

*Appunti dottor Pasquale Longobardi*

**Seminario “Nuove prospettive nel trattamento dei Disturbi del Controllo Motorio di tipo distonico nei bambini”. Roma, 10 aprile 2014**

**Aannarita Bentivoglio “Distonie primarie: semiologia e inquadramento clinico”**

La **Paralisi Cerebrale** è di due tipi:

A. piramidale (spastica):

- quadriplegia (tutti i quattro arti);
- emiplegia (un lato del corpo);
- diplegia (arti inferiori peggiori degli arti superiori);
- paraplegia (solo gli arti inferiori); monoplegia (un solo arto).

B. extrapiramidale divise in:

- atassiche causate da danno al cervelletto, caratterizzata da tremore e andatura da ubriaco.
- discinetiche:
  - ✓ atetosi: scrittura lenta a forme di verme
  - ✓ corea: movimenti veloci, convulsi
  - ✓ coreoatetosi: forma mista
  - ✓ ipotonia: tono muscolare flaccido, scarso movimento

Il **tremore** - a secondo della frequenza (in Hertz), dell'effetto sulla postura e sul movimento - è distinto in: fisiologico, essenziale, **distonico**, parkinsoniano, posturale, neuropatico, cerebellare.

La **distonia** è un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari prolungati o intermittenti che provocano movimenti del tutto involontari. La persona affetta da tale disturbo assume posizioni innaturali e le mantiene per tempi prolungati, oppure riesce a modificarle molto lentamente. I movimenti possono essere dolorosi e alcuni individui affetti da distonia possono avere tremore o altre funzioni neurologiche.

Per la diagnosi clinica sono presenti due caratteristiche molto specifiche: direzionalità del movimento e co-contrazione dei muscoli antagonisti.

Ci sono diverse forme di distonia che possono interessare solo un muscolo, gruppi di muscoli o muscoli in tutto il corpo. Il movimento parte da un determinato gruppi di muscoli e poi si estende ai muscoli contigui.

Alcune forme di distonia sono genetiche ma la causa della maggior parte dei casi non è noto.

Le principali **cause perinatali** di distonia sono: trauma alla nascita; asfissia perinatale (<10%); bambini prematuri (ritardo di crescita intrauterino) con emorragia intracerebrale, leucomalacia periventricolare.

Le principali **cause post natali** di distomia sono: infezioni (meningite, encefalite); trauma (trauma cranico, ematoma subdurale); tossica (kernicterus); cerebrovascolare (trombosi dei vasi cerebrali); endocrina e metabolica (ipotiroidismo, ipoglicemia, ipocalcemia, squilibrio elettrolitico).

La classificazione della distonia prevede la sottodivisione nei seguenti quattro gruppi (Fahn e coll., 1997).

1. **Distonia primaria**: il fenotipo (manifestazione clinica) consiste nella presenza esclusiva di distonia ( $\pm$  tremore). Questo gruppo è sinonimo di distonia primaria di torsione (DPT).
2. **Sindromi distoniche plus**: la distonia è associata ad altri segni neurologici aggiuntivi. Tra queste sindromi sono comprese la distonia responsiva alla DOPA (DRD, malattia di Segawa) e la distonia mioclonica.
3. **Distonie secondarie**: risultanti da fattori ambientali (ad esempio farmaci, ictus, paralisi cerebrali, tumori) – *vedi successiva sintesi intervento su tale argomento*
4. **Malattie erodegenerative**: le quali si presentano come sindromi distoniche plus con sottostante neurodegenerazione (ad esempio malattia di Wilson, malattia di Huntington, distonia legata al cromosoma X o malattia di Lubag).

### ***Quali sono i sintomi?***

La distonia può colpire diverse parti del corpo e i sintomi sono diversi a seconda della forma di distonia. I primi sintomi possono includere un crampo piedi, la tendenza a trascinare il piede sporadicamente o dopo il camminare per una certa distanza, il peggioramento della scrittura dopo aver disegnato diverse linee. In altri casi il collo può girare o tirare involontariamente, soprattutto quando la persona è stanca o sotto stress. A volte le palpebre di entrambi gli occhi ammiccano velocemente e in maniera incontrollata; altre volte ci sono spasmi che determinano la chiusura degli occhi. I sintomi possono includere anche tremore o le difficoltà di controllo della lingua. In alcuni casi la distonia può manifestarsi con uno specifico movimento alterato, lasciando gli altri movimenti possibili senza impedimenti. Ad esempio, un musicista può avere distonia quando utilizza la mano per suonare uno strumento ma non quando utilizza la stessa mano per digitare la tastiera del computer. I sintomi iniziali possono essere molto lievi e possono essere evidenti solo dopo uno sforzo prolungato, stress o affaticamento. Con il passare del tempo, i sintomi possono diventare più evidenti o diffusi. A volte, tuttavia, vi è poca o nessuna progressione. La distonia in genere non è associata ad alterazioni dell'apprendimento e del ragionamento mentale ma può esserci depressione e ansia.

