceni e coll. 1974; Larsen e coll. 1985).

La **lipidosi distonica giovanile** (de Leon e coll. 1969) è caratterizzata da una ricca sintomatologia neurologica pluridistrettuale e dalla presenza di istiociti blu mare nel midollo osseo (Longstreth e coll. 1982). Questa forma morbosa, che ha alcuni aspetti di somiglianza con la malattia di Niemann-Pick (Breen e Schochet 1984), è caratterizzata dalla presenza di una grave distonia, che rappresenta un elemento preminente del quadro clinico.

Nella encefalomyelite necrosante subacuta, o **sindrome di Leigh**, le lesioni spongiotiche sono concentrate nel nucleo caudato e nel putamen e possono essere osservate sia con l'esame autopsico (Montpetit e coll. 1971) che mediante esami tomografici computerizzati (Hall e Gardner-Medwin 1978; Schwartz e coll. 1981). La sindrome è caratterizzata da disturbi del movimento che, nonostante l'entità del coinvolgimento dei gangli motori, costituiscono raramente il quadro di esordio o i sintomi prevalenti. In particolare, la distonia è presente in circa due terzi dei casi con movimenti involontari e costituisce molto raramente il sintomo di esordio del quadro clinico (Clayton e coll. 1967; DeVivo e coll. 1979; Rondot e coll. 1982; Burton e coll. 1984). Non è stata ancora identificata alcuna prova biochimica che permetta di diagnosticare con sicurezza questa forma morbosa. Molti autori hanno riferito la presenza di alterazioni del metabolismo del piruvato (Clayton e coll. 1967; Hommes e coll. 1968; Cooper e coll. 1969; Evans 1981; DeVivo e coll. 1979; Sorbi e Blass 1982), altri hanno ritenuto che il quadro neuropatologico della malattia sia causato da più di un difetto biochimico (Miyabayashi e coll. 1938; Willems e coll. 1977). Recentemente, Di Mauro e coll. (1987) hanno osservato che nella sindrome di Leigh c'è una riduzione di attività della citocromo c ossidasi, che nel cervello ammonta al 30% del normale e nel muscolo al 15% del normale.

Marsden e coll. (1986) hanno recentemente descritto due famiglie (sette pazienti in totale) affette da distonia, in cui la tomografia

Tab. 71 - Cause di necrosi bilaterale dei gangli motori (da Marsden e coll. 1986, con modifiche)

Sindrome di Leigh
Morbo di Wilson
Citopatia mitocondriale
Anossia o ipotensione prolungata
Intossicazione da monossido di carbonio
Intossicazione da cianuro
Necrosi striatale olotopica familiare
Necrosi striatale infantile
Malattie infettive (ad esempio, l'influenza)
Sindrome emolitico-uremica
Anemia falciforme
Encefalopatia da puntura di vespa
Intossicazione da metanolo
Acidemie organiche (ad esempio, acidemia metilmalonica)
Traumi cranici
Distonia con atrofia ottica

computerizzata ha mostrato la presenza di **ipodensità nel corpo striato**. Nella prima famiglia era stata posta inizialmente diagnosi di distonia idiopatica, anche sulla base dell'età di insorgenza dei sintomi (tra 3 e 9 anni); in uno dei pazienti era anche comparsa una progressiva riduzione della vista. Lo studio radiotomografico dell'encefalo di due soggetti aveva mostrato la presenza di aree di ridotta densità localizzate nel putamen, bilateralmente, in prossimità dei ventricoli laterali. La presenza di un alterato tasso di piruvato plasmatico ha suggerito di inquadrare questa forma morbosa come una variante della sindrome di Leigh (Lang e coll. 1984). Questi casi clinici sono simili ad un caso già riferito da Rondot e coll. (1982). Nella seconda famiglia descritta da Marsden e coll. (1986) la perdita della vista ha costituito il sintomo di esordio in due dei quattro pazienti; un altro ha presentato soltanto disturbi del movimento (distonia e rigidità), e l'ultimo, invece, ha presentato un'atrofia ottica isolata. Sulla base di queste osservazioni, è possibile affermare che il quadro clinico delle distonie con ipodensità del corpo striato sia caratterizzato dall'associazione di distonia e di alterazioni visive con un'atrofia ottica che ricorda la neuropatia ottica di Leber. Un quadro simile è stato descritto da Miyoshi e coll.

(1969) con il nome di "necrosi striatale olotopica familiare". Si trattava di cinque pazienti, appartenenti a due nuclei familiari, affetti da grave distonia e da necrosi bilaterale e simmetrica del nucleo caudato e del putamen. Questo quadro neuropatologico si sarebbe presumibilmente manifestato con un aspetto ipodenso nei radiotomogrammi computerizzati; d'altra parte, a differenza dei pazienti descritti da Marsden e coll. (1986), questi presentavano ritardo mentale e spasticità, e non avevano disturbi visivi. Anche Berkovic e coll. (1987) hanno osservato tre pazienti (non imparentati tra loro) colpiti da forme distoniche progressive, in cui la radiotomografia computerizzata ha evidenziato bilateralmente la presenza di ipodensità nel putamen. La tabella 71 riassume l'inquadramento nosografico delle necrosi bilaterali dei gangli motori.

Le distonie rappresentano un effetto collaterale della somministrazione acuta o cronica di farmaci. Le **reazioni distoniche acute** sono una conseguenza abbastanza comune della somministrazione di farmaci neurolettici (tabelle 37 e 61) ma compaiono, più raramente, anche dopo la somministrazione di farmaci antistaminici. Si tratta, in genere, di una distonia assiale, cranica o del tronco, che compare, preferibilmente in soggetti giovani o adulti, entro 48 ore dalla somministrazione del farmaco. Nella maggior parte dei casi il quadro si risolve spontaneamente nell'arco di un paio di giorni e non richiede la sospensione del farmaco; se si tratta di un effetto collaterale a farmaci neurolettici, la sintomatologia può essere alleviata dalla somministrazione di sostanze ad azione anticolinergica oppure di diazepam (Korczyn e Goldberg 1972). Nei pazienti con morbo di Parkinson è possibile osservare la comparsa di reazioni distoniche acute sia nei periodi *off*, prima dell'assunzione di una dose di l-DOPA, che in seguito alla somministrazione di dosi troppo elevate di farmaci ad azione dopaminomimetica. In entrambi i casi il quadro distonico è reversibile; la patogenesi è presumibilmente legata ad una ridotta attività dopaminergica centrale che, nel caso in

cui l'effetto collaterale sia causato da un'eccessiva somministrazione di farmaci, deriva probabilmente da inattività dovuta a saturazione. Le **reazioni distoniche croniche** rientrano, invece, nel quadro delle discinesie tardive (distonie tardive), di cui si è già detto (si veda pag. 339, tabella 61).

Distonie psicogene

In occasione del primo simposio internazionale sulla distonia, Fahn e Eldridge (1976) hanno osservato che in letteratura non c'era un solo caso di distonia di cui fosse stata dimostrata la natura psicogena. Infatti, fin dagli inizi degli anni Settanta la comunità neurologica internazionale era divenuta molto attenta rispetto alla possibilità di diagnosticare erroneamente la distonia come un disturbo somatoforme. Se si eccettua un caso riferito da Lesser e Fahn (1978), la prima osservazione epicritica di pazienti con distonia psicogena risale a Fahn e coll. (1983). Si tratta di quadri molto difficili da diagnosticare, poiché non esistono esami di laboratorio che permettano di avvalorare o di escludere la diagnosi di distonia. La distonia psicogena è comunque molto rara. Fahn e Williams (1988) hanno raccolto 21 casi clinici di distonia psicogena, sulla base dei quali hanno tracciato parametri utili a porre il sospetto diagnostico (tabella 72). Essi ritengono, infatti, che sia possibile indicare quattro gradi di certezza diagnostica e distinguere, così, le forme documentate, le forme clinicamente evidenti, le forme probabili e le forme possibili.

Nelle **forme documentate**, i sintomi distonici sono alleviati in modo persistente dalla psicoterapia, dalla suggestione psicologica (ivi inclusa la fisioterapia) o da placebo; in alternativa, deve essere osservato che il paziente non presenti sintomi distonici quando resti solo e ritenga di non essere visto. A questo proposito, invece, non ha rilevanza l'osservazione che i sintomi si riducono durante un trattamento ipnotico, o dopo somministrazione di far-

maci sedativi (ad esempio, barbiturici), poiché è stato osservato che questi presidi sono efficaci anche nelle distonie organiche. La guarigione dei sintomi rappresenta un criterio importante, ma di per sé insufficiente per porre diagnosi di distonia psicogena. È noto, infatti, che il torcicollo spasmodico può guarire in modo apparentemente completo (Jayne e coll. 1984; Friedman e Fahn 1986) e che anche il torcicollo infettivo guarisce in genere completamente (Neng e coll. 1983). Le altre forme di distonia possono migliorare, in genere in modo incompleto e transitorio (Marsden e Harrison 1974), e, occasionalmente, per un periodo di tempo prolungato (Eldridge e coll. 1984). La guarigione delle distonie psicogene avviene in genere nell'arco di pochi giorni dopo un trattamento non farmacologico, come si è detto, ed è generalmente completa e persistente.

Le forme clinicamente evidenti sono quelle in cui il quadro distonico varia nel tempo in modo incoerente oppure ha un aspetto semeiologico incongruo. È questo il caso, ad esempio, di pazienti che non possano muovere un arto, oppure mostrino resistenza alla mobilitazione passiva, e poi invece badino alla propria cura in modo adeguato. Quando l'incongruità dei sintomi si associa a uno dei seguenti aspetti clinici, è possibile identificare questo livello diagnostico, in relazione alla presenza di: (1) altre evidenti anomalie psicogene (ipostenia psicogena, disestesia psicogena, tendenza autolesiva, etc.), (2) somatizzazioni molteplici, (3) evidenti disturbi psichiatrici.

Le forme probabili includono due categorie di pazienti. (1) Quelli in cui i sintomi distonici siano incoerenti nel tempo o abbiano un aspetto incongruente, e non siano associati ad altri sintomi compatibili con una diagnosi di psicogenicità. (2) Quelli in cui i sintomi distonici siano coerenti nel tempo e abbiano un aspetto congruente, ma siano associati ad altri sintomi evidenti di psicogenicità, quali quelli elencati nel paragrafo precedente. Infine, le **forme possibili** di distonia psicogena includono i casi in cui il sospetto di psicogenicità si

basi solo sulla presenza di disturbi psichici di grado non rilevante.

La diagnosi di distonia psicogena si basa, quindi, su valutazioni neurologiche e psichiatriche. La valutazione psichiatrica è anche necessaria per impostare il trattamento, poiché il successo terapeutico del trattamento psichiatrico permette di confermare la diagnosi di distonia psicogena. Dal punto di vista nosografico la distonia psicogena comprende tre forme cliniche, definite sulla base dei criteri del DSM-III (American Psychiatric Association 1987): disturbi somatoformi, disturbi fittizi e simulazione.

Modelli sperimentali

I modelli sperimentali di distonia oggi disponibili sono sicuramente inadeguati a spiegare i meccanismi fisiopatologici di questo disturbo del movimento. Nei roditori, che sono dotati di un'organizzazione motoria e di una semeiologia motoria molto diverse da quelle dell'uomo, i quadri patologici sperimentali appartengono a due categorie principali: i modelli genetici e i modelli farmacologici. In entrambi i casi vi sono quadri semeiologici specifici, diversi da quanto osservato in taluni ceppi patologici di roditori (si veda: Altavista 1986) o in modelli non specifici di disturbi motori sperimentali da farmaci. Quest'ultimo caso, ad esempio, include la rotazione "a barile" dei ratti, che taluni hanno ritenuto di poter usare come un modello sperimentale di distonia. La rotazione a barile è stata descritta per la prima volta da Cohn e Cohn (1975) come conseguenza dell'iniezione intraventricolare di somatostatina. In seguito, Rotrosen e coll. (1980) hanno affermato che un derivato quaternario della clorpromazina (il metioduro) è in grado di produrre sintomi distonici nel ratto; questa osservazione è stata, però, ridimensionata da Burke e coll. (1982b), secondo cui gli effetti di questo farmaco consistono prevalentemente nella produzione di rotazione a barile. È ormai accertato che la rotazione a barile può

Tab. 72 - Criteri per porre il sospetto di distonia psicogena (da Fahn e Williams 1988)

Il paziente lamenta una debolezza muscolare non obiettivabile
Il paziente lamenta disturbi di senso somatico non obiettivabili
Presenza di somatizzazioni multiple
Presenza di comportamenti autolesivi
Presenza di disturbi mentali di rilievo
Variabilità dei movimenti distonici nel corso del tempo
Presenza di movimenti e posture distoniche incongrui
Il disturbo ha i caratteri di una distonia fissa o parossistica
Sono presenti altri disturbi del movimento, che si manifestano con caratteri incongrui o bizzarri (si tratta frequentemente di andature bizzarre), spesso con caratteri parossistici

essere causata da diversi agenti farmacologici e deriva, in realtà, da un'azione farmacologica sul labirinto (si veda: Burke e Fahn 1988).

I modelli sperimentali di distonia nei roditori, a cui si farà cenno qui di seguito, sottolineano l'importanza patogenetica di due fattori: (1) il cervelletto e i circuiti ad esso collegati, (2) le proiezioni noradrenergiche che traggono origine dal locus coeruleus. Quest'ultimo aspetto si ricollega ai dati, già riferiti, sulle alterazioni della trasmissione noradrenergica nella distonia (si veda pag. 177). Infine, gli studi sulle reazioni distoniche acute da neurolettici hanno permesso di identificare il ruolo giocato dai neuroni dopaminergici in questa forma di distonia secondaria.

