

i disturbi del movimento



Alberto Albanese
Anna Rita Bentivoglio
Pietro Tonali



i disturbi del movimento

Alberto Albanese
Anna Rita Bentivoglio
Pietro Tonali

Istituto di Neurologia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Abbreviazioni

EMG Elettromiografia

RMN Risonanza magnetica nucleare

TC Radiotomografia computerizzata

PET Tomografia ad emissione di positroni

PARKINSONISMI

Definizione

Questo termine indica una sindrome caratterizzata dalla comparsa, in varia combinazione, di due o più dei seguenti sintomi: acinesia, bradicinesia, tremore a riposo, rigidità, perdita dei riflessi posturali. Le cause dei parkinsonismi sono molteplici ed alquanto eterogenee. È possibile tracciare una classificazione di base in tre categorie: malattia di Parkinson, parkinsonismi sintomatici, parkinsonismi plus.

Diagnosi

La diagnosi di parkinsonismo si basa prevalentemente su criteri clinici; in alcune forme, però, il sospetto clinico può essere confermato mediante indagini strumentali. Naturalmente non è difficile porre diagnosi clinica di sindrome parkinsoniana (parkinsonismo), poiché è generalmente facile riconoscere i quadri clinici caratterizzati da povertà di movimento con rigidità e tremore. È molto più difficile, invece, porre diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica, poiché, è necessario escludere tutte le altre forme parkinsoniane. Alcune forme morbose possono essere escluse con relativa facilità. Ad esempio, i dati biochimici permettono di valutare che non si tratti di una malattia di Wilson; l'assenza di familiarità permette di escludere (con un elevato margine di probabilità) la presenza di una forma ipocinetica di malattia di Huntington (si veda il paziente 20). Al contrario, l'assenza di oftalmoplegia sopranucleare non consente di escludere che si tratti di una malattia di Steele-Richardson-Olszewski, poiché la paralisi sopranucleare può comparire tardivamente, o non comparire affatto, in questa forma morbosa. Nella maggior parte dei parkinsonismi in fase iniziale si pone una diagnosi generica, che verrà approfondita dopo aver valutato il decorso clinico, la risposta terapeutica e la sintomatologia associata, a qualche anno di distanza dall'esordio dei sintomi. Le forme morbose da considerare nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi sono indicate in tabella 1.

MALATTIA di PARKINSON

Di norma, la malattia di Parkinson interessa inizialmente prima un lato, poi l'altro, e mantiene sempre una certa asimmetria nella gravità dei segni clinici. Il soggetto colpito inizia ad avvertire una sensazione di pesantezza, una perdita di destrezza motoria, dolori, parestesie, oppure un tremore a carico di un arto. I sintomi possono rimanere stazionari per molto tempo, ma con gradualità si aggravano e si estendono a tutto il lato colpito. Nella progressione tipica, la sintomatologia colpisce poi l'arto inferiore controlaterale ed infine il superiore. I sintomi assiali, la perdita dei riflessi posturali, la disautonomia, compaiono generalmente nelle fasi più tardive. Gli elementi a favore della diagnosi di forma idiopatica sono sostanzialmente due: la distribuzione asimmetrica del tremore a riposo, quando presente, ed una buona risposta alla terapia dopaminergica. Un esordio simmetrico, l'assenza di tremore a riposo e la mancanza di risposta alla terapia antiparkinsoniana costituiscono segni sospetti per la presenza di un parkinsonismo diverso dalla malattia di Parkinson. Bisogna considerare, comunque, che nessuna di queste caratteristiche ha un valore diagnostico assoluto; pertanto la diagnosi si basa, comunque, su di un giudizio clinico globale.

Lo studio neuropatologico fornisce l'unico elemento di certezza per porre diagnosi di malattia di Parkinson. Il giudizio clinico è esposto in ogni caso ad un elevato grado di errore; il confronto delle diagnosi cliniche (effettuate da neurologi esperti nella malattia di Parkinson) con i reperti neuropatologici custoditi nella banca dei cervelli dell'associazione inglese dei parkinsoniani ha mostrato che, in oltre il 30% dei casi di diagnosi clinica di "malattia di Parkinson tipica", il reperto neuropatologico mostrava la presenza di una forma diversa di parkinsonismo. Il reperto neuropatologico tipico della malattia di Parkinson

permette di osservare: (1) una depigmentazione della sostanza nera, prevalentemente della parte compatta, dovuta alla degenerazione dei neuroni contenenti dopamina e melanina lì contenuti; (2) la presenza dei corpi di Lewy nella parte compatta della sostanza nera ed in altre aree del sistema nervoso.

Si ritiene che i sintomi parkinsoniani si rendano manifesti quando il numero di neuroni dopaminergici residui nella sostanza nera si riduce al di sotto del 20%. La tomografia ad emissione di positroni rappresenta l'unico esame di laboratorio che consente di valutare l'entità del danno biochimico in vita. Questi dati forniscono anche una misura indiretta del numero di neuroni dopaminergici residui. Gli studi effettuati su pazienti in fase precoce di malattia hanno confermato questa impostazione, poiché hanno permesso di dimostrare che: (1) i soggetti non sintomatici esposti alla tossina MPTP (che produce un parkinsonismo indistinguibile dalla malattia di Parkinson) hanno una ridotta captazione di fluoro-dopa nel corpo striato e che, (2) al momento dell'insorgenza dei sintomi, i parkinsoniani hanno una captazione di fluoro-dopa molto bassa.

La malattia di Parkinson non presenta una fenomenologia clinica univoca. I pazienti differiscono sia per l'età di insorgenza dei sintomi che per le manifestazioni cliniche. Ad esempio, il tremore non è un segno indispensabile per porre diagnosi di malattia di Parkinson; le forme rigido-acinetiche sono considerate una variante clinica comune a cui gli studi più recenti non attribuiscono una prognosi diversa da quella della forma con tremore. Tuttavia, i risultati degli studi anatomo-clinici condotti su pazienti affetti da forme rigido-acinetiche con insorgenza precoce, instabilità posturale e disturbi dell'andatura, hanno evidenziato che solo nel 27% di questi casi è possibile dimostrare la presenza di corpi di Lewy.

Esistono diverse questioni ancora non risolte, che elencheremo in breve: (1) se le forme familiari e quelle

sporadiche siano eziologicamente distinte, (2) se le forme che si manifestano con tremore siano correlate dal punto di vista genetico con il tremore essenziale, (3) se le forme ad esordio precoce o giovanile siano distinte da quelle ad esordio in età adulta o senile (e, in caso affermativo, quale sia la soglia di età che le differenzia). A queste e ad altre questioni dovranno rispondere le ricerche future.

MALATTIA di STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI

La diagnosi di malattia di Steele-Richardson-Olszewski deve essere considerata in ogni paziente con segni parkinsoniani, in cui il quadro sia dominato fin dalle prime fasi di malattia da disturbi dell'andatura, dell'equilibrio e della oculomozione. La malattia di Steele-Richardson-Olszewski è più frequente nel sesso maschile ed esordisce nella maggior parte dei casi intorno ai 60 anni. L'aspettativa di vita è di circa 10 anni a partire dall'esordio dei primi sintomi.

I sintomi di esordio più comuni consistono nella compromissione dell'andatura e dell'equilibrio (con la tendenza a cadere all'indietro); frequentemente vi è la combinazione di bradicinesia con rigidità assiale e con alterazioni dei riflessi oculovestibolari. Generalmente non si osservano la cifosi e la postura in flessione del tronco e degli arti tipiche dei parkinsoniani. È invece comune riscontrare, fin dalle fasi più precoci della malattia, una notevole rigidità dei muscoli assiali, che provoca una postura in estensione del rachide (si tratta in pratica di una distonia assiale). Anche le ginocchia sono estese e l'andatura è rigida ed incerta, con frequenti cadute all'indietro. I sintomi bulbari sono precoci e consistono

nella presenza di disartria, disfagia ed incontinenza emotiva. L'eloquio è spesso rallentato e si associa generalmente a palilalia.