### ***A. Capuano “Distonie secondarie: quadri clinico-radiologici ed approcci terapeutici”***

I sintomi distonici sono presenti in un gran numero di forme morbose con eziologia diversa, definite *forme sintomatiche* o *secondarie*.

Le forme distoniche sintomatiche possono essere classificate in diversi gruppi:

1. La distonia sintomatica di malattie neurologiche a carattere ereditario;
2. La distonia secondaria a fattori ambientali;
3. La distonia associata al parkinsonismo;
4. La distonia psicogena.

L'elenco delle condizioni cliniche associate alle manifestazioni dei sintomi distonici è continuamente arricchito da nuove forme. La distonia può presentarsi in corso di:

- malattie degenerative neurologiche (*quali la necrosi bilaterale dei gangli nervosi, morbo di Wilson, malattia di Huntington, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, malattia di Parkinson, malattia di Steele-Richardson-Olszewski, degenerazione corticobasale, tutte le forme di atrofia multisistemica, degenerazione pallido-lusio-nigrica, malattia di Joseph, atassia teleangectasia, sindrome di Rett, malattia da inclusioni intraneurali, necrosi striatale bilaterale infantile e calcificazioni familiari dei gangli motori*),
- malattie metaboliche da alterato metabolismo proteico (*acidemia glutarica, aciduria metilmalonica, omocistinuria, malattia di Hurler e tirosinasi*), lipidico (*leucodistrofia metacromatica, lipofuscinosi ceroidi, lipidosi distonica giovanile, gangliosidosi GM1 e GM2*), da altre alterazioni metaboliche (*sindrome di Leigh, malattia di Leber, altre encefalopatie mitocondriali, sindrome di Lesch-Nyhan, carenza di triosofosfoisomerasi e carenza di vitamina E*) o da presunte anomalie metaboliche (*neuroacantocitosi, malattia di Hallervorden-Spatz, morbo di Fahr, malattia da inclusioni intranucleari nei neuroni, lipidosi distonica, lipofuscinosi ceroidi*).
- cause specifiche di tipo non degenerativo (fattori ambientali);
- danno cerebrale perinatale (ipossia, anossia, ittero nucleare),
- encefaliti e lesioni postinfettive (*encefaliti virali, encefalite letargica, tubercolosi, sindrome di Reye, leucoencefalopatia sclerosante subacuta, malattia di Jakob-Creutzfeldt, sindrome da immunodeficienza acquisita, tubercolosi, sifilide, torcicollo infettivo acuto*), encefaliti parainfettive del tronco encefalico,
- traumi cranici, traumi periferici, dislocazione atlanto-epistrofica (sublussazione, plagiocefalia),
- da reazioni acute a farmaci (*neurolettici, levodopa, ergotaminici, anticonvulsivi*) e da sostanze tossiche (*intossicazione da manganese, ossido di carbonio, disolfuro di carbonio, metanolo*).
- ischemie cerebrali focali,
- tumori cerebrali,
- malformazioni artero-venose,
- mielinosi pontina centrale,
- sclerosi multipla
- esiti di talamotomia.

Il relatore ha presentato casi clinici relativi alle seguenti patologie: PKAN (accumulo di ferro nei nuclei della base); NBIA1 (forme con accumulo di ferro che coinvolgono i nuclei della base e altre strutture cerebrali); FAHN (interessamento del pallido, cervelletto); Necrosi striatale bilaterale (emidistonia sinistra, linguaggio spastico, salivazione, difficoltà a deglutire); malattia di Leigh e altri difetti mitocondriali (PDH); malattia di Wilson. Una distonia emergente è quella causata da accumulo di manganese per intossicazione o alterazione delle proteine che lo trasportano.