Forme idiopatiche

Duchen e coll. (1963, 1964) hanno osservato una mutazione spontanea in una colonia di topi allevati in un laboratorio di Edimburgo. Questo ceppo è stato denominato "distonia muscolare" (*dt*), poiché i soggetti omozigoti presentano una torsione assiale e degli arti, che somiglia alla distonia dell'uomo. La malattia evolve in modo rapido ed è caratterizzata da un processo degenerativo dei due neuroni sensitivi, cioè da un danno anatomico significativamente diverso da quello che caratterizza la patologia umana. In seguito, è stato anche osservato che il gene *dt* è un allele di tre geni denominati "atetoidi" (Duchen

1976) e che nei topi *dt* vi sono alterazioni sia nel nucleo rosso che nel nucleo caudato (Messer e Strominger 1980).

Pochi anni dopo, nel 1978, è stata osservata la mutazione spontanea di una colonia di ratti derivata dal ceppo Sprague-Dawley (Lorden e coll. 1984). I ratti mutanti sono stati denominati "distonici" (*dystonic*, *dt*), poiché presentano movimenti prolungati di torsione della muscolatura assiale. I movimenti di torsione compaiono nel collo e si estendono poi al tronco, che diviene flesso; la motilità volontaria produce movimenti incontrollati degli arti, che si afferrano gli uni con gli altri, e l'andatura è rigida poiché gli arti compiono movimenti a pagaia. Pertanto, gli animali hanno enormi difficoltà a muoversi e cadono dal lato in cui si sviluppano contratture in estensione degli arti, ma non presentano movimenti involontari a riposo. Il disturbo è ereditato con modalità autosomica recessiva. A differenza dei topi, lo studio dei ratti "distonici" con le metodiche di Nissl e di Golgi non ha rivelato la presenza di lesioni microscopiche del sistema nervoso centrale o periferico (Lorden e coll. 1984; McKeon e coll. 1984).

Le ricerche biochimiche hanno invece permesso di osservare che i ratti "distonici" sono caratterizzati da due principali anomalie, entrambe localizzate nel cervelletto. In primo luogo, c'è un aumento della noradrenalina contenuta nel cervelletto, senza alterazioni di affinità dei recettori β -noradrenergici, né al-

terazioni dei metaboliti o dell'avvicendamento di noradrenalina. In secondo luogo, il dosaggio biochimico della decarbossilasi dell'acido glutammico (l'enzima che sintetizza il GABA) ha rivelato la presenza di valori elevati dell'enzima nei nuclei cerebellari, e di valori normali nel verme e negli emisferi (Oltmans e coll. 1984). È stato perciò ipotizzato che questi ratti siano colpiti da un'alterazione biochimica, ma non strutturale, delle cellule di Purkinje, che rende questi neuroni meno sensibili all'azione dei neurotrasmettitori eccitanti liberati dalle fibre muscolari e rampicanti (Lorden e coll. 1988). È probabile che questa anomalia biochimica costituisca la caratteristica patogenetica specifica della sintomatologia clinica, poiché (1) l'entità della riduzione enzimatica si accresce in modo parallelo con l'accentuazione dei sintomi; (2) non vi sono segni di danno in altri circuiti con trasmissione GABAergica. In ogni caso, il quadro neurologico osservato nei ratti distonici è significativamente diverso da quello prodotto da lesioni cerebellari eseguite in età neonatale o adulta; pertanto, è necessario presumere che i sintomi dei ratti distonici siano in relazione ad un alterato funzionamento dei gangli motori. Vi sono, allora, solo due possibilità: (1) che l'alterazione enzimatica osservata nel cervello sia associata ad altre anomalie biochimiche o funzionali dei gangli motori, oppure (2) che questa alterazione sia responsabile di un alterato flusso di informazione nei gangli motori.

Forme acquisite

Jacquet e Abrams (1982) hanno osservato che l'iniezione intracerebrale di ACTH nella regione del locus coeruleus produce in ratti normali episodi di asimmetria posturale e difficoltà di locomozione che somigliano ad una distonia. Si tratta di un fenomeno facilmente riproducibile, che può essere osservato nel 99% degli animali trattati con il frammento 1-24 (l'estremità aminica), e non compare dopo l'iniezione della molecola intera (frammento

1-39) dell'ormone (Jacquet 1984). L'asimmetria posturale rende impossibile la stazione sugli arti ipsilaterali all'iniezione; il quadro ha una durata proporzionale alla dose di ACTH iniettata, è sempre reversibile e può durare fino ad una settimana. In seguito, sulla base di studi farmacologici con sostanze attive su diversi sistemi di neurotrasmissione, Jacquet (1988) ha affermato che l'iniezione di ACTH nel locus coeruleus produce sintomi distonici attraverso una inibizione selettiva delle cellule di Purkinje, mediante i neuroni noradrenergici ceruleocerebellari. Non sono chiari, però, né il modo in cui l'inibizione delle cellule di Purkinje produce il disturbo del movimento, né il ruolo svolto dai nuclei cerebellari. Queste osservazioni sono avvalorate dalle ricerche di Bertolini e coll. (1986), che hanno replicato gli esperimenti con iniezione di ACTH nel ceppo mutante definito "traballante" (*totterer*). Questo ceppo di topo deriva da una mutazione del cromosoma 8, che produce una sindrome clinica caratterizzata da atassia, da mioclonie focali intermittenti e da arresto motorio in concomitanza con la comparsa di scariche elettriche corticali punta-onda (Levitt e Noebels 1981). Finora è stato osservato un unico danno nel sistema nervoso: la presenza di un'ipertrofia degli assoni noradrenergici del locus coeruleus (e non di altre regioni) che si accompagna ad un aumento del 100-200% del contenuto di noradrenalina. La denervazione neonatale dei neuroni noradrenergici previene la comparsa delle crisi comiziali e dell'atassia, ma non delle mioclonie (Noebels 1984).

A differenza dei roditori, in molte specie di primati (così come nell'uomo) la somministrazione di farmaci neurolettici produce sintomi distonici acuti. Nelle specie del vecchio mondo, quali il reso, la somministrazione di clorpromazina o di aloperidolo produce movimenti buccali e linguali, inibizione della locomozione, protrusione della lingua, torsione del collo e degli arti, torsione del tronco, posture francamente distoniche degli arti e comportamenti bizzarri, quali la tendenza a passeggiare con la testa penzoloni (Deneau e Cra-

ne 1969; Deuel 1969; Paulson 1973; Messiha 1974; Bedard e coll. 1977; Porsolt e Jalfre 1981). Nei babbuini, le reazioni distoniche acute compaiono solo in una minoranza dei soggetti trattati (Meldrum e coll. 1977). Il quadro è presente anche in alcune specie del nuovo mondo. I cebi rispondono alla somministrazione orale o sottocutanea di aloperidolo o di flufenazina con contratture toniche, mioclonie, tremori, torsioni, contratture in estensione degli arti, ipercinesie, protrusione della lingua, etc. (Weiss e coll. 1977; Gunne e Barany 1976). Nel saimiri, invece, le reazioni distoniche sono molto difficili da osservare (Weiss e coll. 1977; Liebman e Neale 1980).

A differenza che nell'uomo, le reazioni distoniche delle scimmie sono accentuate dalla somministrazione ripetuta dei farmaci neurolettici; in molti casi è necessario perciò innescare la reazione distonica mediante la somministrazione del farmaco per alcune settimane (Liebman e Neale 1980). Questo fenomeno giustifica anche la presenza di un'altra differenza tra le reazioni distoniche osservate nelle scimmie e quelle dell'uomo; nelle scimmie i sintomi distonici sono presenti per tutta la durata della somministrazione del farmaco, mentre nell'uomo la distonia può scomparire spontaneamente dopo le prime somministrazioni. L'incidenza di distonie acute da neurolettici nelle scimmie è comunque maggiore che nell'uomo; nel cebo, ad esempio l'incidenza è del 100%, mentre nell'uomo le reazioni distoniche acute colpiscono solo il 2-5% dei soggetti che assumono questi farmaci. Infine, sia nell'uomo che nelle scimmie la somministrazione di farmaci anticolinergici attenua il quadro clinico.

Il rapporto tra l'azione di blocco recettoriale dopaminergico dei farmaci neurolettici e il ruolo dei neuroni colinergici striatali è certamente di interdipendenza. Non c'è dubbio che le distonie acute da neurolettici siano caratterizzate da un incremento di attività colinergica. Infatti, è stato dimostrato che (1) l'iniezione di acetilcolina o di carbacolo nel

corpo striato dei primati produce distonia (Cools e coll. 1974; Murphey e Dill 1972), (2) la somministrazione di farmaci neurolettici incrementa la liberazione di acetilcolina nel corpo striato (Sethy e van Woert 1974). D'altra parte molti dati sperimentali concorrono a negare che le distonie acute siano dovute ad una riduzione di attività dei neuroni dopaminergici, in primo luogo poiché la somministrazione di l-DOPA è in grado di produrre distonie sia nell'uomo che nei primati (Mones 1972; Paulson 1973; Sassini 1975; Parkes e coll. 1976). Inoltre, la possibilità che le distonie acute dipendano da un'iperattività dei sistemi dopaminergici è avvalorata dal fatto che la somministrazione diretta di dopamina nel corpo striato produce distonia nei primati (Cools e coll. 1974) e dal fatto che i babbuini precedentemente trattati con α -metil-paratirosina o con reserpina (che riducono il contenuto cerebrale di dopamina) non vanno incontro a reazioni distoniche acute (Meldrum e coll. 1977). Pertanto, nel tentativo di spiegare il meccanismo attraverso cui i farmaci neurolettici, che bloccano i recettori dopaminergici, possano produrre un sintomo "dopaminergico" quali le reazioni distoniche acute, Marsden e Jenner (1980) hanno suggerito che l'aumento di liberazione di dopamina, che avviene nelle fasi acute della somministrazione dei farmaci neurolettici, possa superare l'azione di blocco recettoriale postsinaptico non appena i livelli plasmatici dei neurolettici tendono a ridursi.

Nelle scimmie è possibile produrre sperimentalmente torcicollo con metodiche diverse. Battista e coll. (1976) hanno osservato che le lesioni del tegmento mesencefalico producono un torcicollo da contrazione ipsilaterale, mentre la stimolazione del putamen o del globo pallido produce un torcicollo da contrazione controlaterale. Crossman e Sambrook (1978) hanno prodotto la rotazione ipsilaterale del capo mediante lesioni elettrolitiche del nucleo entopeduncolare o con l'iniezione di 6-idrossidopamina o di 5,7-diidrossitriptamina nei sistemi striopallidali di gatti e scimmie.

Inoltre, le lesioni del tegmento pontino, che interrompono le proiezioni noradrenergiche ascendenti del locus coeruleus, producono un torcicollo controlaterale (Crossman e Sambrook 1978). Quest'ultimo approccio produce forse effetti simili a quelli osservati mediante l'iniezione di ACTH nel locus coeruleus dei ratti, come già riferito.

Terapia

La terapia delle distonie dipende in primo luogo dalla diagnosi eziologica. Le forme secondarie debbono essere trattate in relazione alla natura del processo morboso; è questo il caso, ad esempio, del morbo di Wilson, di cui si è già detto. La terapia delle forme distoniche idiopatiche si basa su trattamenti chirurgici e farmacologici. Così come per il morbo di Parkinson, il ricorso ai presidi chirurgici ha costituito la principale risorsa terapeutica fino agli anni Settanta, cioè fino a quando sono stati ottenuti i primi successi con le terapie farmacologiche.

Trattamenti chirurgici

Chirurgia stereotassica

La chirurgia stereotassica della distonia è stata praticata per la prima volta in un periodo in cui questo presidio terapeutico era molto usato nei pazienti parkinsoniani. I primi esperimenti risalgono a Horsley (1909), che ha eseguito l'ablazione della corteccia motoria in un bambino con emiatetosi, e a Klemme (1940), che ha usato la stessa metodica. Dopo la diffusione della chirurgia stereotassica per il morbo di Parkinson, l'idea di trattare anche i pazienti distonici è nata dall'osservazione di un miglioramento della postura distonica in flessione dell'arto superiore in un paziente con parkinsonismo postencefalitico a cui era stata eseguita una legatura dell'arteria corioidea anteriore (Cooper 1969). Subito dopo aver messo a punto la metodica della chemopalli-

dotomia, Cooper (1964, 1965a, b, 1969) ha eseguito chemopallidotomie e chemotalamotomie nei pazienti distonici. I risultati della sua esperienza ventennale sono stati così riassunti (Cooper 1976b). Tra il 1955 e il 1974, sono stati operati 226 pazienti, la maggior parte dei quali (il 65%) ha subito una sola o due operazioni; il resto di essi è stato invece trattato più volte, fino ad un massimo di sette operazioni. Il 90% delle operazioni sono consistite in criotalamotomie (64%) o in chemotalamotomie (26%). I pazienti sono stati seguiti in media per otto anni dopo l'intervento. Secondo Cooper (1976b) il 25% dei pazienti ha avuto un miglioramento notevole, il 45% ha avuto un miglioramento modesto; invece, nel 18% dei casi non è stata osservata alcuna variazione, mentre il 12% dei pazienti sono peggiorati. Nel complesso, si tratta di risultati favorevoli per il 70% dei pazienti trattati. I dati di altri neurochirurghi non sono, però, così entusiastici. Mundinger e coll. (1970) hanno osservato miglioramenti nel 50% dei pazienti distonici trattati (complessivamente 80 casi). Gros e coll. (1976) hanno invece osservato miglioramenti immediati nel 77% dei pazienti con età inferiore a 20 anni (25 casi in totale), a cui è seguito, però, un deterioramento postoperatorio, per cui i risultati a distanza sono stati soddisfacenti solo nella metà dei pazienti al di sotto dei vent'anni e in circa un terzo della popolazione totale. L'esperienza di Narabayashi (1982b) si basa su 129 pazienti seguiti per un periodo di 5-8 anni e distinti in tre gruppi in base alla gravità della sintomatologia; i risultati di questa casistica hanno mostrato un miglioramento del 40% dei pazienti costretti in sedia a rotelle e del 60% di quelli capaci di stare in piedi da soli. Andrew e coll. (1983), invece, hanno osservato risultati positivi solo in un quarto dei 16 pazienti con distonia generalizzata che essi hanno operato. Infine, la casistica di Tasker e coll. (1988) indica che la talamotomia è particolarmente efficace nelle forme distoniche che colpiscono gli arti, laddove influenza poco i sintomi assiali; un quarto dei pazienti ha avuto miglioramenti del 25-50%, un altro quarto ha avuto miglio-

menti superiori al 50%, mentre la metà di essi non ha tratto vantaggio dalla terapia.