La rigidità e la bradicinesia della muscolatura facciale provocano l'accentuazione delle rughe frontali e dei solchi naso-genieni e provocano la comparsa di un'espressione attonita ed ansiosa, che è così tipica della malattia. L'oftalmoparesi sopranucleare è il segno più caratteristico, ma sono frequenti anche altri disturbi della motilità oculare; alcuni pazienti presentano solo una modesta limitazione dello sguardo verso il basso o una diplopia, per alterazione della convergenza oculare.

Una discreta percentuale di pazienti presunta distonia, soprattutto blefarospasmo e distonia cervicale. Anche l'aprassia di apertura delle palpebre è un segno relativamente comune. Il deterioramento cognitivo è precoce e caratteristico di questa forma morbosa, poiché mostra la presenza di una demenza sottocorticale di tipo frontale. La diagnosi clinica si basa sui criteri elencati nella tabella 4 e deve essere confermata dagli esami neuroradiologici, che dimostrano un'atrofia del tronco (soprattutto del mesencefalo). La PET dimostra una riduzione del metabolismo nel nucleo caudato, nel putamen e nella corteccia frontale.

DEGENERAZIONE CORTICO-BASALE

La presenza di degenerazione cortico-dentato-nigrica con acromasia dei neuroni è stata descritta, per la prima volta, nel 1968 in tre pazienti parkinsoniani in cui erano presenti aprassia, mioclonie e paralisi sopranucleare dello sguardo.

Il sesso maschile è colpito con maggior frequenza di quello femminile, con un rapporto di 3:2; l'età di esordio

è compresa fra i 50 ed i 70 anni. Le caratteristiche cliniche comuni con la malattia di Parkinson idiopatica sono la presenza di acinesia e di rigidità; molti pazienti presentano anche un tremore posturale o d'azione, mentre il tremore a riposo è poco comune. Altri segni comuni sono la presenza di distonia degli arti e la possibilità di evocare mioclonie focali riflesse. I sintomi sono asimmetrici, ma bilaterali, e progrediscono in modo graduale. I segni a carico delle funzioni corticali consistono in aprassia, disturbi della sensibilità, demenza, presenza di segni frontali, o del fenomeno dell'arto fantasma. Sono di frequente riscontro anche segni piramidali, disturbi della motilità dello sguardo (soprattutto della convergenza e dei movimenti coniugati sul piano verticale), aprassia delle palpebre e altri segni bulbari (disartria, disfagia, disfonia).

Lo studio morfologico dell'encefalo rivela la presenza di atrofia, spesso asimmetrica, del lobo parietale; tramite la PET è possibile dimostrare una riduzione della captazione di fluoro-dopa nel nucleo caudato e nel putamen e una riduzione del metabolismo nella corteccia temporale e parietale.

ACINESIA PURA

Questa condizione è stata descritta nel 1975 come una variante clinica della malattia di Parkinson. I pazienti presentano un parkinsonismo atipico caratterizzato fin dall'esordio da disturbi di marcia. La deambulazione è lenta, acinetica, a piccoli passi, interrotta da frequenti episodi di acinesia paradossale. Alcuni pazienti, oltre all'acinesia della marcia, presentano anche micrografia e disturbi dell'eloquio (parola festinante). Ciò che rende peculiare questa condizione clinica è l'assenza del tre-

more e della rigidità e la mancanza di risposta alla terapia con levodopa. L'eziologia non è ancora chiarita con sicurezza. Sono stati descritti pazienti che, diversi anni dopo l'esordio dell'acinesia, hanno manifestato una paralisi sopranucleare dello sguardo ed altri segni tipici della malattia di Steele-Richardson-Olszewski. Queste osservazioni cliniche ed i risultati degli studi metabolici eseguiti mediante la PET hanno portato ad ipotizzare che l'acinesia pura rappresenti uno stadio precoce della malattia di Steele-Richardson-Olszewski. Altri studi anatomico-clinici eseguiti su singoli casi di pazienti con acinesia pura, hanno evidenziato la presenza di lesioni neuropatologiche caratteristiche di altre forme degenerative, quali la malattia di Parkinson, l'atrofia pallido-nigro-lusiana, la malattia di Hallenvorden-Spatz.

PARKINSONISMO-DISTONIA delle FILIPPINE (LU-BAG)

L'associazione di Parkinsonismo e distonia è stata descritta nel 1976 in 28 pazienti di sesso maschile, tutti originari dell'isola di Panay. Gli studi genetici eseguiti sulle famiglie dei pazienti hanno permesso di localizzare il gene sulla regione peri-centrometrica del cromosoma X. I primi studi epidemiologici hanno portato a giudicare la modalità di trasmissione del gene come eterosomica recessiva. Tuttavia, in queste famiglie sono state osservate anche diverse donne colpite; questi casi sono spiegati, oltre che con la eventualità di una omozigosi, anche con la presenza di delezioni sul cromosoma X sano, che consentono l'espressione dell'allele recessivo.

La malattia si manifesta tra i 25 ed i 45 anni con segni distonici; successivamente il quadro clinico è dominato dal parkinsonismo, che nella maggior parte dei casi,

presenta le caratteristiche di una forma rigido-acinetica. La maggior parte dei pazienti, durante i primi anni di malattia, risponde alla terapia con levodopa o con altri farmaci antiparkinsoniani; in seguito, analogamente a quanto accade nei pazienti con malattia di Parkinson, il quadro clinico si complica per la presenza di fluttuazioni motorie e di discinesie. La captazione striatale della fluoro-dopa è ridotta e gli studi effettuati con la PET hanno fornito risultati sovrapponibili a quelli osservati nella malattia di Parkinson.

1. PARKINSONISMI

| Eziologia | Forme morbose |
|---------------------|---|
| Degenerativa | Malattia di Parkinson Degenerazione cortico-basale Malattia di Alzheimer Malattia dei corpi di Lewy Atrofia multisistemica Malattia di Steele-Richardson-Olszewski Atrofia pallidale progressiva |
| Infettiva | Panencefalite sclerosante subacuta Malattia di Creutzfeldt-Jacob AIDS Lesioni focali del mesencefalo (tbc, micosi, etc.) Parkinsonismo postencefalitico |
| Vascolare | Parkinsonismo multi-infartuale Malattia di Binswanger |
| Iatrogena | Parkinsonismo da neurolettici, litio |
| Genetica | Malattia di Wilson Lipofuscinosi Malattia di Hallervorden-Spatz Malattia di Huntington Malattia di Machado-Joseph Neuroacantocitosi Lu-Bag (parkinsonismo-distonia delle isole Filippine) Malattie mitocondriali con necrosi striatale |
| Tossica | MPTP, monossido di carbonio, manganese, disulfiram, metanolo, cianuro, etc. Parkinsonismo-demenza dell'isola di Guam |
| Idrocefalo | Idrocefalo normoteso |
| Malformativa | Siringomesencefalia Emiatrofia corporea con emiparkinsonismo |
| Traumi | |
| Ipossica | |

2. PARKINSONISMI

| Forme comuni di presentazione | Segni caratteristici |
|---|--|
| Parkinsonismo tipico Parkinsonismo rigido-acinetico Acinesia pura | Tremore, rigidità, acinesia Rigidità, acinesia Acinesia, alterazioni posturali |

3. PARKINSONISMI

| Classificazione prognostica | Forme nosografiche |
|-----------------------------|---|
| <i>Parkinsonismi</i> | Malattia di Parkinson Parkinsonismi sintomatici |
| Parkinsonismi plus | Malattia di Steele-Richardson-Olszewski Atrofia multisistemica ■ Degenerazione strionigrica ■ Sindrome di Shy-Drager ■ Atrofia olivo-ponto-cerebellare |