Nella **malattia di Wilson** c'è una mutazione autosomica recessiva nel gene ATP7B. E' alterato il trasporto del rame che si accumula nel fegato e nel cervello, causando danno tossico. Il danno può essere focale, segmentale, multifocale, generalizzato con molti quadri che variano tra lievi e debilitanti e con una progressione dalla forma focale a quella generalizzata. In generale vi è: alterazione facciale con riso sardonico; disfonia, disartria e disfagia; contrazione delle palpebre (blefarospasmo), distonia cervicale (torticollite) e crampo dello scrittore. Alla RMN cerebrale vi è anomalia nel putamen. Vi sono portatori sani (senza danno evidente). La terapia prevede in fase acuta: penicillamina, trientene, TTMS. La terapia cronica si basa sulla somministrazione di zinco, dieta povera di rame, trapianto del fegato.

**Diagnosi differenziale:** tra le forme che simulano la distonia vi sono malattie psichiatriche (sindrome di Munchausen, simulazione, isteria); malattie ortopediche (torcicollo da sublussazione atlanto-epistrofeica, torcicollo da agenesia, lassità o lesione dei legamenti, ernia del disco a livello cervicale, torcicollo da patologia ossea); anomalie congenite (torcicollo miogeno congenito, torcicollo posturale congenito, malformazioni di Klipper-Feil o Arnold-Chiari) o malattie oftalmologiche (torcicollo da paralisi dei muscoli oculomotori estrinseci, da strabismo, nistagmo congenito).

Nella distonia primaria i segni distonici costituiscono l'unica alterazione neurologica.

La distonia è secondaria ogni volta che la distonia sia associata ad altri segni neurologici: *riduzione dei riflessi posturali, diminuzione del trofismo muscolare, ipostenia, spasticità, atassia, alterazione dei riflessi o dei movimenti oculari, patologie retiniche, deterioramento intellettuale o manifestazioni comiziali.*

La distonia secondaria si può manifestare acutamente, soprattutto in bambini o in giovani adulti trattati con neurolettici molto potenti (aloperidolo o flufenazina), oppure dopo un'esposizione cronica a sostanze tossiche.

L'assenza di segni neurologici non esclude, peraltro, la possibilità che si tratti di una forma secondaria. La forma più comune di distonia secondaria è la distonia ad esordio tardivo. Si può manifestare esattamente come una distonia primaria ma i sintomi compaiono mesi o addirittura anni dopo il verificarsi di una lesione cerebrale; più spesso, sono presenti dei sintomi associati tipici, quali le discinesie o l'acatisia tardive. Gli esempi più comuni di distonia tardiva sono la **distonia conseguente a danno asfittico perinatale o della prima infanzia** (Saint-Hilaire e coll., 1991), la mielinosi pontina centrale (Tison e coll., 1991) e quella dovuta all'intossicazione da cianuri (Valenzuela e coll., 1992). gli esempi più comuni sono

La distonia tardiva ha caratteristiche cliniche notevolmente diverse rispetto a quelle delle discinesie tardive; viceversa condivide con le forme primarie due caratteristiche fondamentali: l'essere azione-specifica e la possibilità di controllarne i sintomi (in modo parziale) mediante i trucchi sensoriali.

### ***Fisiopatologia***

Dallo studio delle lesioni focali dei gangli della base risulta inoltre che la causa che più frequentemente determina la distonia è il danno del nucleo lentiforme controlaterale, specialmente quando è interessato il putamen (Bhatia e Marsden, 1994).

Dallo studio delle distonie tardive (Jankovic, 1995) e delle distonie responsive alla DOPA (Nygaard e coll., 1993) risulta invece che le vie dopaminergiche centrali sono implicate nella produzione dei movimenti distonici.

### ***Percorso di diagnosi per la esclusione delle cause secondarie***

Pertanto in tutti i casi clinici in cui la sintomatologia non possa essere inquadrata in una delle forme distoniche primarie, è opportuno eseguire ricerche di laboratorio volte ad identificare la forma morbosa osservata.

- esami del sangue: *dosaggio di ceruloplasmina, rame, creatina fosfochinasi, mioglobina, glucosio, lattato, piruvato, acido urico, creatinina, esami indicativi della presenza di malattie autoimmuni, studio degli eritrociti per identificare la presenza di acantocitosi o anemia*

*falciforme, studio dei leucociti in microscopia ottica per la ricerca di vacuolizzazioni o di autofluorescenza e in microscopia elettronica per la ricerca di inclusioni, studio dei leucociti per valutare gli enzimi lisosomiali e l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi,*