Non è facile paragonare i risultati di queste casistiche, che si basano su criteri diagnostici e su categorie analitiche differenti. È possibile affermare che i dati di tutti questi studi concordano sul fatto che le talamotomie sono più efficaci nelle forme distoniche con interessamento degli arti che in quelle assiali. Andrew e coll. (1983) hanno osservato che nei pazienti con emidistonie, in cui si eseguano talamotomie unilaterali, si ottengono risultati più soddisfacenti che nei pazienti con forme distoniche generalizzate, che richiedono interventi bilaterali (si veda anche Tasker e coll. 1988). I principali effetti collaterali consistono in disartria, che compare nello 11% dei pazienti con talamotomie unilaterali e nel 56% di quelli trattati bilateralmente (Andrew e coll. 1983), disfonia, osservata nel 18% dei casi da Cooper e nel 33% dei casi da Ojemann e Ward (1982), ed emiparesi, osservata da Tasker e coll. (1988) nel 7% dei casi.

Il trattamento del torcicollo spasmodico fa caso a sé, poiché un numero significativo di pazienti ha tratto beneficio da interventi stereotassici. Cooper (1965a, b) ha eseguito per primo questi interventi in pazienti con torcicollo, dopo aver osservato che le lesioni talamiche sono in grado di ridurre la rigidità nucale sia nei pazienti con morbo di Parkinson che in quelli con distonia. Cooper (1977) ha riferito di aver ottenuto risultati clinici soddisfacenti nel 60% dei suoi pazienti affetti da torcicollo (complessivamente 160 casi), e che la disfonia ha costituito una complicanza nel 20% dei casi. Andrew e coll. (1983) hanno avuto un'analoga percentuale di successi in 16 casi di torcicollo trattati con talamotomie bilaterali, ma hanno osservato ricadute in un quinto dei casi e disfonia in più della metà. Bertrand (1978) ha avuto risultati positivi nel 70% dei pazienti trattati (14 casi, di cui 4 con trattamento bilaterale), ma in seguito ha ritenuto che la terapia stereotassica offra vantaggi sostanzialmente inferiori a quelli otte-

nuti con la denervazione periferica (Bertrand 1982).

Chirurgia del sistema nervoso periferico

La terapia del torcicollo mediante ablazione chirurgica dei nervi periferici risale al secolo scorso. Keen (1891) e Taylor (1915) hanno eseguito i primi interventi chirurgici con l'obiettivo di indebolire i primi tre nervi cervicali per ridurre gli spasmi muscolari. McKenzie (1924) e Dandy (1930) hanno eseguito le prime rizotomie anteriori con metodiche paragonabili a quelle usate ancora oggi. L'intervento consiste nella sezione bilaterale delle radici anteriori C1-C3, ivi incluso il ramo del nervo accessorio che contribuisce alla prima radice cervicale. In questo modo è possibile ridurre il disturbo motorio in un elevato numero dei casi (fino al 79%) di torcicollo spasmodico (Hamby e Schiffer 1969; Arseni e Maretsis 1971). Questo intervento non è scevro da rischi. L'instabilità del collo e della testa costituisce una complicanza frequente, ma possono comparire anche disturbi più gravi, quali difficoltà della deglutizione, la sublussazione della colonna cervicale o un'insufficienza circolatoria del midollo cervicale e del tronco encefalico (Maccabe 1982). Meares (1971) ha riferito risultati del tutto insoddisfacenti in 41 pazienti operati di rizotomia bilaterale; Gauthier e coll. (1988), invece, hanno eseguito rizotomie unilaterali associate a sezione delle radici superiori del nervo accessorio spinale controlaterale, che in circa la metà dei pazienti (10 su 24) ha prodotto risultati eccellenti.

Bertrand (1982; Bertrand e Molina-Negro 1988) ha osservato che nel torcicollo spasmodico non c'è, come nelle altre forme distoniche, una contrazione simultanea di muscoli tra loro antagonisti. Essi hanno, perciò, utilizzato una metodica di denervazione selettiva dei muscoli direttamente responsabili del movimento di torsione (Bertrand e coll. 1982). Si tratta di un intervento complesso, che è particolarmente indicato nei pazienti con laterocol-

lo, ed ha dato risultati positivi nel 97% dei casi (111 pazienti in totale).

Diversi chirurghi hanno praticato la sezione unilaterale del nervo laringeo inferiore per curare la disfonia spasmodica (Dedo 1976; Wilson e coll. 1980; Aronson e DeSanto 1981; Izdepski e Dedo 1981; Izdepski e coll. 1981; Smith e Andrews 1983; Ludlow e coll. 1984; Sapir e coll. 1986). Questo intervento provoca la paralisi della corda vocale ipsilaterale, che rimane in posizione abdotta, il che riduce l'entità della chiusura della glottide dovuta agli spasmi distonici e produce, così, un miglioramento clinico immediato. I controlli a distanza di tempo hanno mostrato che l'efficacia di questo intervento è limitata, però, dal fatto che, nonostante alcuni pazienti abbiano benefici duraturi, molti altri vanno incontro a ricadute dopo uno o più anni dall'intervento.

Trattamenti farmacologici per via generale

La distonia può essere trattata con sostanze appartenenti a diverse categorie farmacologiche. Nei paragrafi che seguono, i farmaci verranno descritti nell'ordine cronologico con cui ne è stata identificata l'efficacia terapeutica. In questo modo è possibile seguire l'evoluzione storica delle ricerche cliniche sulla distonia e comprendere come, in molti casi, la terapia farmacologica sia evoluta in modo alquanto empirico. L'efficacia terapeutica dei farmaci antidistonici è molto variabile; la tabella 73 indica la percentuale dei casi in cui è possibile osservare una buona risposta clinica in seguito alla somministrazione di un solo farmaco antidistonico. Pertanto, se si escludono le distonie che rispondono in modo elettivo a categorie specifiche di farmaci, come si dirà qui di seguito, è opportuno provare a trattare i pazienti secondo l'ordine indicato in tabella 73.

Carbamazepina

Geller e coll. (1974) hanno introdotto l'uso

della carbamazepina nella terapia delle distonie, poiché in letteratura vi erano dati sulla sua efficacia nella coreoatetosi cinesigenica parossistica (Kato e Araki 1969) e nel miocloni d'azione postipossico (Hirose e coll. 1971). L'efficacia di questa terapia è stata confermata in seguito dagli stessi autori (Geller e coll. 1976), ma è stato ben presto chiaro che solo una minoranza dei pazienti risponde positivamente alla carbamazepina (Isgreen e coll. 1976b). Greene e coll. (1988) hanno calcolato che lo 11% dei pazienti distonici risponde a questa terapia. Diversi autori hanno riferito che la carbamazepina è il farmaco di prima scelta per la distonia parossistica idiopatica (Godbout e coll. 1985; Lee e coll. 1985; Tartara e coll. 1988).

L-DOPA e farmaci dopaminomimetici

Dopo la scoperta dell'utilità della terapia con **L-DOPA** nel morbo di Parkinson, questo farmaco è stato utilizzato anche per la distonia. I primi studi con L-DOPA hanno fornito risultati controversi: Chase (1970) e Coleman (1970) hanno osservato un'efficacia terapeutica, mentre altri non hanno osservato alcun beneficio (Barrett e coll. 1970; Mandell 1970). In seguito, Cooper (1972) ha riferito che i pazienti che inizialmente avevano tratto beneficio dalla terapia con L-DOPA erano poi peggiorati in modo progressivo. Eldridge e coll. (1973) hanno riferito di 39 pazienti distonici trattati con L-DOPA in diversi centri: il 5% ha ottenuto un miglioramento clinico duraturo, il 39% ha avuto solo un miglioramento transitorio, e il 34% è invece andato incontro a un aggravamento.

I farmaci **dopaminomimetici** hanno approssimativamente la stessa efficacia della L-DOPA (Stahl e Berger 1982; Newman e coll. 1985; Nutt e coll. 1985; Quinn e coll. 1985; Lang 1985, 1988). Greene e coll. (1988) hanno osservato che la terapia con farmaci dopaminergici (L-DOPA e dopaminomimetici) è risultata efficace nel 12% dei casi. In seguito alla sco-

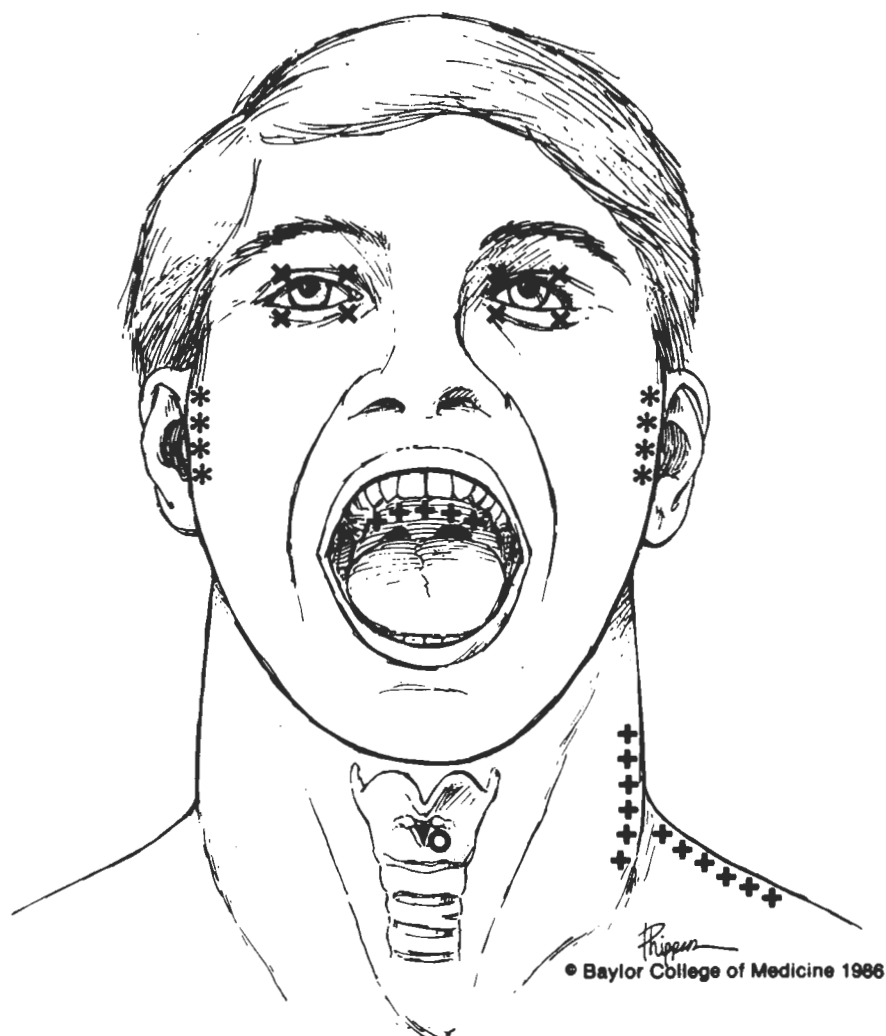


Fig. 83 - Questi sono i siti di iniezione della tossina botulinica nelle distonie craniocervicali. Nel blefarospasmo vengono generalmente praticate otto iniezioni sottocutanee, una per ciascun quadrante palpebrale (x), nella distonia oromandibolare la tossina è in genere iniettata nei muscoli masseteri (*); nella distonia faringea vengono iniettati i muscoli costrittori della faringe (+); nella distonia laringea si iniettano le corde vocali (o); nel torcicollo spasmodico le iniezioni interessano generalmente il muscolo sternocleidomastoideo (+), il trapezio (+) e lo splenio. Ciascun simbolo indica approssimativamente una quantità specifica di tossina da iniettare: x corrisponde a 6,5 U della tossina americana (*Oculinum*) e a 1 ng della tossina inglese (*Dysport*); * corrisponde a 6-12 U oppure a 1-2 ng; + corrisponde a 8-16 U oppure a 1,5-3 ng; o corrisponde a 20-30 U oppure a 3-5 ng. Da Jankovic (1988), con modifiche.

perta di un sottogruppo di distonie sensibili alla l-DOPA (si veda pag. 364), è stato chiarito che la somministrazione di l-DOPA o di farmaci dopaminomimetici a basse dosi costituisce la terapia specifica per queste forme cliniche. È probabile che alcuni dei casi di distonia trat-

tati con successo con l-DOPA prima della scoperta delle distonie ad essa sensibili, appartenessero proprio a questo gruppo nosografico (Lang 1985). Pertanto, dato che non tutte le forme di distonia sensibile alla l-DOPA si manifestano con i caratteri clinici paradig-

Tab. 73 - Efficacia terapeutica dei farmaci antidistonici¹ (da Greene e coll. 1988)

Farmaci anticolinergici	43%
Farmaci neurolettici	
Antagonisti dei recettori dopaminergici	35%
Depletori di dopamina	25%
Baclofen	20%
Benzodiazepine	
Clonazepam	16%
Altre molecole	13%
Farmaci ad azione dopaminergica ²	12%
Carbamazepina	11%
Litio	7%
Farmaci antidepressivi a struttura tricyclica	4%

1 I valori indicano la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente. La maggior parte di essi ha tratto beneficio da più terapie, per cui il totale delle percentuali è maggiore di 100%.