4. CRITERI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI

| | |
|--------------------------|---|
| Tutti i seguenti: | Età d'insorgenza superiore a 40 anni Evoluzione progressiva Bradichinesia Oftalmoplegia sopranucleare |
| E almeno tre tra: | Disartria o disfagia Rigidità assiale più accentuata della rigidità degli arti Postura del collo in estensione Assenza o incidenza minima di tremore Disturbo dell'andatura ad insorgenza precoce, associato a frequenti cadute a terra Segni piramidali |
| Senza: | Segni cerebellari di rilievo, in particolare se ad insorgenza precoce Polineuropatia priva di cause evidenti Disautonomia non iatrogena, con l'eccezione di ipotensione posturale isolata |

LE DISTONIE

Definizione

Il termine distonia oggi è utilizzato senza alcun riferimento al tono muscolare. Le distonie sono caratterizzate dalla presenza di contrazioni muscolari prolungate, che spesso provocano movimenti involontari ripetitivi, generalmente con caratteri di torsione. Dal punto di vista semeiologico, quindi, la distonia è caratterizzata dalla combinazione di posture distoniche e di movimenti distonici. La principale caratteristica neurofisiologica dei movimenti distonici è che, durante la loro esecuzione, si verifica generalmente una contrazione simultanea di muscoli tra loro antagonisti. I movimenti distonici possono essere ritmici, possono presentarsi in sequenze ripetitive (il che avviene comunemente) oppure in forma isolata, possono essere rapidi e di breve durata oppure lenti e prolungati (possono durare talora diversi minuti, oppure perfino anche ore); in quest'ultimo caso producono posture distoniche.

In base alla distribuzione, le distonie possono essere classificate in tre forme principali. Le forme focali interessano esclusivamente un distretto corporeo, come nel caso del blefarospasmo, del torcicollo, della disfonia spasmodica e del crampo dello scrivano. Le distonie segmentali colpiscono due regioni del corpo contigue; le forme generalizzate coinvolgono uno o entrambi gli arti inferiori più il tronco e un altro distretto.

Di norma, i movimenti distonici sono rapidi e talvolta possono assumere le caratteristiche di mioclonie ripetitive; in questi casi si usa anche il termine di distonia mioclonica. Nelle forme più gravi (soprattutto nelle forme generalizzate con interessamento del tronco), le posture possono essere fisse e persistenti e possono provocare deformità articolari. I movimenti distonici sono spesso scatenati dai movimenti volontari o dalla mobilitazione passiva; questo fenomeno è definito distonia d'azione. Nei crampi professionali (che sono forme di distonie focali), la distonia è scatenata esclusivamente da compiti motori specifici; ad esempio, la scrittura provoca l'attivazione del crampo dello scrivano. Le contratture distoniche talora producono ipertrofia muscolare, ma generalmente non si accompagnano a dolore; a questa regola fanno eccezione le distonie cervicali che, talvolta, possono essere molto dolorose.

Le distonie generalizzate compaiono perlopiù in età infantile (in media intorno ai 9 anni di età); le forme focali, invece, colpiscono prevalentemente l'età adulta, poiché insorgono di norma nella quarta decade o più tardi. Le forme generalizzate possono esordire con distribuzione focale e interessare progressivamente distretti corporei contigui, fino alla generalizzazione. Le forme ad esordio in età adulta sono molto più frequenti delle forme infantili e tendono a rimanere confinate nel distretto corporeo in cui sono comparse. Nei pazienti distonici è frequente la comparsa di un tremore posturale simile al tremore essenziale, che è denominato tremore distonico. Questo

è generalmente accentuato dagli stessi movimenti che attivano la distonia.

Molti fattori influenzano la distonia. Le emozioni, lo stress e la fatica aggravano la distonia che, al contrario, tende ad attenuarsi o a scomparire durante il rilassamento, il sonno e talora dopo ipnosi. Generalmente è possibile attuare “trucchi” tattili o propriocettivi (cosiddetti trucchi sensoriali), che attenuano i movimenti distonici. In molti casi di distonia un esame accurato della famiglia permette di identificare la presenza di altri membri affetti; in altri casi, invece, non è possibile dimostrare alcuna familiarità.

Gli studi genetici condotti sulle famiglie affette da distonia generalizzata hanno permesso di scoprire che il gene della distonia è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9.

DISTONIE FOCALI

Il **blefarospasmo** è caratterizzato da contratture spasmodiche dei muscoli orbicolari delle palpebre, che possono essere di gravità molto variabile. Le forme più lievi somigliano ad un eccessivo ammiccamento, le forme più gravi possono provocare spasmi prolungati che causano cecità funzionale. Talvolta il blefarospasmo rappresenta il primo segno di una distonia cranio-cervicale. Accanto ai movimenti involontari compaiono sintomi di congiuntivite secondaria: bruciore, prurito, xeroftalmia, iperemia. Il blefarospasmo è comunemente aggravato dalla luce intensa; il guardare la televisione è un tipico fattore scatenante proprio a causa della irradiazione luminosa a cui gli occhi sono esposti. La lettura generalmente scatena il blefarospasmo, ma in taluni casi agisce come un trucco sensoriale. Il blefarospasmo deve essere differen-

ziato dai tic oculari, soprattutto quando si presenta in forma lieve. I tic oculari generalmente producono un incremento dell'ammicciamento in associazione a movimenti delle sopracciglia e di altri muscoli facciali. I tic non producono contratture spasmodiche e non vengono soppressi da trucchi sensoriali.

Nella **distonia oro-mandibolare**, l'interessamento dei muscoli facciali inferiori è il reperto tipico. Quando la distonia oro-mandibolare si associa al blefarospasmo (il che avviene comunemente) si configura la **sindrome di Meige**, che può anche essere associata a disfonia spasmodica o a distonia cervicale. Nelle fasi iniziali i movimenti involontari compaiono in relazione ai movimenti volontari della bocca; con l'aggravarsi dei sintomi la distonia oro-mandibolare compare, invece, anche a riposo. Il quadro clinico che ne deriva può essere anche molto invalidante: la deglutizione, la fonazione, la masticazione possono essere compromesse in modo anche molto grave, la forza dei masseteri può distruggere le corone dentali ed impedire di portare protesi dentali. La distonia oro-mandibolare deve essere distinta dalle discinesie tardive del distretto oro-mandibolare, dal bruxismo di natura non distonica, dai tic.

La **disfonia spasmodica** è una distonia focale dei muscoli laringei. I due principali muscoli che muovono le corde vocali sono il tiroaritenoidio (che è il principale adduttore) ed il cricoaritenoidio posteriore (che è l'unico abductore). Il muscolo cricotiroideo è un muscolo accessorio, che non muove direttamente le corde vocali, ma le mette in tensione, poiché solleva la parte posteriore della laringe dal piano della lamina cricoidea posteriore. Nella disfonia degli adduttori la voce è strozzata, viene emessa con notevole sforzo, è tremula. Nella disfonia dell'abductore, invece, la voce è sussurrata e sfiatata, ed è intervallata da periodi di completa afonia.

La **distonia cervicale** indica il cosiddetto torcicollo spasmodico, che può manifestarsi con diverse combinazioni di movimenti involontari e alterazioni posturali. I movimenti distonici del capo possono essere lenti o rapidi, regolari o irregolari, ritmici o aritmici; talora hanno l'aspetto di scatti clonici e si possono combinare in modo molto variabile con posture, che possono essere persistenti o intermittenti. Il torcicollo rotazionale produce una semplice rotazione del capo, nell'anterocollo il capo è flesso, nel retrocollo è esteso, nel laterocollo è piegato da un lato.