- esame delle urine: *dosaggio di: aminoacidi, rame escreto in 24 ore, oligosaccaridi e mucopolisaccaridi con cromatografia su colonna*
- esame del liquor: *dosaggio di lattato e piruvato,*
- studi bioptici: *studio morfologico e dosaggio del rame su fegato, ricerca degli istiociti blu mare e di vacuolizzazioni sul midollo osseo, studio degli enzimi lisosomiali nei fibroblasti della cute, ricerca di inclusioni neurali nella congiuntiva, ricerca di inclusioni neurali sulla mucosa rettale, valutazione per alterazioni mitocondriali su muscolo, ricerca di inclusioni neurali e fenomeni di accumulo su cervello*
- studio oftalmico con lampada a fessura (*ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer e di cataratte*),
- indagini strumentali: studio tomografico dell'encefalo con radiotomografia o Risonanza Magnetica Nucleare per la ricerca di calcificazioni, di aree di necrosi o di altre alterazioni morfologiche; lo studio con Tomografia ad Emissione di Positroni (PET): *valutazione del metabolismo glucidico, del flusso ematico, della distribuzione di 18F-DOPA e lo studio dei recettori;* la radiografia della colonna o mielografia: *per la ricerca di sublussazione atlanto-epistrotica, dell'anomalia di Klippel-Feil;*
- valutazione quantitativa della distonia e documentazione polielettromiografica con ripresa video e uno studio neurofisiologico (*elettrocardiogramma, elettroretinogramma, potenziali evocati, poligrafia notturna, elettromiografia e valutazione della velocità di conduzione nervosa*).

La **terapia** dipende dalla fenomenologia (sintomi) e dalle altre comorbidità neurologiche (come la **paralisi cerebrale infantile**). Si ritiene essenziale la terapia con L-Dopa in tutti i casi di distonia perché è intesa come terapia sostitutiva (supplisce alla mancata sintesi naturale dell'L-Dopa). Quando la L-Dopa non sia efficace, si utilizza la acetilcolina (colinergici). Segue la terapia con Baclofen eventualmente associato alle Benzodiazepine (come Clonazepam). Nelle discinesie refrattarie alla terapia farmacologica si procede con l'approccio chirurgico sia per la somministrazione intratecale di Baclofen, della tossina botulinica, la stimolazione cerebrale profonda o tecniche come la pallidotomia.

### **W. Mark, J. Honeycutt “La stimolazione cerebrale profonda nei bambini”**

La spasticità è provocata dal danno cerebrale o midollare che comporta la contrattura dei muscoli. La terapia farmacologica si basa su Baclofen, tizanidina, tossina botulinica e benzodiazepina (meno utilizzata)

La discinesia è il movimento anomalo e ripetitivo, caratterizzata dalla contrazione muscolare contemporanea dei muscoli agonisti e antagonisti (quindi il movimento fa fatica a raggiungere lo scopo, per esempio toccarsi il viso).

Le scale di valutazione più usate sono:

- scala per la discinesia che valuta la sede del disturbo, i fattori provocatori della discinesia, la gravità. Per ognuno di questi fattori c'è un moltiplicatore e il punteggio finale è compreso tra un valore di 0-120.
- scala per la valutazione della inabilità generale con valore complessivo tra 0-30

- scala di Barry-Abright che valuta quattro aspetti e ha un valore complessivo compreso tra 0-32

In base all'esame clinico e alla somministrazione delle scale di valutazione (*per valutare se il disturbo sia locale o generalizzato, l'obiettivo terapeutico che in genere è migliorare l'autonomia del bambino, l'età ottimale per intervenire – negli USA la stimolazione cerebrale profonda è possibile dopo i sette anni di età*) viene corretta la terapia farmacologica e si decide per l'eventuale intervento chirurgico per la somministrazione continua intratecale del baclofen o la stimolazione cerebrale profonda (Deep Cerebral Stimulation – DBS).

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) si applica a livello dei nuclei della base, in particolare il globo pallido interno (nucleo pallido).

Nei bambini il cervello è differente rispetto all'adulto, per quanto riguarda il posizionamento degli elettrodi e – inoltre – da considerare che il cervello del bambino crescerà e prevedere cosa accadrà per il posizionamento degli elettrodi.

Nella **paralisi cerebrale infantile** la DBS (applicazione di pompa per la somministrazione di baclofen intratecale) sembra essere indicato principalmente per la distonia e la spasticità degli arti superiori (mentre pare meno efficace per il controllo dei problemi agli arti inferiori). Rispondono meglio i pazienti più giovani. Il miglioramento della discinesia è significativo al controllo dopo sei e dodici mesi dall'intervento mentre è meno significativo al controllo dopo diciotto mesi dall'intervento.