2 Si tratta delle distonie sensibili alla L-DOPA.

matici elencati in tabella 68, è opportuno somministrare L-DOPA in tutte le forme di distonia idiopatica con insorgenza precoce. Riley e Lang (1988) consigliano di protrarre questo trattamento per almeno un mese.

Farmaci anticolinergici

La prima terapia anticolinergica delle distonie risale a Schwalbe (1908), che ha trattato uno dei suoi pazienti con scopolamina. Questi ne ha tratto un beneficio sufficiente a consentirgli di contrarre matrimonio e di avere figli (Regensburg 1930). L'uso di farmaci anticolinergici è stato ripreso, in epoca contemporanea, da Marsden e Harrison (1974) e da altri (Lal e coll. 1979; Tanner e coll. 1979), che non hanno ottenuto risultati apprezzabili, finché Fahn (1979a, 1983) ha chiarito che i farmaci anticolinergici vanno somministrati in dosaggi elevati. L'impostazione di Fahn è stata confermata da altri studi, aperti e in doppio cieco (Duvoisin 1983; Marsden e coll. 1984a; Burke e coll. 1986; Lang 1986), per cui è possibile affermare che circa il 50% dei bambini ed il 40% degli adulti con distonia idiopatica traggono beneficio da questa categoria di farmaci.

Secondo Fahn (1983), il dosaggio dei farmaci anticolinergici deve essere incrementato

fino a che non si osservi un'efficacia clinica; pertanto la quantità di farmaco che può essere somministrato dipende semplicemente dalla soglia individuale di tollerabilità. In questo modo vengono raggiunti dosaggi molto alti di farmaci anticolinergici, che sono inusitati nella terapia di altre forme morbose e lontani dall'esperienza di molti medici. Marsden e coll. (1984a) hanno prescritto fino a 120 mg/die di trisifenidile (cioè 60 compresse di Artane al dì). L'efficacia non è in correlazione con le caratteristiche della distribuzione topografica della distonia, anche se gli autori hanno notato che i pazienti con blefarospasmo e con distonia generalizzata tendono a rispondere meglio di altri alla terapia anticolinergica. La durata dell'efficacia terapeutica, nei pazienti che hanno mostrato di rispondere bene ai farmaci, è in media di 26 mesi. L'efficacia terapeutica è più duratura nei pazienti più giovani; secondo Greene e coll. (1988) nel sottogruppo di pazienti con età inferiore a 20 anni i farmaci anticolinergici sono efficaci in media per 44 mesi. Secondo gli stessi autori, poi, a questi casi va aggiunta una ridotta quota di pazienti che risponde positivamente ai farmaci anticolinergici, ma accusa presto un'evidente perdita di efficacia, in media dopo sette mesi di somministrazione. Tanner e coll. (1988) hanno riferito che la risposta motoria osservata dopo una somministrazione acuta di scopolamina (0,01 mg/kg i.m.) permette di prevedere-

re la risposta dei pazienti al trattamento cronico con triesifenidile.

Farmaci neurolettici

Non è paradossale affermare che, mentre una ridotta percentuale di pazienti distonici trae beneficio da terapie con farmaci dopaminergici, una quota leggermente maggiore di pazienti con distonia può essere curata con farmaci antidopaminergici. I farmaci neurolettici efficaci nella distonia appartengono a classi diverse: antagonisti recettoriali (butirofenoni, fenotiazine e difenilbutilpiperidine), depletori di dopamina (tetrabenazina, reserpina), inibitori della sintesi (α -metilparatirossina, α -metildopa) (Jankovic 1982; Lang e Marsden 1982; Jankovic e Ford 1983; Sechi e coll. 1985; Lang 1988). Secondo Lang (1988) i risultati di queste ricerche sono molto variabili, e non consentono di trarre conclusioni chiare. Nei diversi studi, la percentuale di pazienti che rispondono al trattamento è stata così calcolata: nelle distonie generalizzate o segmentali si ottiene un beneficio in una percentuale di casi clinici variabile dallo 0 al 78%; nelle distonie craniche la percentuale è del 3-34%, nel torcicollo spasmodico è del 9-46%, nel crampo dello scrivano nessun paziente risponde in modo soddisfacente.

Sullo sfondo di questi dati c'è la proposta di Marsden e coll. (1984a), che hanno utilizzato una terapia con tre farmaci, due neurolettici e un anticolinergico: tetrabenazina a basse dosi (75-150 mg/die), pimozide (o aloperidolo) e triesifenidile a dosi terapeutiche. In questo modo, secondo gli autori dello studio, è possibile ottenere sia una deplezione di dopamina che il blocco recettoriale ed è possibile anche prevenire gli effetti parkinsonizzanti mediante l'azione anticolinergica.

Altri farmaci

In letteratura vi sono alcuni riferimenti oc-

casionali all'uso di altri farmaci nella terapia delle distonie. Le **benzodiazepine** sono sembrate efficaci in alcuni casi di distonia (Ziegler 1981). Jankovic e Ford (1983) hanno osservato l'efficacia del clonazepam nella sindrome di Meige, mentre Greene e coll. (1988) hanno valutato che il clonazepam o altre benzodiazepine sono efficaci nel 13-16% dei casi di distonia idiopatica.

Fahn e coll. (Gollomp e coll. 1983; Fahn e coll. 1985a) hanno osservato l'utilità del **baclofen** nelle distonie craniche e, in particolare, nel blefarospasmo. Greene e coll. (1988) hanno affermato che circa il 35% dei pazienti con distonie craniche risponde alla terapia con baclofen; in questi casi la terapia è generalmente molto efficace.

Jankovic e Ford (1983) hanno osservato l'efficacia del **litio** nella terapia della sindrome di Meige, e Greene e coll. (1988) hanno confermato l'utilità di questa terapia nel 7% dei casi di distonia.

La distonia mioclonica risponde alla terapia con **alcol** (Quinn e Marsden 1984a; Quinn e coll. 1988). Biary e Koller (1985) hanno perciò valutato la possibilità di trattare la distonia con somministrazione endovenosa di alcol; essi hanno osservato solo un certo miglioramento sintomatico del torcicollo spasmodico, e nessun effetto clinico nelle altre forme distoniche.

Infine, bisogna menzionare gli studi che hanno dimostrato l'inefficacia della clonidina (Greene e coll. 1988) e del γ -vinilGABA (Stahl e coll. 1985; Carella e coll. 1986).

Il trattamento con tossina botulinica

Nel corso del suo sviluppo e durante l'autolisi, il *Clostridium botulinum*, un germe anaerobio gram-positivo, libera una tossina molto potente. Lo studio delle proprietà antigeniche delle tossine botuliniche ha permesso

Tab. 74 - Incidenza percentuale degli effetti collaterali osservati nel trattamento botulinico delle distonie focali e dell'emispasmo facciale.

<i>Effetti collaterali</i>	<i>Brin e coll. (1988)</i>	<i>Elston (1988)</i>	<i>Jankovic (1988)</i>
Blefarospasmo			
Edema periorbitale		91%	
Ptosi	19%	53%	2%
Congiuntivite	7%		
Diplopia		4%	1%
Entropion	2%		
Annebbiamento della vista			6%
Lacrimazione eccessiva			5%
Emispasmo facciale			
Astenia	25%		
Labbro cadente	25%		
Disfonia spasmodica			
Secchezza della gola			100%
Torcicollo			
Perdita di forza muscolare	7%		
Formazione di anticorpi	7%		
Arti			
Perdita di forza muscolare	33%		
Astenia generalizzata	33%		

di identificarne otto diversi tipi, prodotti da altrettanti ceppi di clostridio (A, B, C₁, C₂, D, E, F e G), tre dei quali (A, B, E) sono patogeni per l'uomo. La tossina botulinica di tipo A rappresenta il composto dotato della più alta tossicità che si conosca in natura, perché è caratterizzata da una dose letale media di 5-15 ng per kg di peso corporeo (Sellin 1981). Dopo essersi legata alle terminazioni presinaptiche dei nervi motori, la tossina viene trasferita all'interno dei terminali, dove blocca la liberazione di acetilcolina (Kao e coll. 1976; Dolly e coll. 1984). Questo meccanismo di azione neurotossica può essere sfruttato per provocare paralisi o indebolimenti muscolari mediante la somministrazione di dosi minime di tossina botulinica. L'azione di blocco neuromuscolare dopo iniezione locale dura in media 4 mesi (Melling e coll. 1988).

Scott (1981) ha usato per primo la tossina botulinica di tipo A per curare lo strabismo mediante l'indebolimento selettivo dei muscoli

oculomotori. In seguito, Scott ha usato lo stesso approccio per la terapia della miopia oculare distiroidea (Scott 1984; Dunn e coll. 1986) e della esotropia infantile (Magoon e Scott 1987). In queste forme morbose è stato osservato un certo beneficio, che si è rivelato comunque inferiore alle aspettative iniziali (si veda, ad esempio: Scott e Kraft 1985). L'uso della tossina botulinica per la terapia del blefarospasmo ha, invece, sostanzialmente modificato la prognosi di questa forma morbosa (Frueh e coll. 1984; Elston e Russell 1985; Mauriello 1985; Scott e coll. 1985; Shorr e coll. 1985; Tsoy e coll. 1985; Dutton e Buckley 1986; Perman e coll. 1986; Brin e coll. 1988; Mauri e coll. 1988). L'efficacia terapeutica nel blefarospasmo è stata anche confermata da due studi in doppio cieco in cui la tossina botulinica è stata confrontata con soluzione fisiologica (Fahn e coll. 1985b; Jankovic 1988). Anche nella nostra esperienza il trattamento botulinico del blefarospasmo produce risultati clinici eccellenti nella maggior parte dei pazienti.

ti, al prezzo di effetti collaterali tollerabili e comunque transitori (tabella 74). Gli effetti collaterali possono essere anche trattati mediante la somministrazione di antitossina (Scott 1988), ma questa pratica non è in genere necessaria. D'altra parte, anche gli effetti terapeutici delle iniezioni durano da due a quattro mesi (in media, 9 settimane; Elston 1988), il che obbliga i pazienti a ripetere periodicamente il trattamento.

Nel corso degli ultimi anni, l'uso delle iniezioni di tossina botulinica si è esteso alla maggior parte delle distonie focali: la disfonìa spasmodica, il torcicollo, il crampo dello scrivano, e le altre distonie degli arti (ivi comprese le distonie focali degli arti osservate nel morbo di Parkinson). Le dosi iniettate in questi casi sono più elevate di quelle necessarie per la terapia del blefarospasmo (figura 83). Brin e coll. (1988), Tsui e coll. (1986), Jankovic (1988) e Stell e coll. (1988) hanno raccolto casistiche che dimostrano l'efficacia della tossina botulinica nel trattamento del torcicollo spasmodico e di altre distonie craniche. I dati sono ancora molto frammentari e consentono di trarre conclusioni preliminari solo per il trattamento del torcicollo. In questa forma morbosa la tossina botulinica è iniettata generalmente nei tre muscoli colpiti in modo costante (lo sternocleidomastoideo, lo splenio ed il trapezio); in tutti i pazienti è possibile ottenere la riduzione del dolore associato agli spasmi muscolari e, in un certo numero di essi (il 64%, secondo Brin e coll. 1988; circa il 40%, secondo Jankovic 1988), è possibile osservare anche una riduzione (lieve o più significativa) dei movimenti spasmodici. Nel torcicollo, a differenza che nel blefarospasmo, la guarigione completa dei sintomi è, comunque, eccezionale. Nella nostra esperienza, questo trattamento è molto utile per ridurre o abolire la componente dolorosa associata alla contrattura distonica, ma è molto meno efficace nel ridurre i movimenti e le contratture distoniche. Per quanto riguarda il trattamento delle altre distonie craniche, i pochi dati a disposizione sembrano promettenti: secondo Brin e coll.

(1988) tutti i pazienti con distonia laringea (3 casi) e il 75% dei pazienti con distonia oromandibolare (4 casi) hanno tratto giovamento dalla iniezione locale di tossina botulinica. Ludlow e coll. (1988) hanno osservato un miglioramento in tutti i 16 pazienti con disfonìa distonica da essi trattati. Nello 80% dei casi è stata osservata una riduzione transitoria della velocità di deglutizione. L'iniezione di muscoli di grandi dimensioni, però, richiede l'uso di elevate quantità di tossina che causano effetti collaterali sistemici e stimolano la produzione di anticorpi (Brin e coll. 1988).

È interessante notare che molti autori hanno riferito che il trattamento con tossina botulinica produce effetti anche a distanza dell'area di iniezione. Si tratta di territori limitrofi alla zona trattata, che sono innervati da rami diversi da quelli dell'area in cui la tossina è stata iniettata. Ad esempio, in alcuni pazienti con blefarospasmo è possibile osservare un certo miglioramento della distonia oromandibolare dopo iniezione di tossina nelle palpebre. Un altro caso è quello di un paziente con distonia faringea, in cui è stato osservato un miglioramento sia del blefarospasmo che della distonia cervicale dopo l'iniezione di tossina nei muscoli faringei (Jankovic 1988). Il meccanismo alla base di questo fenomeno non è noto. Se si esclude che questi effetti siano dovuti al trasporto della tossina per via ematica, è possibile ipotizzare che vi sia un trasporto per via linfatica oppure che essa viaggi con flusso assonico retrogrado fino al pericario del motoneurone e che agisca poi sui motoneuroni limitrofi contenuti nelle colonne anteriori.

SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

L'aggiornamento delle conoscenze avvenuto nel corso degli ultimi anni ha indotto l'Associazione psichiatrica americana a modificare la classificazione delle sindromi ticcose in occasione della revisione del DSM-III (American Psychiatric Association 1987). Infatti, l'ulti-

Tab. 75 - Criteri diagnostici del DSM-III per le sindromi ticcose (da American Psychiatric Association 1987).**Sindrome ticcosa transitoria (specificare se si tratta di un episodio isolato o ricorrente)**

- a) Presenza di tic gestuali e/o vocali multipli.
- b) I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due settimane e per non più di dodici mesi consecutivi.
- c) L'anamnesi non indica la presenza di tic cronici (gestuali o vocali), né di una sindrome di Gilles de la Tourette.
- d) Esordio prima dei 21 anni di età.
- e) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

Sindrome ticcosa cronica

- a) Presenza di tic gestuali o vocali (ma non di entrambi).
- b) I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per un periodo superiore a un anno.
- c) Esordio prima dei 21 anni di età.
- d) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

Sindrome di Gilles de la Tourette

- a) Presenza di tic multipli e di uno o più tic vocali, che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa, ma non necessariamente in modo concomitante.
- b) I tic compaiono molte volte al giorno (generalmente in modo accessuale), quasi tutti i giorni o in modo intermittente per un periodo superiore a un anno.
- c) La topografia, il numero, la frequenza, la complessità e la gravità dei tic varia col tempo.
- d) Esordio prima dei 21 anni di età.
- e) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

ma revisione di questo manuale non classifica più le sindromi ticcose tra i disturbi stereotipici, poiché le considera forme morbose autonome dell'infanzia, fanciullezza e adolescenza. I disturbi stereotipici (o stereotipie) sono caratterizzati dalla presenza di movimenti stereotipati, cioè di atti, posizioni o espressioni verbali anormali ricorrenti o persistenti, che hanno scarsa relazione con la situazione esterna e non perseguono fini costruttivi o socialmente accettabili (tabella 26). I pazienti con stereotipie eseguono movimenti talora molto appariscenti e spesso ritmici: oscillano con il corpo, percuotono il capo, colpiscono o mordono parti del corpo (ad esempio, si schiaffeggiano sul viso o mordono le mani), pizzicano la cute o si grattano, strofinano i denti (bruxismo), eseguono attività manipolatorie (ad esempio, infilano ripetutamente le dita nel naso, si stirano i capelli), emettono suoni privi di valore comunicativo, trattengono il respiro, accentuano la respirazione, deglutiscono aria (aerofagia). La semeiologia dei tic indica chiaramente che essi non sono movi-

menti stereotipati; tuttavia, nelle sindromi ticcose è spesso possibile osservare movimenti stereotipati in associazione con i tic.

Le sindromi ticcose costituiscono un quadro unitario, in cui, per comodità di classificazione, il DSM-III distingue tre forme nosografiche caratterizzate da differenze di intensità e durata dei tic: le sindromi ticcose transitorie, le sindromi ticcose croniche e la sindrome di Gilles de la Tourette (tabella 75). Il limite di questa classificazione consiste appunto nella sua artificiosità. Ad esempio, tra i criteri per porre diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette è prevista un'età di esordio inferiore a 21 anni (tabella 75); questa è più elevata di quella prevista nell'edizione precedente del manuale (che indicava un'età compresa tra 2 e 15 anni), anche se vi è ormai più di uno studio epidemiologico in cui si dimostra che le forme con insorgenza tardiva (che il DSM-III classifica tra le sindromi ticcose non specificate altrove) non differiscono sostanzialmente dalle altre (Jagger e coll. 1982; Lucas

e coll. 1982). La distinzione tra tic transitori, tic cronici e tourettismo è ancora molto usata in clinica; d'altra parte, l'esistenza di una notevole gradualità di forme cliniche, dalle più semplici alle più complesse, anche in soggetti diversi di una stessa famiglia, giustifica l'opportunità di accomunare tutte le sindromi ticcose sotto la denominazione di sindrome di Gilles de la Tourette. Come si dirà, le forme ticcose lievi rappresentano forme incomplete di sindrome di Gilles de la Tourette.

I tic compaiono generalmente in età infantile: possono regredire, strutturarsi o complicarsi. Fino a pochi anni fa, molti hanno sostenuto la tesi che i **tic transitori** costituiscano un fenomeno fisiologico dell'infanzia. Si tratta di tic gestuali, in genere del viso, che compaiono acutamente e scompaiono spontaneamente nell'arco di un anno o due. I **tic cronici** persistono anche per tutta la vita senza mostrare variazioni significative di frequenza o intensità. Nei casi in cui i tic abbiano una semeiologia semplice e soltanto gestuale, e non vi siano tratti psicopatologici importanti, i soggetti colpiti sono definiti semplicemente "ticcosi" (in francese, *ticqueurs*). La comparsa di forme complesse (gestuali e vocali) e la coesistenza di tratti psicopatologici di tipo ossessivo configurano invece il quadro clinico conclamato della sindrome di Gilles de la Tourette, la cui sintomatologia in genere è evidente fin dall'infanzia. D'altra parte, vi sono casi in cui è possibile osservare l'evoluzione graduale di tic cronici in forme complesse e altri, invece (talora definiti "tourettismi"), in cui è possibile notare una sintomatologia di confine con caratteri stabili. Gli studi epidemiologici indicano che tutte le sindromi ticcose hanno una trasmissione ereditaria in comune con la sindrome di Gilles de la Tourette, della quale costituiscono, perciò, una forma clinica attenuata. Golden (1978) ha osservato la presenza di tic cronici nei figli di pazienti affetti da sindrome di Gilles de la Tourette. Pauls e coll. (1981) hanno poi mostrato che le due forme cliniche sono presenti nelle stesse famiglie, e che i tic cronici rappresentano una forma at-

tenuata della stessa sindrome. Più recentemente, Kurlan e coll. (1986a) hanno osservato anche forme ticcose transitorie in due membri di una famiglia colpita dalla sindrome di Gilles de la Tourette, che (con tutta probabilità) erano portatori del gene della malattia.

I tic

Gilles de la Tourette non è stato il primo a descrivere la sindrome di cui è eponimo, poiché la particolarità dei tic complessi ha da sempre impressionato l'immaginazione degli astanti. Nel *Malleus maleficarum*, Krämer e Sprenger (1486) hanno descritto la storia di un prete vissuto all'epoca di papa Pio II, che era costretto a protrudere la lingua ed emettere urla ogni qual volta si dedicava alle preghiere o visitava luoghi sacri. Il principe di Condé, un cortigiano di Luigi XIV, era afflitto dalla necessità di abbaiare in modo improvviso ed irrefrenabile; in presenza del re egli riusciva ad evitare questa manifestazione inaccettabile soltanto infilando in bocca il primo oggetto che gli capitava a tiro; in un'occasione i presenti hanno riferito di averlo visto mentre tranquillava la stoffa di una tenda (Stevens 1971). Tra le prime descrizioni su riviste mediche vi sono quelle della marchesa di Dampierre (Itard 1825; Roth 1850; Sandras 1851; Trousseau 1873). Questa nobildonna francese presentò i primi tic all'età di sette anni; fu trattata per questo in Svizzera, con un certo beneficio, ma, al ritorno in Francia, iniziò ad emettere grida e a sbottare espressioni prive di senso. Dopo il matrimonio, la sintomatologia si aggravò, comparve il desiderio irrefrenabile di dir parole indecenti in pubblico e alla signora fu impedito di uscire di casa, sino alla morte, che sopraggiunse all'età di 85 anni. Itard (1825) ha ritenuto che la gentildonna presentasse "una delle forme più peculiari di convulsioni cloniche" che esistano, mentre Trousseau (1873) ha ritenuto che le vocalizzazioni fossero l'espressione di una "corea diaframmatica".

Verso la fine del secolo scorso, nella lette-

ratura scientifica in lingua inglese sono state descritte tre nuove sindromi cliniche, la sindrome sussultoria (Beard 1878), il latah (O'Brien 1883) e il myriachit (Hammond 1884). Dopo averne analizzato le caratteristiche (Gilles de la Tourette 1884), Gilles de la Tourette (1885) ha descritto una sindrome neurologica caratterizzata da incoordinazione motoria (cioè, da movimenti involontari), da ecolalia e coprolalia, in cui ha ritenuto di inquadrare sia le tre forme suddette che otto casi clinici da lui osservati. Gilles de la Tourette ha chiaramente descritto la fenomenologia dei tic, ne ha individuato la natura ereditaria e ne ha dimostrato le differenze semeiologiche con la corea. Egli, però, non ha individuato la differenza tra i tic, le ipereclessie ed i comportamenti automatici ad esse legati, né ha distinto le forme stabilizzate e di lieve entità da quelle progressive e complicate da disturbi psichici. Secondo Gilles de la Tourette (1885), infatti, "le condizioni mentali dei pazienti sono perfettamente normali; i soggetti ragionano bene e le loro azioni non ricordano in alcun modo quelle dei malati di mente. Essi sono perfettamente coscienti della loro condizione e, nella maggior parte dei casi, sono molto intelligenti". Questa impostazione è stata mantenuta da Meige e Feindel (1902), che hanno descritto la sindrome di Gilles de la Tourette come una forma nosografica caratterizzata da tic generalizzati, coprolalia e talora anche ecolalia. In sintesi, la nosografia classica ha ritenuto che la sindrome di Gilles de la Tourette fosse una forma ticcosa grave ed invalidante. Agli inizi del secolo, in seguito alla diffusione della psicoanalisi (che interpretava i tic come una forma di nevrosi; si veda: Shapiro e Shapiro 1982a) ed alla scoperta della notevole diffusione dei tic nella popolazione (Paul-Boncur 1910), l'interesse per questa forma morbosa si è gradualmente attenuato. Lo studio delle forme ticcose è invece ripreso con vigore negli ultimi vent'anni. Nel 1974 è stata fondata negli Stati Uniti d'America l'associazione per la sindrome di Gilles de la Tourette (*Tourette Syndrome Association*), che in pochi anni è cresciuta fino a raggiungere molte migliaia di

aderenti. La ragione di questo successo deriva dal fatto che la malattia è molto più diffusa di quanto si creda. Come si dirà più avanti, i dati epidemiologici hanno mostrato che la sindrome è trasmessa in forma ereditaria con modalità autosomica dominante e può esprimersi fenotipicamente con un disturbo del movimento, un disturbo ossessivo o con entrambi. Le forme di ossessività non gravi non costituiscono affatto un intralcio all'affermazione sociale ed economica. Al contrario, la progressiva diffusione delle tecnologie e di valori meccanicistici rappresenta un indubbio vantaggio per i soggetti con forme ossessive non gravi. Pertanto, è possibile affermare che la diffusione della sindrome di Gilles de la Tourette sia l'espressione di un vantaggio biologico.

I tic compaiono prevalentemente tra i sei e gli otto anni di età (Zausmer 1954; Debray-Ritzen e Dubois 1980), ma in casi rari possono anche manifestarsi per la prima volta in età adulta. Nonostante vi siano alcuni dati discordanti, gli studi epidemiologici più recenti concordano nell'affermare che i tic colpiscono i maschi più delle femmine (Boenheim 1930; Mahler e coll. 1945; Albrecht 1949; Zausmer 1954). Torup (1962) ha valutato il decorso clinico di 237 bambini ticcosi seguiti dal 1946 al 1957. I soggetti colpiti erano prevalentemente di sesso maschile (con un rapporto di 3:1 rispetto alle femmine); nel 90% dei casi la sintomatologia è comparsa prima dei 10 anni di età (con un picco d'incidenza tra 5 e 8 anni). Nel 35% dei casi è stato segnalato che i parenti di primo grado avevano avuto (o avevano ancora) tic. Corbett e coll. (1969) hanno eseguito uno studio retrospettivo su 122 bambini visitati in ambulatorio psichiatrico. I tic sono comparsi in media all'età di 7,3 anni, con una prevalenza maschi/femmine di 3,6/1 e un'incidenza familiare del 10%. I tic degli occhi, del naso e della faccia rappresentavano le forme cliniche più comuni, ma nello 11,6% dei casi erano anche presenti tic vocali. In una popolazione di oltre 4000 bambini in età scolare, Debray-Ritzen e Dubois (1980) hanno osservato una prevalenza molto bassa di sog-

getti ticcosi (8,7 per mille). L'età d'insorgenza della sintomatologia era in media 7 anni e 11 mesi, e comunque nel 90% dei casi era inferiore a 12 anni. Kurlan e coll. (1987) hanno studiato 54 soggetti, appartenenti ad un'unica genia, a cui era stata posta diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette o di sindrome ticcosa cronica: il 30% di essi era ignaro dei tic osservati dall'esaminatore e solo il 18% di essi aveva consultato un medico, senza che in alcun caso fosse fatta una diagnosi corretta dei tic. Questi dati suggeriscono che la sindrome di Gilles de la Tourette si manifesti frequentemente in forma lieve, e che la sua incidenza sia molto probabilmente sottovalutata.

Il carattere ereditario della sindrome di Gilles de la Tourette è stato affermato da Gilles de la Tourette, che si è basato anche sui dati delle famiglie con sindromi iperecplettiche, e poi negato. Oggi il carattere ereditario della sindrome è stato ormai dimostrato dalla maggior parte delle ricerche epidemiologiche. Non c'è accordo unanime sulla modalità di trasmissione. In uno studio recente basato su trenta famiglie, Pauls e Leckman (1986) hanno osservato una modalità di trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una penetranza incompleta (dipendente anche dal sesso) e da un'espressività variabile, poiché i diversi individui possono presentare: (1) forme tipiche di sindrome di Gilles de la Tourette, (2) sindromi ticcose croniche o soltanto (3) disturbi ossessivo-compulsivi. Questi autori sostengono, infatti, che i disturbi ossessivo-compulsivi rappresentino a pieno titolo un'espressione fenotipica della sindrome di Gilles de la Tourette (Pauls e coll. 1986b).