I **crampi professionali** sono forme focali che interessano soprattutto gli arti superiori. Generalmente sono azione-specifici. La forma più conosciuta è il crampo dello scrivano, ma esistono forme che compaiono specificamente durante la dattilografia, l'uso di strumenti musicali, quali il pianoforte, il flauto o il violino. Esistono anche forme di distonia oro-linguale dei musicisti che utilizzano strumenti a fiato. Alcuni sostengono che il tremore primario della scrittura sia, in realtà, una forma di distonia focale azione-specifica; altri, invece, non condividono questa interpretazione ed inquadrano questo disturbo tra le varianti del tremore essenziale.

Diagnosi

Nelle distonie idiopatiche (familiari o sporadiche) l'unico segno neurologico riscontrabile è rappresentato dalla presenza di distonia, con posture e movimenti distonici. Di norma non vi sono altri segni neurologici quali paralisi, alterazioni dei riflessi, crisi epilettiche, disturbi cognitivi, o altri segni di danno focale del sistema nervoso. Per formulare una diagnosi di distonia idiopatica è necessario escludere le numerose forme di distonia secondaria,

e, in particolare: l'assunzione di taluni farmaci, l'esistenza di encefalopatie ipossiche perinatali, di traumi, di infezioni del sistema nervoso centrale, di malattie metaboliche ereditarie. Le distonie secondarie rappresentano il 25% circa di tutte le distonie e si presentano frequentemente con sintomi neurologici molteplici.

EMISPASMO FACCIALE

L'emispasmo facciale colpisce i muscoli innervati dal settimo nervo cranico. Dal punto di vista semeiologico si tratta di contrazioni cloniche, che in genere interessano inizialmente la componente superiore del nervo facciale (il muscolo orbicolare dell'occhio) e poi gradualmente la componente inferiore (i muscoli che muovono la bocca, lo stapedio e il platisma). Il disturbo è talora tanto lieve da assumere l'aspetto di fascicolazioni benigne. Le contrazioni diventano progressivamente sempre più frequenti ed intense, e talora danno luogo a contratture toniche prolungate. Nella maggior parte dei casi il disturbo è monolaterale, ma sono stati descritti anche casi di emispasmo facciale bilaterale. La forma idiopatica va distinta dall'emispasmo post-paralitico. In quest'ultimo caso il disturbo compare in seguito a paralisi periferiche del nervo facciale (sia traumatiche che idiopatiche). L'emispasmo facciale idiopatico, invece, deriva nella quasi totalità dei casi da una irritazione del nervo facciale, che viene in contatto con altre formazioni localizzate in fossa cranica posteriore. Si tratta in genere di un "conflitto neuro-vascolare" tra il nervo e un ramo dell'arteria basilare. In un ristretto numero di casi, invece, l'emispasmo è causato da lesioni dell'angolo ponto-cerebellare. Possono essere interessate tutte le età, con un picco tra la quarta e la quinta decade. Le donne sono colpite più frequentemente degli uomini, con un rapporto di 3:2.

Le forme infantili sono rarissime e di norma sono sintomatiche. I fattori che aggravano (o scatenano) l'attività muscolare sono gli stessi che aggravano quasi tutti i movimenti involontari: lo stress, le emozioni, l'affaticamento oltre che i movimenti facciali volontari (mangiare, masticare, ridere). L'andamento delle contratture nel tempo è irregolare e imprevedibile; spesso durante la giornata vi sono intervalli di tempo in cui il paziente è completamente libero da attività involontaria; inoltre non è raro che vi siano periodi, anche molto prolungati, di remissione della sintomatologia; questi possono durare anche settimane o mesi. Non è possibile sopprimere volontariamente i movimenti, che di norma persistono anche durante il sonno.

5. TOPOGRAFIA DEI MOVIMENTI DISTONICI

| | |
|-------------------------------|---|
| Distonie focali | È interessata una sola parte del corpo: le palpebre (blefarospasmo), la bocca (distonia oromandibolare), la laringe (disfonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano) |
| Distonie segmentali | Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo Assiali: sono colpiti il collo e il tronco Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento del tronco. Crurali: sono colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco |
| Distonie generalizzate | Consistono nella combinazione di una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento |
| Distonie multifocali | Sono colpite due o più parti non contigue del corpo |
| Emidistonia | Sono colpiti i due arti ipsilaterali |

6. DENOMINAZIONE DELLE FORME DISTONICHE NON GENERALIZZATE

| Denominazione | Muscoli interessati |
|--|--|
| Distonie craniche | |
| <i>Blefarospasmo</i> <i>Distonia oromandibolare</i> <i>Sindrome di Meige</i> | Orbicolare dell'occhio e muscoli facciali limitrofi Muscoli innervati dal V, dal VII, dal X e dal XII nervo cranico Blefarospasmo associato a distonia oromandibolare |
| Distonie cervicali | |
| <i>Distonia laringea</i> <i>Distonia faringea</i> <i>Distonia linguale</i> <i>Torcicollo</i> <i>Crampo dello scrivano,</i> <i>del musicista, etc.</i> | Muscoli laringei Muscoli faringei Muscolatura della lingua Sternocleidomastoideo, trapezio, splenio e altri muscoli del collo Muscoli della mano, dell'avambraccio e del braccio |

I TREMORI

Definizione

Il tremore è un'oscillazione generalmente ritmica, prodotta dalla contrazione alternata (o talora anche sincrona) di muscoli tra loro antagonisti. I tremori possono essere classificati in base alla frequenza o al loro rapporto con i movimenti volontari (tremore a riposo, posturale o cinetico). La combinazione di questi due criteri consente di effettuare un inquadramento semeiologico preciso.

I tremori sono generati da circuiti oscillanti all'interno del sistema nervoso. Si ritiene che le diverse forme di tremore siano causate da circuiti diversi, il che spiega appunto la specificità della frequenza e del rapporto con il movimento. Le strutture anatomiche che vengono indicate come fonte dei diversi tipi di tremore comprendono: la corteccia cerebrale, il talamo, i gangli della base, le olive inferiori, il tegmento del mesencefalo, il cervelletto, le strutture midollari, i nervi periferici e le strutture muscoloscheletriche. Il tremore viene classificato secondo diversi criteri. (1) Rapporto con il movimento volontario: tremore a riposo o presente durante l'attivazione muscolare (posturale o cinetico); (2) Caratteristiche fisiche del movimento (frequenza, ampiezza); (3) Eziologia (fisiologico, patologico); (4) Distribuzione topografica; (5) Patologie associate; (6) Risposta alla terapia.

Le caratteristiche fisiche del tremore possono essere misurate in modo affidabile mediante apparecchiature.

IL TREMORE ESSENZIALE

È una malattia caratterizzata soltanto dalla presenza di tremore. Colpisce in modo uniforme i due sessi, la prevalenza aumenta con l'età, ma l'esordio della malattia può essere anche molto precoce (addirittura infantile); talvolta i casi sporadici ad esordio tardivo vengono definiti come casi di tremore senile, ma non esistono differenze significative tra queste due entità.

Nel 50% dei casi c'è una storia familiare di tremore, trasmesso secondo una modalità autosomica dominante. I casi familiari non differiscono clinicamente dai casi sporadici. Alcuni autori hanno affermato che l'incidenza della malattia di Parkinson è più alta nelle famiglie in cui si manifesta il tremore essenziale, ma il dato è piuttosto controverso ed altre casistiche sembrano ridurre questa

correlazione positiva alla casuale coincidenza delle due patologie. Il tremore essenziale colpisce generalmente il capo, il collo, la voce, gli arti superiori, molto raramente gli arti inferiori. Il tremore essenziale è posturale e si accentua durante il movimento volontario, in modo tanto grave, da essere spesso invalidante; per questo, l'uso dell'espressione tremore benigno è spesso inappropriata e fuorviante. Il tremore a riposo è generalmente assente e può comparire nelle forme più gravi ed avanzate. La scrittura è larga e tremula.