L'intervento viene eseguito con paziente sveglio e questo è difficile per i bambini. Il cuoio capelluto viene massaggiato (non rasato), il bambino ha un forte supporto psicologico, può utilizzare una tastiera (invia messaggi), guarda video. Nel mentre il bambino viene sedato, questo è necessario perché l'intervento è rumoroso (assordante). Al termine dell'intervento il bambino viene risvegliato.

Dopo l'applicazione della guida vengono eseguiti test intraoperatori per valutare se l'impianto degli elettrodi preliminari (per i test) sia stato efficace, principalmente per escludere eventuali complicazioni o errori chirurgici. Qualora i test preliminari siano buoni (elettrodi ben posizionati), attraverso la guida si introduce l'elettrodo definitivo che viene fissato. Dopo un mese, quando il controllo evidenzia il buon funzionamento degli elettrodi, si applica il neurostimolatore. La frequenza di stimolazione bassa (30 piuttosto che 60) pare essere più efficace.

Il futuro è la procedura GPI, intervento chirurgico eseguito con l'ausilio della Risonanza Magnetica cerebrale intraoperatoria (attualmente possibile in sale operatorie che costano circa sette milioni di euro). In tal modo è possibile applicare sul cuoio capelluto delle matrici ("torri" di guida che consentono di mirare con precisione) le quali permettono al chirurgo di fr si che l'elettrodo di raggiungere con certezza l'obiettivo.

Il fallimento della DBS dipende dalla selezione sbagliata del bambino o da errore chirurgico. I rischi sono:

- infezione (9 casi su 100): l'infezione provoca edema intorno agli elettrodi, si risolve con gli antibiotici e qualora l'elettrodo debba essere rimosso non vi sono complicanze tardive.

- Infarto cerebrale (stroke). E' più frequente nei bambini più piccoli (quelli con età intorno ai nove anni hanno una probabilità doppia di avere l'infarto rispetto ai bambini con età intorno ai tredici anni).
- Fuoriuscita di liquido cefalorachidiano.
- Errato posizionamento degli elettrodi. Dipende dalla esperienza del chirurgo. Richiede un secondo intervento chirurgico per riposizionare l'elettrodo.
- Malfunzionamento (frattura dell'elettrodo, rottura del filo elettrico), possibili con la crescita del bambino. Al momento è controverso se il malfunzionamento dipenda da limiti della tecnologia usata o se sia causata direttamente dalla discinesia (movimenti).

Nonostante sia ancora elevata la probabilità di complicanze della stimolazione cerebrale profonda questa è ritenuta una tecnica importante nella terapia della discinesia refrattaria alla terapia farmacologica.

Il costo del generatore ricaricabile è di venticinquemila euro. Il costo dell'intervento di stimolazione cerebrale è di circa trecentomila euro. In Europa ci sono tre ditte che producono il generatore (Medtronic, Saint Jude, Boston) mentre negli USA è autorizzata solo la Medtronic.

### **C. Marras “La pallidotomia nei bambini: indicazioni ed evoluzione”**

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è certamente appropriata nella distonia primaria. E' controversa, invece, l'appropriatezza della DBS nella distonia secondaria. Nella selezione del paziente candidato alla stimolazione è importante valutare il fenotipo (manifestazione clinica): l'efficacia è scarsa quando ci sono posture fisse. Un indicatore dell'efficacia a distanza della DBS è la risposta immediatamente dopo l'intervento: il risultato è tanto più duraturo nel tempo, quanto migliore è la risposta nell'immediato post intervento. Esiste una percentuale, per quanto bassa, di pazienti che non rispondono all'intervento o che, dopo un iniziale miglioramento, regrediscono anche se non fino alle condizioni pre intervento.

La DBS presenta una probabilità ancora alta di complicanze (9/100), pertanto è essenziale che sia effettuata in Centri che abbiano esperienza (almeno venti interventi per anno).

La stimolazione corticale (stimolazione bilaterale della corteccia) o la pallidotomia sono indicate nei pazienti dove si prevede che la DBS sia inefficace (posture fisse); pazienti che non abbiano risposto alla DBS o siano comparse complicanze con la rimozione degli stimolatori.

La pallidotomia non presenta particolari effetti collaterali purché sia rispettata la capsula interna del pallido (quindi, durante l'intervento, deve essere monitorata tale struttura).

### **Tavola rotonda e discussione**