I disturbi psichici

La tradizione di inquadrare i tic tra le forme di natura psicogena, che risale a Charcot (1885), ha alimentato i tentativi di evidenziare il ruolo di fattori psicologici scatenanti o comunque connessi con le sindromi ticcose. Oggi gli aspetti psicopatologici della sindrome di Gil-

les de la Tourette sono interpretati in modo opposto a quanto indicato dalla tradizione del secolo scorso. È ormai comunemente accettato, infatti, che i movimenti ticcosi non costituiscono l'espressione di un disagio psicologico, ma rappresentano l'espressione motoria di un disturbo organico, la cui fenomenologia comprende anche alterazioni del comportamento. Questo problema è stato riassunto in modo molto preciso da Bliss (1980), che ha sofferto per tutta la vita dei sintomi della sindrome di Gilles de la Tourette. Nell'analizzare i propri disturbi egli ha affermato che "i movimenti ticcosi non costituiscono l'unico messaggio. I movimenti ticcosi non sono né ritmici, né spasmodici, né involontari. Essi sembrano involontari poiché rappresentano la capitolazione istantanea ad uno stimolo sensoriale non apprezzato dal soggetto. I movimenti ticcosi possono essere riconosciuti ed interrotti dal soggetto in qualunque momento della loro esecuzione [...e,] anche se appaiono grotteschi e deplorabili, non costituiscono affatto l'attività principale dei soggetti con la sindrome di Gilles de la Tourette".

Torup (1962), che ha inquadrato i tic come movimenti di natura funzionale, ha elencato la presenza di conflittualità in famiglia e le difficoltà economiche tra le cause scatenanti, ma ha ammesso che in un terzo dei casi non è possibile evidenziare alcuno di questi fattori. Secondo lo stesso autore, i bambini ticcosi hanno un'elevata incidenza di tratti psicopatologici: ipersensibilità (78% dei casi), irrequietezza (49%), insicurezza (37%), ansietà (27%), ossessività (27%). Nello studio di Corbett e coll. (1969), il confronto con un gruppo di bambini di pari età ha mostrato che i soggetti ticcosi hanno una maggior incidenza di tratti ossessivi (12,5%, contro 7,5%) e, in minor misura, di disturbi del linguaggio, di encopresi e di ipocondria. Debray-Ritzen e Dubois (1980) hanno invece osservato che il 17% dei loro pazienti presentava difficoltà della lettura e il 7% era balbuziente. In una recente serie di pubblicazioni, Comings e Comings (1987a, b, c, d, e) hanno valutato l'incidenza di diverse al-

terazioni psichiche e comportamentali in 246 pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette, ai quali hanno somministrato un questionario molto ricco. Essi hanno osservato una incidenza molto elevata di tratti psicopatologici nei bambini con sindrome di Gilles de la Tourette rispetto alla popolazione generale: i disturbi dell'attenzione con o senza iperattività sono 10 volte più frequenti, l'incidenza di balbuzie è 5 volte più frequente, la dislessia sei volte, i disturbi della condotta 17 volte, gli attacchi di panico 13 volte, le fobie ricorrenti tre volte, i disturbi ossessivo-compulsivi cinque volte, la depressione 11 volte, la mania e l'ansietà grave venti volte. Secondo Comings (1987), perciò, la sindrome di Gilles de la Tourette è caratterizzata da una fenomenologia psichiatrica complessivamente molto ricca; essi hanno anche avanzato l'ipotesi che il gene della malattia si possa manifestare anche con un solo tratto psicopatologico e senza tic, il che renderebbe la sindrome di Gilles de la Tourette una delle malattie ereditarie più comuni, con una prevalenza di 1 caso ogni 100 persone. È difficile accettare una conclusione così eccessiva, che richiede ulteriori conferme dell'esistenza di un'associazione non casuale tra i diversi fattori studiati ed i tic. Le ricerche eseguite finora concordano solo sull'esistenza di un nesso causale tra i tic, i disturbi ossessivo-compulsivi e la difficoltà dell'attenzione con iperattività.

Le ricerche più recenti hanno accertato che nella sindrome di Gilles de la Tourette vi è un'elevata incidenza di disturbi ossessivi (cioè, di idee, pensieri o impulsi ricorrenti e persistenti) e compulsivi (cioè, da comportamenti ripetitivi eseguiti in modo rituale o stereotipato), che interessano circa la metà dei pazienti (Frankel e coll. 1986; Pitman e coll. 1987). Spesso è possibile osservare l'elaborazione ripetitiva di idee o di elementi di poco conto, la tendenza a toccare compulsivamente alcuni oggetti (ad esempio, i fornelli caldi, i coltelli, le cornici delle porte, i lampioni, il pavimento) o parti del corpo (ad esempio, i genitali, il seno, il viso, le labbra), oppure sem-

plicemente un progressivo incremento ponderale dovuto ad un'eccesso compulsivo di alimentazione. Molti pazienti hanno difficoltà a distinguere quanta parte dei loro pensieri ossessivi derivi dalla malattia e quanto costituisca invece il loro patrimonio personale; questo fatto ne limita spesso l'autonomia e l'autocontrollo ed è fonte di frustrazione, irritabilità, impulsività e di atteggiamenti polemicici. In uno studio su 250 casi, Comings e Comings (1985) hanno valutato che il 61% dei pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette era aggressivo e violento, e che il 16% dei maschi e il 6% delle femmine aveva atteggiamenti esibizionisti.

Pauls e coll. (1986b) hanno osservato un'incremento dell'incidenza di disturbi ossessivo-compulsivi nei parenti di primo grado di soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette; questo dato è costante e non è in relazione con il fatto che il paziente presenti o meno sintomi ossessivo-compulsivi. Da qui deriva l'ipotesi che i disturbi ossessivo-compulsivi isolati rappresentino, particolarmente nei soggetti di sesso femminile, un'espressione fenotipica della sindrome di Gilles della Tourette. Pauls e coll. (1986b) hanno, infatti, calcolato che, se si accetta questa impostazione, la penetranza della malattia nelle donne cresce dal 56% (il valore legato alla sola presenza di tic) al 70%. Qualora si consideri che le forme ossessive ed i tic rappresentano espressioni fenotipiche diverse di uno stesso genotipo (che possono presentarsi indipendentemente o in forma associata) allora la trasmissione ereditaria acquista i caratteri delle forme a trasmissione autosomica dominante. A questo proposito è interessante notare che in alcuni pazienti con disturbi ossessivo-compulsivi è stata osservata la presenza di alterazioni morfologiche o funzionali del nucleo caudato. Sulla base di un aumento del consumo regionale di glucosio nel nucleo caudato e nella circonvoluzione orbitofrontale, Baxter e coll. (1987) hanno suggerito la possibilità che i disturbi ossessivo-compulsivi si associno ad una iperattività di queste regioni (si tratta, in pratica, del circuito or-

bitofrontale laterale). In un soggetto con lo stesso tipo di patologia, Weilburg e coll. (1989), invece, hanno osservato la presenza di un'atrofia della testa del nucleo caudato di sinistra. Più recentemente, Laplane e coll. (1989) hanno osservato pazienti con lesioni bilaterali dei gangli motori, segni frontali ed un comportamento ossessivo-compulsivo. Queste osservazioni non consentono ancora di tracciare ipotesi patogenetiche sul rapporto tra l'attività dei gangli motori e il comportamento ossessivo, ma sono indubbiamente molto suggestive.

Circa il 60% dei soggetti di sesso maschile con la sindrome di Gilles de la Tourette presenta difficoltà dell'attenzione con iperattività o impulsività. Dopo aver studiato diversi nuclei familiari, Comings e Comings (1984) hanno ritenuto che la sindrome possa manifestarsi anche soltanto con disturbi dell'attenzione ed in assenza di tic. Questa osservazione non è stata confermata da Pauls e Leckman (1986). Pauls e coll. (1986a) hanno anche calcolato che i disturbi dell'attenzione con iperattività sono otto volte più frequenti nei parenti dei soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette e disturbi dell'attenzione con iperattività, di quanto lo siano nei parenti dei soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette senza disturbi dell'attenzione e iperattività; essi hanno perciò ipotizzato che i due fenomeni siano indipendenti.

Terapia

Dopo i primi tentativi di curare le sindromi ticcose con terapie psicologiche o chirurgiche (si veda pag. 184), la scoperta dei farmaci neurolettici ha aperto la strada alle terapie farmacologiche. Seignot (1961) e Caprini e Melotti (1962) hanno pubblicato le prime osservazioni sull'efficacia del trattamento con aloperidolo. In seguito, sono stati usati molti altri farmaci neurolettici e, in particolare, la flufenazina (Goetz e coll. 1984) e la pimozide (Shapiro e Shapiro 1984). In un'alta percen-

tuale di pazienti (60-80%; Shapiro e Shapiro 1982b), la somministrazione di questi farmaci provoca la riduzione immediata dei tic ed effetti duraturi per tutto il periodo di trattamento. Questa terapia è, però, limitata da tre fattori: (1) l'esistenza di pazienti che non rispondono al trattamento; (2) la comparsa di effetti collaterali, quali sedazione, parkinsonismo, aumento ponderale, ginecomastia, discinesie tardive; (3) l'alterazione di un precedente equilibrio di vita, come ha magistralmente descritto Sacks (1985) a proposito del caso di *witty ticcy Ray*.

Cohen e coll. (1979a, 1980a) hanno osservato che la clonidina (un farmaco ad azione anti- α -adrenergica) riduce i tic gestuali e vocali nel 40% dei pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette e migliora le alterazioni comportamentali nel 50-70% di essi. Cohen e coll. (1981) hanno perciò suggerito che questo farmaco trovi un'indicazione specifica per controllare gli atteggiamenti compulsivi e l'irritabilità. D'altra parte, una recente osservazione di Goetz e coll. (1986b) ha posto in dubbio l'efficacia terapeutica della clonidina sui tic. La somministrazione di altri farmaci, quali ad esempio i sali di litio, ha dato finora risultati alquanto discutibili (Van Woert e coll. 1982).

IPERECPLESSIE

Sindrome sussultoria

I pazienti affetti da sindrome sussultoria possono condurre una vita perfettamente normale, poiché i disturbi si manifestano solo in seguito a stimoli capaci di evocare reazioni di soprassalto. La soglia di risposta presentata dai soggetti con iperecplessia è inferiore a quella degli altri individui, ma la vita normale è parca di stimoli adeguati ad indurre reazioni iperecplessiche. In questa sindrome sono sempre presenti vocalizzazioni. I segni tipici sono stati descritti da Beard (1878) in occasione del quarto congresso della società neurologica ameri-

Tab. 76 - Diagnosi differenziale tra le ipereclessie e la sindrome di Gilles de la Tourette.

Sintomo	Ipereclessie	Sindrome di Gilles de la Tourette
Reazione ipereclessica	+	-
Obbedienza compulsiva ¹	+	+
Ecoprassia ²	+	+
Ecolalia ³	+	+
Coprolalia	+	+
Tic spontanei	-	+

1 Esecuzione compulsiva di ordini su comando verbale.

2 Ripetizione compulsiva di movimenti osservati.

3 Ripetizione compulsiva di stimoli vocali.

cana. Egli ha osservato che il disturbo compare in età infantile, colpisce prevalentemente i soggetti di sesso maschile, ha carattere familiare e dura per tutta la vita. Il quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa di salti violenti in seguito a rumori improvvisi o a stimoli inattesi; questi fenomeni parossistici non si presentano mai spontaneamente e non si associano mai a perdita di coscienza. In alcuni pazienti è possibile osservare anche ecolalia, ecoprassia ed obbedienza compulsiva. Beard (1880b) ha descritto questi fenomeni in modo molto chiaro: "Ho trovato due sussultanti tra i dipendenti dell'albergo. Su uno di loro, un uomo di ventisette anni, ho eseguito i seguenti esperimenti. Mentre era seduto su di una sedia, con in mano un coltello con cui si accingeva a tagliare il tabacco, l'ho colpito sulla spalla e gli ho detto «lancialo!». Con la rapidità di un colpo di pistola, quest'uomo ha lanciato il coltello, ha centrato una stecca che gli era dirimpetto, e, contemporaneamente, ha ripetuto il comando «lancialo!» con l'aria di un ordine misto a paura. Poco dopo, mentre riempiva la sua pipa di tabacco, gli ho dato un colpetto sulla spalla e ho ripetuto «lancialo!». Ha immediatamente lanciato la pipa e il tabacco, che sono finiti sull'erba diversi metri più avanti, e, con la stessa esplosiva immediatezza mostrata in precedenza, ha ripetuto, urlando, il mio comando".

Ancora con le parole di Beard (1878): "[Il

paziente] era in piedi in prossimità di un altro impiegato dell'albergo; al mio ordine «colpisci!» egli lo ha immediatamente colpito con un violento pugno sulla guancia. Allora, l'ho condotto nella mia stanza, un posto tranquillo in cui eseguire altri esperimenti. [...] Senza preavviso l'ho colpito sulla spalla o sul dorso, oppure gli ho dato un calcetto: ogni volta che riceveva uno di questi colpi scrollava bruscamente una sola o entrambe le spalle, oppure muoveva le braccia, talora associando un grido. Sapeva che io lo stavo studiando e che i colpi provenivano da me; ciononostante non poteva evitare di compiere un saltello o di eseguire un movimento, come nelle reazioni di soprassalto. [...] Ho sperimentato con lui il fenomeno della ripetizione del linguaggio. Se gl'imparavo un comando con voce brusca e decisa lo ripeteva, così come lo aveva udito, nello stesso istante in cui lo eseguiva. [...] L'uso di lingue diverse non faceva differenza. L'ho cimentato con il primo verso dell'Iliade di Omero e con il primo verso dell'Eneide di Virgilio. Nonostante si trattasse di due lingue che egli, naturalmente, non conosceva, il suono veniva ripetuto immediatamente con un grido. [...] Era però necessario che lo stimolo fosse di breve durata e che fosse pronunciato seccamente: dovevo pronunciare al massimo una o due parole; certamente un verso intero o anche metà verso costituivano uno stimolo non appropriato. La maggior parte di questi soggetti è estremamente sensibile al solletico".