Il tremore degli arti superiori consiste in movimenti di pronazione/supinazione ed estensione/flessione; non è mai presente il tipico movimento dei parkinsoniani che "contano pillole". Quando si presenta unilateralmente, il tremore colpisce quasi invariabilmente l'arto dominante, che generalmente è colpito in modo più grave nelle forme bilaterali. Il tremore del capo può essere verticale (assentivo) od orizzontale (dissentivo), e può variare spontaneamente di direzione. Il tremore della voce può essere facilmente confuso con la disfonia distonica dalla quale è facilmente distinguibile mediante l'esame videolarinoscopico eseguito durante la fonazione.

La frequenza del tremore essenziale varia da 4 a 12 Hz. È stata dimostrata una importante correlazione negativa tra frequenza ed ampiezza; una classificazione del tremore basata esclusivamente sulla frequenza non è molto utile, poiché negli individui appartenenti ad una stessa famiglia si trova rappresentato l'intero spettro di frequenze del tremore; inoltre i tremori ad alta frequenza possono evolvere in forme a bassa frequenza con il progredire della malattia.

Il decorso è, in genere, lentamente ingravescente e talora può portare ad un grado di invalidità grave. La diagnosi di tremore essenziale è generalmente agevole. Il tremore essenziale può coesistere con segni parkinsoniani e dar luogo, così, a un quadro clinico misto.

7. CLASSIFICAZIONE DEL TREMORE

| | |
|----------------------------|---|
| Tremore fisiologico | Posturale |
| Tremori patologici | <p>a. A riposo (o parkinsoniano): malattia di Parkinson, tremore mesencefalico.</p> <p>b. Posturale: tireotossicosi, alcolismo, epatopatie, tremore essenziale, tremore ortostatico, sindrome paleocerebellare, malattia di Parkinson, tremore mesencefalico, neuropatie periferiche.</p> <p>c. Cinetico (o intenzionale o atassico): lesioni tegmentali, sindrome neocerebellare, tremore mesencefalico.</p> |
| Frequenza | <p>1-4 Hz tremore cerebellare</p> <p>4-5 Hz tremore parkinsoniano</p> <p>5-8 Hz tremore essenziale</p> <p>7-8 Hz tremore da freddo o da paura</p> <p>8-12 Hz tremore fisiologico</p> <p>12-16 Hz tremore ortostatico</p> <p>10-16 Hz tremore tireotossico</p> |

Tic

Definizione

I tic sono movimenti involontari, stereotipati, improvvisi, rapidi (ma talora anche lenti), ricorrenti, che possono essere controllati mediante la volontà solo per breve tempo. I tic motori colpiscono più frequentemente il viso (gli occhi, le sopracciglia, il naso) e la parte prossimale degli arti superiori, ma possono interessare qualunque distretto corporeo. Possono manifestarsi anche come un'assenza di movimento (tic negativi), che produce la postura statica di una parte del corpo. I tic vocali producono suoni, che consistono generalmente in raschiamenti di gola, mugugni, rumori gutturali (verso del piccione) o anche urla e vocalizzazioni improvvise.

I tic devono essere differenziati da altri movimenti involontari: distonie, mioclonie, coree, stereotipie. I tic sono ereditari e compaiono in famiglie con il genotipo Gilles de la Tourette; i diversi membri appartenenti a tali famiglie possono presentare tic, disturbi ossessivo-compulsivi o entrambi.

Per ragioni di classificazione, il DSM III-R ha posto criteri precisi per la diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette; in base a questi criteri, nei soggetti ticcosi che non rispettano i criteri per la diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette, si configura il quadro di tic transitori o quello di tic cronici.

SINDROME di GILLES de LA TOURETTE

Colpisce il sesso maschile più frequentemente del femminile, con un rapporto di 3:1. È alquanto frequente, dato che la prevalenza stimata è di 5 persone affette su 10.000. I primi sintomi si manifestano durante l'infanzia, o, comunque, entro la seconda decade. Il sintomo di esordio più frequente è la presenza di tic isolati a cui si associano altri tic motori e tic vocali. Spesso si manifestano anche coprolalia, ecolalia, ecoprassia, e ideazione compulsiva. Nei tourettiani, vi è una elevata incidenza di disturbi di tipo ossessivo-compulsivo o di un disturbo da iperattività con deficit di attenzione. Queste alterazioni di personalità possono essere riscontrate anche in forma isolata nei loro parenti che non presentano tic.

In base a quanto indicato dal DSM III-R, la presenza dei disturbi di personalità non rappresenta un elemento indispensabile per la diagnosi, mentre lo è la presenza (anche non simultanea) di tic motori e vocali.

8. CRITERI DIAGNOSTICI PER LE SINDROMI TICCOSE (DSM III-R)

Sindrome ticcosa transitoria

Presenza di tic gestuali e/o vocali multipli. I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due settimane e per non più di dodici mesi consecutivi. L'anamnesi non indica la presenza di tic cronici (gestuali o vocali), né di una sindrome di Gilles de la Tourette.
Esordio prima dei 21 anni di età.
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

Presenza di tic gestuali o vocali (ma non di entrambi) che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa.
I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per un periodo superiore a un anno.
Esordio prima dei 21 anni di età.
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

Presenza di tic gestuali multipli e di uno o più tic vocali, che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa, non necessariamente in modo concomitante.
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.
La topografia, il numero, la frequenza, la complessità e la gravità dei tic varia col tempo.
Esordio prima dei 21 anni di età.
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.

COREE

Definizione

La corea è caratterizzata da movimenti involontari rapidi e irregolari, ad esordio improvviso, non ritmici, che possono interessare tutti i distretti corporei. La caratteristica principale della corea consiste nella fluidità del movimento, che dà l'impressione di "scorrere" lungo il segmento colpito.

I movimenti coreici caratterizzano numerose forme morbose. Possono colpire distretti diversi. Quando colpiscono il viso generalmente non hanno l'aspetto fluente che possiedono negli arti. Le ricerche sulla fisiopatogenesi dei disturbi del movimento hanno mostrato che il ballismo e l'atetosi sono strettamente correlati con la corea. I movimenti ballici sono rapidi, violenti, prossimali; i movimenti atetosici sono lenti, fluenti e distali. Il ballismo è un movimento ampio, che provoca lo spostamento di un arto; l'atetosi si manifesta, invece, con movimenti lenti delle dita.

MALATTIA di HUNTINGTON

Questo termine è da preferire alla vecchia dizione di corea di Huntington, poiché la corea rappresenta solamente uno degli aspetti clinici della malattia ed è di norma assente nelle forme ipocinetiche. Il quadro clinico comprende anche la comparsa di: segni parkinsoniani (che nelle forme con corea compaiono tardivamente), deterioramento intellettivo e sintomi psichici. La prevalenza della malattia di Huntington in Europa è stimata in 5-7 casi per 100.000 abitanti.

La sintomatologia esordisce generalmente tra i 40 e i 50 anni di età; nel 10% dei casi, invece, l'esordio è prima dei 20 anni. Le forme giovanili spesso si presentano con acinesia e deterioramento intellettivo; non vi è sempre rigidità. È stato osservato che, nei casi in cui l'eredità è di origine paterna, l'esordio dei sintomi è generalmente precoce.

Semeiologia

I sintomi di esordio consistono, in genere, in alterazioni di personalità a cui, in seguito, si associa la comparsa di movimenti involontari di natura sia coreica che ticcosa.

La corea si manifesta gradualmente con sempre maggior evidenza mentre i tic tendono di norma ad attenuarsi; nello stesso tempo si rendono evidenti alterazioni cognitive. La depressione è il sintomo psichiatrico più frequente.

Talvolta i soggetti colpiti presentano sintomi psicotici oppure disturbi del comportamento, ad esempio l'etilismo. L'incidenza particolarmente elevata di suicidi nei soggetti con malattia di Huntington è legata sia alla depressione che alla coscienza di gravità della malattia già osservata nei familiari.