Molte altre descrizioni hanno dimostrato che questa sindrome è ubiquitaria, ha carattere familiare e corrisponde a quadri clinici descritti in molti paesi con denominazioni dialettali, come già riferito (Hammond 1884; Thorne 1944; Yap 1952; Stevens 1965; Rabinovitch 1965; Kunkle 1965, 1967; Simons 1980). I reperti di laboratorio sono del tutto normali; l'elettroencefalogramma non mostra alterazioni neppure quando si evocano la reazione di soprassalto, l'analisi del liquor è nella norma (Stevens 1965). La somministrazione di farmaci anticonvulsivi, neurolettici, o sedativi non modifica il quadro. Basandosi semplicemente su inserzioni in quotidiani locali, Simons (1980) è riuscito a rintracciare 12 persone dotate di reazioni di soprassalto particolarmente vivaci; oltre alla reazione di soprassalto, in questi pazienti è stato possibile osservare anche sintomi accessori, quali l'emissione di grida acute, di bestemmie, la coprolalia, il lancio di oggetti, l'assunzione di posture da lottatore.

Malattia da soprassalto

La malattia da soprassalto è stata descritta per la prima volta da Kirstein e Silfverskiöld (1958) come una forma comiziale: si trattava di due sorelle, del loro padre, e della figlia di una di loro, che andavano incontro a cadute improvvise e violente in seguito ad affaticamento, a paura od a sorpresa. Tre di questi pazienti soffrivano anche di mioclono notturno. In seguito, Kok e Bruyn (1962) hanno attirato l'attenzione su di una malattia ereditaria che aveva colpito 29 soggetti in sei generazioni, nell'ambito di una famiglia tedesco-olandese di 127 membri. Questa famiglia è stata poi descritta in dettaglio da Suhren e coll. (1966). Gli individui malati possiedono una reazione di soprassalto spiccatamente vivace, che viene scatenata da stimoli visivi, acustici o propriocettivi normalmente ben tollerati dagli individui normali. Secondo questi autori, la malattia può manifestarsi in forma lieve o completa.

La **forma lieve** consiste essenzialmente in una reazione di soprassalto particolarmente accentuata. Nella **forma grave**, appena i pazienti sono sottoposti alla reazione di soprassalto presentano una rigidità muscolare diffusa e di breve durata, associata alla perdita del controllo posturale volontario, cosicché essi cadono a terra come statue, con le braccia estese al loro fianco, senza avere la possibilità di compiere gesti protettivi. Appena a terra, il tono muscolare e il controllo motorio volontario tornano normali senza che vi sia mai stata perdita di coscienza. Kirstein e Silfverskiöld (1958), in realtà, hanno descritto una breve perdita di coscienza in associazione con la caduta; tuttavia, è probabile che questo sintomo fosse legato al trauma cranico. Si verifica occasionalmente incontinenza urinaria, che è forse in relazione all'incremento della pressione addominale che si associa alla rigidità in estensione. Nella forma grave è anche possibile osservare la presenza di una rigidità diffusa di natura transitoria che compare in età infantile quando i bambini vengono accuditi. Si tratta di un aumento riflesso del tono flessore, che non è mai presente durante il sonno, e si riduce gradualmente dopo il primo anno di vita, quando aumenta l'attività motoria volontaria. In questa fase è in genere presente, in modo particolarmente caratteristico, una sindrome mioclonica dell'addormentamento che dura pochi mesi. Questa consiste in scatti mioclonici dei quattro arti, dotati di tale forza da sollevare il bambino dal letto anche di diversi centimetri; i movimenti cessano man mano che il sonno diventa profondo.

La forma neonatale di questa malattia corrisponde alla sindrome descritta da Klein e coll. (1972) come una variante congenita ed ereditaria della sindrome dell'uomo rigido (si veda pag. 292). Si tratta di bambini in cui la rigidità muscolare compare poche ore dopo la nascita, che non riescono a muoversi carponi, ma si spostano con le braccia rimanendo in posizione seduta, e tardano a camminare. Sono anche presenti rigidità, un'aumentata consistenza dei muscoli del cingolo scapolare ed una ca-

ratteristica espressione triste del volto. Lingam e coll. (1981) hanno osservato che la sindrome del bambino rigido corrisponde in realtà all'espressione infantile della malattia da soprassalto. In questi bambini c'è un'elevata incidenza di ernie ombelicali e di altri distretti (verosimilmente in rapporto all'incremento della pressione addominale), e può comparire apnea in seguito a spasmi dei muscoli respiratori (in un paziente di Kurczynski 1983, questo fenomeno è stato fatale).

Le forme lieve e grave della malattia coesistono nella stessa famiglia (Suhren e coll. 1966; Andermann e coll. 1980); tuttavia, nonostante i genitori con forma lieve possano avere figli con la forma grave, e viceversa, i fratelli sono in genere colpiti tutti dalla stessa forma clinica. Sulla base di queste considerazioni, Suhren e coll. (1966) hanno ipotizzato che le due forme rappresentino espressioni fenotipiche diverse dello stesso gene autosomico dominante. La malattia può comparire anche in modo sporadico, come indicato da uno studio condotto da Gastaut e Villeneuve (1967) su 12 pazienti.

Epilessia da soprassalto

Alajouanine e Gastaut (1955) hanno descritto due tipi di crisi epilettiche scatenate dalla reazione da soprassalto in pazienti con emiparesi o tetraparesi dovuta ad encefalopatia infantile. (1) La sincinesia da soprassalto, è caratterizzata da contrazioni toniche della durata di 5-10 s, che compaiono nel lato colpito, in assenza di altri segni clinici o elettroencefalografici di attività epilettica. (2) L'epilessia da soprassalto, in cui vi sono, invece segni clinici o elettroencefalografici indicativi di attività comiziale. La demarcazione tra le due sindromi è alquanto artificiale, come osservato da Bancaud e coll. (1967, 1975).

In seguito Gastaut e Villeneuve (1967) e Oh-tahara e coll. (1971) hanno descritto le manifestazioni epilettiche indotte dalla reazione di

soprassalto in alcuni pazienti colpiti da epilessia generalizzata. L'epilessia da soprassalto è stata poi descritta in associazione con la sindrome di Sturge-Weber (Nakamura e coll. 1975) e con la sindrome di Down (Giménez-Roldán e Martin 1980). È nozione comune che la reazione di soprassalto possa scatenare crisi comiziali nei pazienti con epilessia parziale. Gastaut e Tassinari (1966), Gastaut e Villeneuve (1967) e Giménez-Roldán e Martin (1979) hanno osservato che la reazione di soprassalto può provocare anche scariche punta-onda generalizzate, accompagnate da movimenti clonici massivi, in pazienti con encefalopatie diffuse. In sintesi, perciò, la reazione di soprassalto rappresenta un fattore attivante l'attività comiziale in talune forme epilettiche associate ad encefalopatie. Questi pazienti non presentano necessariamente una reazione di soprassalto clinicamente accentuata.

ALTRE FORME MORBOSE

Malattia di Hallervorden-Spatz

Hallervorden e Spatz (1922) hanno descritto dodici bambini appartenenti ad una stessa famiglia, che hanno presentato una malattia non descritta prima di allora. I sintomi erano comparsi tra i 7 e i 9 anni di età con disturbi dell'andatura causati da anomalie posturali dei piedi e da rigidità degli arti inferiori, a cui seguiva la comparsa di disartria e di deterioramento intellettuale. Una bambina presentava anche movimenti coreoatetotici, difficoltà di deglutizione ed ipertonìa muscolare assiale e degli arti. In due pazienti è stata anche osservata un'atrofia muscolare distale, in uno vi erano segni piramidali. Due sorelle gemelle presentavano una pigmentazione cutanea grigio bruna. Tutti i pazienti sono morti ad un'età compresa tra 16 e 27 anni. Lo studio neuropatologico di due casi ha rivelato la presenza di un'abbondante colorazione color ruggine del globo pallido e della parte reticolata della sostanza nera, visibili anche a livello macroscopico. La colorazione era dovuta ad un accu-

mulo patologico di ferro, che può essere dimostrato nelle stesse regioni con metodiche istochimiche. L'esame istologico ha rivelato la presenza di altre anomalie peculiari: l'accumulo di pigmenti granulari nei neuroni, negli astrociti iperplasmici, nelle cellule microgliali o nel parenchima extracellulare; la presenza di concrezioni extracellulari a forma di mora, che si colorano intensamente con l'ematossilina e costituiscono il cosiddetto pseudocalcio (Hallervorden e Spatz 1922; Hallervorden 1924). Gli autori hanno ritenuto che questi reperti indicino la presenza di un accumulo patologico di prodotti metabolici normali.

Hallervorden e Spatz (1922) hanno anche osservato le peculiari alterazioni che sarebbero state successivamente denominate corpi sferoidi. Con le colorazioni per gli assoni questi hanno l'aspetto di strutture tondeggianti di dimensioni variabili, spesso maggiori di quelle dei pericari. I corpi sferoidi hanno generalmente un aspetto omogeneo, ma in alcuni casi sono costituiti da un nucleo compatto circondato da un anello poroso e in altri somigliano ad un favo ripieno di granuli di pigmento. Gli autori hanno ritenuto che queste formazioni costituiscano rigonfiamenti assonici destinati ad essere riassorbiti e sostituiti da cellule gliali. Nonostante Hallervorden e Spatz (1922) non abbiano osservato una grave demielinizzazione del globo pallido, essi hanno sottolineato la somiglianza del quadro neuropatologico di questa malattia con lo stato dismielinico descritto da Vogt e Vogt (1920; si veda pag. 152) e con i casi anatomoclinici descritti da Fischer (1911) e da Rothmann (1915).

Dopo la descrizione di Hallervorden e Spatz (1922) questa forma morbosa è stata accettata unanimemente come un'entità nosografica autonoma. Pertanto, negli anni successivi, sono stati descritti numerosi altri casi della malattia di Hallervorden-Spatz caratterizzati da reperti clinici e neuropatologici simili a quelli osservati nella descrizione originale. In seguito, Seitelberger (1952) ha osservato che la presenza di corpi sferoidi nella malattia di Hal-

lervorden-Spatz è l'espressione di un'alterazione del metabolismo proteico. Negli anni successivi, lo stesso autore ha definito il quadro neuropatologico della distrofia neuroassonica, ha affermato che questa costituisce il reperto patognomonico della malattia di Hallervorden-Spatz (Seitelberger 1957) ed ha descritto una forma adolescenziale della stessa malattia (Seitelberger e Gross 1957). Le ricerche successive, basate su di un'ampia casistica di reperti neuropatologici, hanno poi consentito a Seitelberger (1966) di osservare che la distrofia neuroassonica rappresenta una lesione neuropatologica elementare dovuta all'alterazione dei meccanismi di trasporto assonico retrogrado; questa lesione colpisce preferenzialmente i gangli motori e rappresenta il reperto neuropatologico caratteristico di più di una forma morbosa. La distrofia neuroassonica è caratterizzata dalla comparsa di particolari rigonfiamenti assonici, che contengono diversi tipi di materiale strutturato. I rigonfiamenti compaiono inizialmente nei terminali e procedono poi molto lentamente in direzione retrograda lungo l'assone, in direzione del pericario, senza raggiungere mai la porzione prossimale dell'assone. I rigonfiamenti di dimensioni maggiori costituiscono gli sferoidi assonici, che ad un certo punto perdono di continuità con l'assone e vanno incontro a degenerazione. La distrofia colpisce anche i dendriti, che presentano rigonfiamenti e corpi sferoidi. Seitelberger e Jellinger (1977) hanno confermato la specificità di questo quadro neuropatologico, poiché hanno dimostrato che i rigonfiamenti della distrofia neuroassonica hanno caratteristiche morfologiche diverse da quelle dei rigonfiamenti assonici reattivi, rigenerativi e degenerativi.

Le ricerche di Seitelberger hanno gettato nuova luce su questa forma morbosa, definita inizialmente come una sindrome anatomoclinica caratterizzata da un abnorme accumulo di ferro in alcuni gangli motori e poi come una patologia distrofica del neuropilo. Dooling e coll. (1974) hanno cercato di chiarire il rapporto tra la sintomatologia ed il quadro neu-

Tab. 77 - Forme morbose caratterizzate da distrofia neuroassonica.**Forme idiopatiche**

Malattia di Hallervorden Spatz
Distrofia neuroassonica infantile (malattia di Seitelberger)
Distrofia neuroassonica tardo-infantile e giovanile
Leucodistrofia neuroassonica

Forme secondarie

Encefalopatia alcolica
Morbo di Parkinson
Morbo di Wilson
Mucoviscidosi
Atresia biliare congenita
Alterazioni congenite del metabolismo
 Malattia di Tay-Sachs
 Malattia dei capelli nodosi (di Menkes)
 Glicogenosi V
 Distrofia spongiosa

ropatologico, poiché hanno distinto quattro forme nosografiche: Ia, casi tipici, con incidenza familiare; Ib, casi tipici, privi di incidenza familiare; II, casi tipici, senza lesioni nella sostanza nera; III, casi clinicamente atipici, con reperto neuropatologico tipico. Secondo Dooling e coll. (1974), le caratteristiche cliniche della malattia sono caratterizzate da: (1) movimenti involontari generalmente di tipo coreoatetotico o tremorigeno, con comparsa tardiva di distonia, con rigidità e talora anche segni piramidali; (2) deterioramento intellettuale con comparsa di demenza; (3) esordio in età infantile o adolescenziale ed evoluzione lenta, ma inevitabilmente progressiva, che porta a morte in media dopo 15 anni di decorso; (4) trasmissione ereditaria, generalmente di tipo autosomico recessivo. Sono stati descritti anche casi tipici caratterizzati da peculiarità di decorso clinico o dell'età di esordio. Jellinger e Neumayer (1972), ad esempio, hanno descritto un caso clinico esordito a 55 anni con una sintomatologia di tipo parkinsoniano e deceduto a 68 anni.