L'aspettativa di vita dei pazienti è di 10-15 anni, ed è più breve nei casi ad esordio giovanile. Gli studi anatomico-clinici hanno evidenziato che esiste una correlazione diretta tra la precocità dell'esordio ed il grado di degenerazione dei neuroni striatali: tanto più l'esordio è precoce, tanto più rapida ed estesa è l'atrofia striatale.

Diagnosi

Non esistono marcatori clinici o strumentali che consentano di porre diagnosi prima della comparsa dei sintomi, sebbene la recente scoperta del gene sul cromosoma 4 consentirà presto di porre diagnosi nei soggetti a rischio, mediante la conta del numero di triplette CGA contenute nel gene. Nei casi in cui la familiarità è nota, il problema diagnostico si pone, in pratica, solo nelle prime fasi della malattia. Generalmente un esame accurato permette di rilevare, fin dai primi stadi della malattia, qualche anomalia dei movimenti oculari (ad esempio, saccadi rallentate) oppure una impersistenza motoria (particolarmente evidente nella protrusione della lingua) che indirizzano la diagnosi. Le forme giovanili spesso si presentano con il quadro clinico di parkinsonismi associati a deterioramento cognitivo.

Il sospetto diagnostico deve essere confermato mediante uno studio morfologico dell'encefalo con RMN o TC; questi esami rivelano la presenza di atrofia del nucleo

caudato. La PET invece rivela, nel nucleo caudato e, in minor misura, nella corteccia cerebrale, la presenza di una ridotta captazione di [¹⁸F]-2-fluoro-2-deossiglucosio, un indicatore dell'attività metabolica cerebrale.

Vi sono alcune malattie a trasmissione genetica che debbono essere talora considerate nella diagnosi differenziale: la corea ereditaria benigna, la neuroacantocitosi, la malattia di Wilson e la malattia di Alzheimer familiare con mioclonie. Quando la familiarità viene negata, è necessario considerare, in primo luogo, la possibilità che uno o più progenitori abbiano presentato forme cliniche benigne oppure ad insorgenza molto tardiva. Inoltre, è possibile che vi siano dubbi sulla paternità o che si tratti di altre forme morbose: la corea senile benigna, la malattia di Jacob-Creutzfeldt, le discinesie tardive oppure un'altra delle condizioni elencate in tabella 9.

Genetica

La malattia di Huntington presenta una trasmissione autosomica dominante. Il gene è stato isolato molto recentemente: è situato sul braccio corto del cromosoma 4, in posizione telomerica. Gli individui affetti presentano un elevato numero di ripetizioni di una tripletta CAG, che producono una modificazione di sintesi di una proteina denominata "huntingtina". Questo meccanismo patogenetico accomuna la malattia di Huntington alla distrofia miotonica ed alla sindrome dello X fragile. Gli individui omozigoti sono clinicamente indistinguibili da quelli eterozigoti.

Le mutazioni spontanee sono molto rare.

9. SINDROMI COREICHE

| | |
|---------------------------|---|
| Forme ereditarie | Malattia di Huntington Neuroacatocitosi Corea benigna ereditaria Coreoatetosi parossistiche |
| Forme idiopatiche | Corea di Sydenham Corea gravidica Corea indotta da contraccettivi |
| Forme sintomatiche | Coreoatetosi ischemica Corea da farmaci (include le discinesie tardive) Coreoatetosi tireotossica Coreoatetosi lupoide |

Bibliografía

Albanese A (1990) Extrapyramidal system, motor ganglia and movement disorders. *Rev Neurosci*, 2: 145-163.

Albanese A (1991) **I gangli motori e i disturbi del movimento.** *Neurobiologia clinica*. Padova: Piccin.

Bressman SB, DeLeon D, Brin MF, et al. (1989) Idiopathic dystonia among Ashkenazi jews: evidence for autosomal dominant inheritance. *Ann Neurol*, 26: 612-620.

Brooks VB (1986) **The neural basis of motor control.** New York: Oxford University Press.

Comings DE, Comings BG (1987) A controlled study of Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 41: 701-741, 742-760, 761-781, 782-803, 804-821.

Dwork AJ, Balmaceda C, Fazzini EA, MacCollin M, Corbett L, Fahn S (1993) Dominantly inherited, early onset parkinsonism: neuropathology of a new form. *Neurology*, 43: 69-74.

Elble RJ (1986) Physiologic and essential tremor. *Neurology*, 36: 225-231.

Elble RJ, Moody C, Higgins C (1990) Primary writing tremor. A form of focal dystonia? *Mov Disord*, 5: 118-126.

Fahn S, Marsden CD, Calne, DB, eds (1988) **Dystonia 2.** New York: Raven (Advances in Neurology; 50).

Fish DR, Sawyers D, Allen PJ, Blackie JD, Lees AJ, Marsden CD (1991) The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. *Arch. Neurol*, 48: 210-214.

Fitzgerald PM, Jankovic J (1989) Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord*, 4: 249-260.

Golbe LI (1991) Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology*, 41: 168-173.

Hayden MR (1981) **Huntington's chorea.** Berlino: Springer.

The Huntington's disease collaborative research group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72: 971-983.

Imai H, Narabayashi H, Sakata E (1986) "Pure akinesia" and the later added supranuclear opthalmoplegia. In: Yahr MD, Bergmann KJ, eds. **Parkinson's disease.** New York: Raven: 207-212. (Advances in Neurology; 45).

Jankovic J, Tolosa E, eds (1988) **Facial dyskinesias**. New York: Raven (Advances in Neurology; 49).

Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos PM, Altin MS (1977) Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm: operative techniques and results in 47 patients. **J Neurosurg**, 47: 321-328.

Kachi T, Rothwell JC, Cowan JMA, Marsden CD (1985) Writing tremor: its relationship to benign essential tremor. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, 48: 548-550.

Koller WC, Busenbark K, Gray C, Hassanein RS, Dubinsky R (1992) Classification of essential tremor. **Clin Neuropharmacol**, 15: 81-87.

Kramer PL, DeLeon D, Ozelius L, et al. (1990) Dystonia gene in Ashkenazi jewish population is located on chromosome 9q32-34. **Ann Neurol**, 27: 114-120.

Lee LV, Pascasio FM, Fuentes FD, Viterbo GH (1976) Torsion dystonia in Panay, Philippines. In: Eldridge R, Fahn S, eds. **Dystonia**. New York: Raven: 137-151. (Adv. Neurol; 14).

Lees AJ (1985) **Tics and related disorders** Edinburgo: Churchill Livingstone.

Marsden CD, Fahn S, eds (1982) **Movement disorders**. Londra: Butterworth Scientific.

Marsden CD, Fahn S, eds (1987) **Movement disorders 2**. Londra: Butterworths.

Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, et al. (1991) Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, 54: 397-400.

Nutt JC, Hammerstad JP, Gancher ST (1992) **Parkinson's disease**. Londra: Edward Arnold (100 Maxims in Neurology; 2).

Parent A (1986) **Comparative neurobiology of the basal ganglia**. New York: John Wiley.

Quinn N (1989) Multiple system atrophy: the nature of the beast. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, (Special supplement): 78-89.

Quinn NP, Luthert P, Honavar M, Marsden CD (1989) Pure akinesia due to Lewy body Parkinson's disease: a case with pathology. **Mov Disord**, 4: 85-89.

Quinn NP, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD (1988) Hereditary myoclonic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. **Dystonia 2**. New York: Raven: 391-401. (Adv. Neurol; 50).

Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L (1991) Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. **Neurology**, 41: 1298-1299.

Rilzy DE, Lang AE, Lewis A, et al. (1990) Cortical-basal ganglionic degeneration. **Neurology**, 40: 1203-1212.

Stern G, ed (1990) **Parkinson's disease**. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH, eds (1990) **Parkinson's disease. Anatomy, pathology, and therapy**. New York: Raven (Advances in Neurology; 53).

Weiner WJ, Lang AE, eds (1989) **Movement disorders: a comprehensive survey**. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Corporation.

Wilhelmsen KC, Weeks DE, Nygaard TG, et al. (1991) Genetic mapping of "Lubag" (X-linked dystonia-parkinsonism) in a Filipino kindred to the pericentromeric region of the X chromosome. **Ann Neurol**, 29: 124-131.

Zilber N, Korczyn AD, Kahana E, Fried K, Alter M (1984) Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. **J Med Genet**, 21: 13-20.

SCHEDA clinica

Si tratta di un uomo di 63 anni, ritiratosi dal lavoro all'età di 60 per i problemi neurologici di cui soffre. A 59 anni sono comparsi disturbi del tono dell'umore (instabilità emotiva, irritabilità, depressione) e della deambulazione. Per circa un anno le condizioni cliniche sono rimaste stazionarie. Un anno dopo, è stato effettuato uno studio morfologico dell'encefalo mediante RMN, che ha evidenziato la presenza di atrofia diffusa delle strutture corticali e sottocorticali, particolarmente evidente a carico dei peduncoli cerebellari e del cervelletto. Le condizioni cliniche hanno avuto un andamento rapidamente ingravescente: a soli due anni dall'esordio, la rigidità era molto accentuata e interessava i muscoli assiali ed i quattro arti (in modo più grave a sinistra). Un esame neurologico effettuato ad 1 anno dall'esordio dei sintomi ha evidenziato la presenza di disturbi dell'andatura, dell'equilibrio, dell'eloquio e dei movimenti coniugati dello sguardo; questi si sono aggravati rapidamente fino ad oggi. La ripresa illustra il paziente all'età di 63 anni.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

La mimica facciale è ridotta, i movimenti di ammiccamento sono rari. I movimenti oculari sono gravemente compromessi: le immagini illustrano la paralisi dei movimenti coniugati di verticalità dello sguardo e la grave limitazione dei movimenti sul piano orizzontale. È presente il fenomeno degli occhi di bambola, che indica la conservazione del riflesso oculocefalico e quindi la natura sopranucleare della oftalmoplegia. È presente anche un blefarospasmo, come avviene comunemente nella malattia di Steele-Richardson-Olszewski. La rigidità del collo è quasi invincibile. La fluenza verbale è compromessa dalla presenza di una grave disartria, che rende la parola di difficile comprensione, il paziente è consapevole della difficoltà di comunicare verbalmente.

L'eloquio è disartrico e quasi inintelligibile. Il paziente cade spesso, sia per la grave compromissione dei riflessi posturali che per la limitazione dell'esplorazione visiva spaziale.

La postura del tronco è alterata in modo tipico, a causa della presenza di una distonia assiale in estensione, che differenzia in modo caratteristico la malattia di Steele-Richardson-Olszewski dalla malattia di Parkinson. Gli arti sono rigidi, in modo più grave a sinistra. Si evidenziano segni di spasticità, prevalentemente a carico degli arti di sinistra, dove sono presenti un'accentuazione dei riflessi osteo-tendinei e un clono esauribile del piede. La velocità e l'ampiezza dei movimenti delle dita sono ridotte. La prova della tirata evidenzia una marcata compromissione dei riflessi posturali. La deambulazione è difficoltosa, rallentata ed incerta, le sincinesie della marcia sono ridotte a sinistra.

DIAGNOSI

Il quadro clinico qui descritto soddisfa tutti i criteri proposti da Golbe e collaboratori per porre diagnosi di malattia di Steele-Richardson-Olszewski.

Si tratta di un agricoltore di 65 anni, che si è ritirato dal lavoro a causa dei problemi neurologici. All'età di 60 anni, ha notato di avere difficoltà ad usare la mano destra per manipolare oggetti e per eseguire compiti motori che richiedano un controllo fine della motilità (ad esempio, usare le posate e gli utensili). La mano sinistra è stata interessata in modo più tardivo e meno grave. I disturbi prassici si sono gradualmente estesi anche ad altre funzioni: si sono rese evidenti anche aprassie della marcia e dell'abbigliamento.

Da qualche tempo il paziente lamenta rigidità degli arti di destra; non è stato possibile stabilire con esattezza l'epoca di esordio degli altri segni parkinsoniani (rigidità ed ipomimia).

OBIETTIVITA' NEUROLOGICA

Il quadro neurologico è quello di un parkinsonismo associato ad aprassia.

L'espressione facciale è ipomimica, l'ammiccamento è ridotto, i movimenti oculari sono conservati. L'eloquio non è fluente, è disartrico ma comprensibile. È presente una importante rigidità assiale, molto evidente sia durante la stazione eretta che durante la deambulazione; vi è una alterazione posturale degli arti superiori, soprattutto del destro, che il paziente tiene parzialmente flesso ed abdotto e che non pendola durante la marcia. Tutte le prove prassiche sono alterate, soprattutto a destra. Il paziente non è in grado di fare il segno della croce, né con la mano destra né con la mano sinistra, e presenta una grave aprassia dell'abbigliamento. Lo schema corporeo (discriminazione destra/sinistra) è conservato. L'esecuzione di movimenti passivi evidenzia una marcata rigidità del collo, del tronco e degli arti di sinistra.

La gravità del disturbo prassico non consente di valutare la motilità fine delle dita della mano destra: il paziente non riesce assolutamente ad eseguire i movimenti fini delle dita, né su comando verbale, né su imitazione. A sinistra, i movimenti della mano e delle dita sono impacciati, rallentati, e di ampiezza ridotta. I riflessi posturali sono gravemente

compromessi. La marcia è aprassica: i passi sono mal cadenzati, il paziente solleva il piede esageratamente dal suolo come se steppasse, la postura degli arti superiori è alterata.

DIAGNOSI

Si tratta di un tipico caso di degenerazione cortico-basale.

È una donna di 40 anni, nata a Santo Domingo nelle Isole Filippine, da genitori consanguinei; ha una gemella monozigotica probabilmente affetta da parkinsonismo. La famiglia è composta da nove figli, quattro femmine (tra cui le due gemelle monozigotiche) e cinque maschi (uno dei quali è affetto da parkinsonismo).

L'esordio della sintomatologia risale all'età di 32 anni, quando la paziente ha iniziato ad avvertire difficoltà a muovere gli arti inferiori. Fin dall'esordio dei sintomi era presente una distonia dolorosa del piede destro, che non consentiva un normale appoggio a terra). Circa quattro anni più tardi, si è manifestato tremore a riposo. La sintomatologia si è aggravata progressivamente perché sono comparse: rigidità, che ha interessato dapprima gli arti e poi anche la muscolatura assiale, e acinesia. L'acinesia notturna rende difficili i movimenti durante il riposo a letto. La sintomatologia è stata per lungo tempo misconosciuta ed il quadro clinico è stato collegato per molti anni ad un disturbo somatoforme e trattato di conseguenza.

All'età di 38 anni, la paziente è stata trattata per la prima volta da noi con basse dosi di levodopa e inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi l-aromatici. Questi dosaggi hanno consentito di controllare bene i disturbi per circa un anno. In seguito, il quadro clinico si è aggravato e sono comparse fluttuazioni motorie, che ora hanno l'aspetto di un tipico fenomeno on-off. Con il passare degli anni, il parkinsonismo si è aggravato ed i segni distonici si sono attenuati.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Il filmato illustra una ripresa effettuata 12 ore dopo la sospensione della terapia antiparkinsoniana. L'espressione facciale è amimica, l'ammiccamento è estremamente ridotto. L'eloquio è fluente, ma disprosodico, rallentato, e con frequenti esitazioni, sia a causa del parkinsonismo, che per l'imperfetta padronanza della lingua italiana. La postura è

alterata dalla rigidità assiale. I due arti di destra sono molto rigidi. Durante l'esecuzione dei movimenti fini è presente un certo impaccio motorio bilaterale. Quando protende le braccia in avanti, compare una distonia della mano destra, con abduzione delle dita. È presente anche una contrattura distonica del piede destro, non illustrata nel filmato.