Non esistono esami strumentali che possano aiutare a porre diagnosi di malattia di Hallervorden-Spatz durante la vita. Lo studio con risonanza magnetica nucleare può consentire di rivelare alterazioni di segnale dovute al-

l'accumulo di ferro nei gangli motori (Littrup e Gebarski 1985; Sethi e coll. 1987). La diagnosi si basa comunque sulla disponibilità del reperto autoptico del paziente o di un suo parente colpito dalla malattia. La malattia di Hallervorden-Spatz deve essere distinta dalle altre forme cliniche in cui la distrofia neuroassonica deriva da alterazioni trofiche e metaboliche dei neuroni (tabella 77).

Degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana

Si tratta di una malattia degenerativa alquanto rara, descritta per la prima volta da Titeca e van Bogaert (1946), che è caratterizzata dalla degenerazione contemporanea dei fasci dentatorubrale e pallidosubtalamico (o pallidoluysiano). Titeca e van Bogaert (1946), Smith e coll. (1958), Verhaart (1958) e Neumann (1959) hanno complessivamente descritto cinque casi, caratterizzati dalla coesistenza di atassia e di movimenti coreoatetotici o ballici e da una notevole variabilità di decorso clinico. Le caratteristiche anatomocliniche di queste e di altre osservazioni sono state analizzate da Smith (1975), il quale ha osservato che non è possibile delineare un quadro clinico paradigmatico. I sintomi esordiscono in genere tra i venti e i trent'anni (ma possono

comparire anche più tardivamente, nella mezza età, come nel caso di Smith e coll. 1958, oppure oltre) e sono caratterizzati da: (1) movimenti coreici, che talora nelle fasi iniziali interessano il distretto orofacciale e colpiscono comunque sempre gli arti fino ad assumere una notevole intensità (movimenti ballici); (2) distonia con distribuzione generalmente assiale; (3) segni cerebellari, caratterizzati prevalentemente da atassia. L'insieme di questi segni provoca spesso la comparsa di alterazioni precoci dell'andatura, che diviene bizzarra e complessa. Generalmente non compaiono mioclonie, crisi epilettiche o deterioramento intellettivo. Il quadro clinico è progressivo e conduce alla invalidità motoria totale.

Il quadro neuropatologico è caratterizzato dall'assenza di alterazioni a carico della corteccia cerebrale, del centro semiovale, del talamo e del neostriato. Nel globo pallido, invece, che ha un aspetto evidentemente raggrinzito, è presente una grave perdita cellulare associata a gliosi, che colpisce in particolare la parte laterale. Vi è un'atrofia delle fibre efferenti del globo pallido ed una perdita cellulare con gliosi nel nucleo subtalamico. Nel tronco encefalico le lesioni sono localizzate prevalentemente nel tegmento mesencefalico, ma risparmiano la sostanza nera. Anche il peduncolo cerebrale (che contiene il fascio corticospinale) non mostra alterazioni di rilievo. È possibile osservare, invece, un'evidente gliosi del nucleo rosso e l'atrofia dei peduncoli cerebellari superiori. Nel cervelletto, i nuclei dentato e fastigiale mostrano una evidente degenerazione delle cellule nervose e una gliosi reattiva.

A partire dagli anni Settanta, in Giappone sono stati segnalati, in numero crescente, nuovi casi di degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana. La revisione critica della sintomatologia di questi pazienti ha indotto Iizuka e coll. (1984) a distinguere tre forme cliniche.

La **forma atassico-coreoatetotica** include, tra gli altri, il caso di Titeca e van Bogaert

(1946), il caso di Smith e coll. (1958), il caso di Verhaart (1958) e i due casi di Neumann (1959). La sintomatologia esordisce con segni cerebellari, in genere con una atassia di rilievo, a cui segue l'insorgenza di una sintomatologia coreoatetotica, che costituisce il quadro clinico dominante. Non compaiono mai disturbi mentali né miocloni. Secondo Iizuka e coll. (1984) sono sempre presenti alterazioni della motilità oculare estrinseca, quali opsoclono, rallentamento dei movimenti oculari o ni-stagmo.

La **forma pseudo-Huntington** è caratterizzata da una insorgenza precoce della sintomatologia coreica, dopo un breve periodo caratterizzato da sintomi cerebellari, a cui si accompagnano alterazioni psichiche di notevole rilievo. Queste sono caratterizzate da un disturbo di personalità, dalla comparsa di idee deliranti, da negativismo e, infine, da demenza. Si tratta di una forma ereditaria con trasmissione a carattere dominante, che è stata finora osservata soltanto in Giappone (Sakamoto e coll. 1971; Kobayashi e coll. 1975; Matsu-shita e coll. 1977). L'associazione di movimenti coreici, demenza ed ereditarietà spiega la facilità con cui questa forma clinica possa essere scambiata per la malattia di Huntington (Sakamoto e coll. 1971); il reperto neuropatologico, però, non lascia adito a dubbi.

La **forma mioclonica** si presenta come un'epilessia mioclonica, ma ha un quadro neuropatologico identico a quello delle altre forme di degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana (Naito e Oyanagi 1982; Pfeiffer e McComb 1985; Suzuki e coll. 1985). Sono tutte forme ereditarie di tipo autosomico dominante. Clinicamente presentano mioclonie, crisi comiziali, demenza, disartria e atassia.

Nonostante la semeiologia sia alquanto diversa, le tre forme cliniche sono sempre caratterizzate dalla degenerazione combinata dei fasci efferenti dal nucleo dentato e dal globo pallido. Nella forma atassico-coreoatetotica e, in misura minore, nella forma mioclonica si associano vistose lesioni del tegmento ponti-

no e mesencefalico, con degenerazione del collicolo superiore, del grigio centrale e della sostanza reticolare. Le alterazioni tegmentali non sono presenti, invece nella forma pseudo-Huntington. In aggiunta, nelle diverse forme cliniche è possibile osservare anche reperti anatomici in comune con l'atassia di Friedreich (degenerazione dei fasci spinocerebellari e dei cordoni posteriori), che fanno pensare all'esistenza di forme di passaggio con questa entità morbosa.

Degenerazioni pallido-luysio-nigriche

Hunt (1917) ha descritto quattro casi di parkinsonismo giovanile, di uno dei quali ha anche studiato il reperto neuropatologico. La sintomatologia era caratterizzata da tremore a riposo e da rigidità, comparsi all'età di 15 anni e progrediti gradualmente. Il quadro istologico era caratterizzato dalla degenerazione dei neuroni di grandi dimensioni localizzati nel globo pallido e nel putamen e dall'atrofia dell'ansa lenticolare e del fascio pallidosubtalamico. Hunt (1917) ha ritenuto che questa malattia del globo pallido senza interessamento della sostanza nera rappresentasse una "atrofia primaria dei sistemi efferenti del globo pallido". Nel capitolo precedente è stato già riferito come queste osservazioni abbiano contribuito ad avvalorare la "teoria pallidale" sulla patogenesi del morbo di Parkinson (pag. 205); oggi è chiaro che i pazienti osservati da Hunt (1917) non fossero affetti da morbo di Parkinson. Alcuni anni dopo, van Bogaert (1930) ha osservato una giovane in cui all'età di 7 anni erano comparsi tremore, distonia e coreoatetosi; il quadro neuropatologico ha rivelato una grave degenerazione del corpo striato, con perdita dei neuroni di grandi dimensioni contenuti nel neostriato e nel globo pallido, un interessamento più lieve del nucleo subtalamico e della sostanza nera, l'atrofia dell'ansa lenticolare e dei fasci striopallidale, strio-nigrico e pallidoluysiano. Negli anni successivi, lo stesso autore ha descritto altri casi anatomoclinici caratterizzati da lesioni atrofici iso-

late del globo pallido e da quadri clinici diversi (De Vos e van Bogaert 1934; Bouché e van Bogaert 1935; van Bogaert e Scherer 1936; van Bogaert 1941). In seguito, in una revisione dei casi di atrofia pallidale e pallidoluysiana, van Bogaert (1946) ha distinto i quadri da lui osservati da quelli descritti da Hunt. L'eponimo "malattia di van Bogaert" è stato da allora usato per descrivere queste forme anatomocliniche. Questi ed altri casi descritti da van Bogaert e da altri autori sono stati poi rivalutati da Jellinger (1968, 1986b).

Si tratta di forme degenerative molto rare a carattere ereditario, che sono generalmente trasmesse con modalità autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla dimostrazione neuropatologica delle lesioni tipiche e sulla presenza di familiarità. Il quadro clinico non è caratteristico, poiché presenta una combinazione di diversi segni motori che esordiscono alla fine della prima o all'inizio della seconda decade di vita, ma possono anche comparire più tardi. Sono generalmente presenti rigidità progressiva ed alterazioni posturali in associazione con coreoatetosi e tremore. I segni piramidali ed il deterioramento mentale sono, invece, incostanti. La comparsa di ballismo riflette l'interessamento del nucleo subtalamico. Sono in genere presenti alterazioni posturali, che si instaurano gradualmente e sono caratterizzate da una contrattura in flessione o in semiflessione degli arti.

Lo studio neuropatologico mostra la presenza di una degenerazione sistemica bilaterale del globo pallido, del nucleo subtalamico e dei loro fasci di proiezione. Il quadro istologico mostra una progressiva perdita di cellule nervose e di fibre e la presenza di una gliosi riparativa. L'entità delle lesioni è molto variabile per intensità ed estensione. Accanto alle forme di degenerazione pallidale e pallidoluysiana isolate è possibile osservare anche forme associate a lesione di altri gangli motori, a degenerazione spinocerebellare oppure a lesione dei motoneuroni (Jellinger 1986b).

Emispasmo facciale

L'emispasmo facciale è stato descritto per la prima volta come entità nosografica da Gowers (1886). Più recentemente, Ehni e Woltman (1945) hanno raccolto una casistica molto ampia. Compare in genere nella mezza età. È caratterizzato da contratture cloniche dei muscoli innervati dal nervo facciale. Gli spasmi clonici si ripetono in modo irregolare e possono fondersi in contratture toniche prolungate, che possono durare anche diversi minuti. Frequentemente è possibile osservare movimenti sincinetici dei muscoli innervati da più branche del settimo nervo, generalmente lo zigomatico ed il mandibolare. Gli spasmi sono spontanei, ma possono essere attivati dall'attività volontaria, ad esempio l'ammiccare o il sorridere. Il quadro clinico interessa soltanto i distretti innervati dal settimo nervo; i sintomi possono attenuarsi spontaneamente, il che accade di rado ed ha generalmente carattere transitorio. L'emispasmo facciale esordisce tipicamente con contrazioni ripetitive dei muscoli orbicolari dell'occhio. Il disturbo si accentua progressivamente per intensità e frequenza ed interessa gradualmente la maggior parte degli altri muscoli innervati dal nervo facciale, ivi compresi il muscolo frontale ed il platisma. La sintomatologia è quasi sempre unilaterale. Gli spasmi consistono generalmente in contrazioni cloniche ed irregolari, che si susseguono con carattere parossistico e durano generalmente alcuni secondi, ma talora possono prolungarsi per molti minuti o anche per ore. Molti pazienti riferiscono la presenza degli spasmi anche durante la notte, il che rende loro difficile dormire.

L'emispasmo facciale è caratterizzato da tre principali aspetti neurofisiologici. In primo luogo, gli spasmi clonici sono caratterizzati da scariche di unità motorie normali con attività ripetitiva ad alta frequenza (fino a 400 Hz) o con un aspetto di interferenza (Hjorth e Willison 1973). Le scariche di attività muscolare

durano generalmente non meno di 20 ms e, se si ripetono, possono fondersi in spasmi tonici prolungati. In secondo luogo, la stimolazione di una branca del nervo facciale provoca la comparsa di attività nei muscoli innervati dalle altre branche, forse per trasmissione efaptica (Nielsen 1984). Infine, le risposte provocate dalla stimolazione del nervo facciale sono spesso seguite da scariche postume presumibilmente dovute ad autoeccitazione (Nielsen 1984).

L'emispasmo facciale può derivare da lesioni compressive esterne al nervo (ad esempio, aneurismi, malformazioni arteriovenose o neoplasie), che frequentemente sono situate nell'angolo pontocerebellare. L'emispasmo post-paralitico rappresenta una sequela della paralisi periferica del facciale e colpisce, anche a distanza di tempo, dopo la guarigione dell'episodio paralitico. Lo spasmo criptogenetico è probabilmente prodotto, nella maggior parte dei casi, da lesioni difficili da evidenziare, ad esempio compressioni causate da vasi sanguigni aberranti. Sono stati proposti due possibili meccanismi patogenetici dell'emispasmo facciale. Il primo implica l'esistenza di una irreccitabilità del nucleo del nervo facciale (Ferguson 1978); il secondo meccanismo, che implica l'esistenza di una trasmissione efaptica tra gli assoni (Woltman e coll. 1951), riscuote oggi maggior credito (Nielsen 1984; Nielsen e coll. 1984).

La terapia farmacologica non produce in genere risultati soddisfacenti. Il trattamento con carbamazepina può dare qualche beneficio, ma non è risolutivo. Il trattamento con tossina botulinica produce un'attenuazione della sintomatologia, che non ha carattere duraturo (Tolosa e coll. 1988b). Nei casi in cui si dimostri la presenza di una lesione compressiva è indicato il trattamento chirurgico per decomprimere il nervo. Alcuni autori hanno suggerito l'opportunità di trattare con decompressione anche le forme criptogenetiche (Janetta e coll. 1977).