I riflessi posturali sono assenti. La paziente perde l'equilibrio spontaneamente e non è in grado di camminare autonomamente, sia a causa della grave compromissione dell'equilibrio che per la presenza di acinesia. L'acinesia paradossale dà l'impressione che i piedi siano incollati al pavimento, poiché la paziente non riesce a girare su se stessa senza l'aiuto di un'altra persona.

DIAGNOSI

Il quadro clinico, la familiarità e l'etnia a cui la paziente appartiene, indirizzano chiaramente la diagnosi verso un parkinsonismo con distonia delle Filippine (sindrome Lu-bag). Questa forma morbosa ha una trasmissione eterosomica, legata cioè al cromosoma X. Il fatto che questo soggetto sia di sesso femminile ha suscitato alcune perplessità diagnostiche. In letteratura, però, sono stati già descritti altri casi simili a questo, che sono stati interpretati secondo ipotesi simili a quelle avanzate per spiegare l'incidenza nel sesso femminile di distrofia muscolare a trasmissione eterosomica.

È un uomo di 75 anni, che circa 10 anni fa ha iniziato ad avvertire un impaccio motorio dell'arto inferiore sinistro. Tre anni più tardi, nel 1985, si sono manifestati una perdita di destrezza nei movimenti fini delle dita delle mani, un lieve tremore a riposo ed un disturbo della marcia (con passi piccoli e sporadici episodi di acinesia paradossale).

Nello stesso anno, il paziente ha iniziato ad assumere farmaci antiparkinsoniani (levodopa e dopaminoagonisti) senza benefici sostanziali.

Quando è arrivato alla nostra osservazione, all'età di 73 anni, aveva una storia clinica di 8 anni di malattia; le sue condizioni generali erano discrete e l'acinesia della marcia rappresentava il sintomo dominante. Vi era una buona mimica facciale, le gesticolazioni erano normali, accavallava le gambe in modo sciolto. La marcia, invece, era notevolmente compromessa, rallentata, a piccoli passi, con alcuni episodi di acinesia paradossale. La terapia antiparkinsoniana è stata sospesa ed il paziente è stato rivalutato a distanza di un mese; le condizioni motorie erano quasi sovrapponibili a quelle osservate al tempo dell'assunzione della terapia.

Circa un anno più tardi, sono stati osservati la compromissione dei riflessi posturali ed un ulteriore aggravamento del disturbo della marcia, con frequenti episodi di acinesia paradossale.

È stato sottoposto ad uno studio morfologico dell'encefalo con RMN, che ha mostrato la presenza di atrofia delle strutture corticali e sottocorticali, ma non alterazioni specifiche nei gangli motori. È stato effettuato uno studio del sistema nervoso vegetativo, che ha confermato la presenza di disautonomia.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

La ripresa è stata effettuata 12 ore dopo la sospensione della terapia antiparkinsoniana. La mimica facciale è ridotta, l'ammiccamento è conservato. La voce è ipofonica, la prosodia è alterata, ma tutte le parole sono comprensibili. La postura in flessione è molto diversa dalla postura del paziente 1, perché qui non vi sono segni di distonia assiale. Il tono muscolare dei

quattro arti è normale. La motilità fine delle dita è sostanzialmente conservata. I riflessi posturali sono notevolmente compromessi; la deambulazione è a piccoli passi, gli episodi di acinesia paradossale sono frequenti, particolarmente quando il paziente gira su se stesso.

DIAGNOSI

Le caratteristiche del paziente sono simili a quelle che configurano il quadro dell'acinesia pura, che attualmente si ritiene sia una forma benigna (o iniziale) di malattia di Steele-Richardson-Olszewski. Questo caso differisce dagli altri casi di acinesia pura finora descritti per la presenza di tremore. Il termine inglese "lower body parkinsonism" è utilizzato per indicare le forme cliniche di questo tipo, sul cui inquadramento nosografico si abbia incertezza.

È una donna di 45 anni, affetta da psicosi schizofrenica, che assume da molti anni farmaci neurolettici. Non vi è familiarità per distonia o per altri disturbi del movimento.

Circa 4 anni fa è comparsa per la prima volta una distonia orofacciale. I movimenti distonici si sono rapidamente diffusi al collo e alla muscolatura assiale. Attualmente presenta una distonia generalizzata che coinvolge il distretto orofacciale, il collo, il tronco ed i quattro arti.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

L'espressione facciale è modificata dalla presenza di movimenti distonici del viso (soprattutto nella parte inferiore), che provocano smorfie non controllabili dalla paziente.

Le discinesie della lingua provocano l'emissione di rumori e disturbano l'eloquio. È presente una distonia cervicale complessa (con flessione, estensione e retropulsione del capo), che si aggrava durante la marcia. L'andatura è sciolta, nonostante la postura anormale del tronco, e l'estrema riduzione dei movimenti pendolari associati. È presente, infatti, anche un parkinsonismo da neurolettici, rivelato oltre che dalla riduzione dei movimenti pendolari durante la marcia, anche dalla presenza di un tremore parkinsoniano dell'arto superiore. La distonia colpisce anche gli arti inferiori, con movimenti di torsione e estensione dei piedi.

DIAGNOSI

La combinazione di segni parkinsoniani e di una distonia con fenomenologia complessa è tipica delle forme tardive. La distonia è generalizzata poiché vi è un interessamento degli arti inferiori contemporaneo a quello di altri distretti. Si tratta, quindi, di un caso di distonia tardiva generalizzata, con parkinsonismo da neurolettici.

È una ragazza di 22 anni, primogenita di tre fratelli, nata a termine di una gravidanza normale. Vi è stata una sofferenza perinatale dovuta alla distocia del parto. Nessun altro familiare presenta disturbi del movimento. I genitori ricordano di aver notato i primi sintomi verso i tre anni di vita e li descrivono come movimenti atetoidi dell'arto superiore sinistro. Attualmente la ragazza presenta una emidistonia sinistra, difficoltà dell'eloquio e della oculomozione. Ha subito diversi interventi chirurgici: in età infantile è stato corretto lo strabismo, in seguito sono state eseguite diverse tenotomie nell'arto superiore sinistro (bicipite, muscolo brachiale) e nell'arto inferiore sinistro (muscoli adduttori). Ha eseguito molti accertamenti neuroradiologici in età infantile, che indicano la possibilità che vi sia stato un danno ipossico. Un esame RMN, effettuato nell'aprile del 1992, mostra la presenza di una dilatazione del corno frontale e della cella media del ventricolo laterale di destra, per atrofia delle strutture sottocorticali dello stesso emisfero.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Il quadro clinico è quello di una emidistonia sinistra. L'espressione facciale, durante l'eloquio è alterata dalle discinesie dei muscoli mimici, l'eloquio è disartrico ma comprensibile. I movimenti distonici e le alterazioni posturali sono evidenti in tutti i distretti di sinistra: la spalla è innalzata, il braccio è ruotato all'interno e all'indietro ed è abdotto, il gomito è flessione ed il polso è esteso, la mano è serrata a pugno. La paziente è costretta ad aiutarsi con la mano destra per riuscire ad estendere le dita della mano sinistra. Mantiene la stazione eretta senza difficoltà; i movimenti della deambulazione scatenano una alterazione posturale con iperestensione dell'arto inferiore sinistro che impedisce la normale deambulazione. Questa può essere osservata non appena la paziente inizia a camminare.

DIAGNOSI

Si tratta di una emidistonia dovuta a encefalopatia ipossica perinatale. Le forme di emidistonia sono esclusivamente di origine secondaria e sono spesso causate da sofferenza perinatale. Va notato che, nonostante la causa della distonia abbia agito in epoca perinatale, i sintomi della distonia possono manifestarsi anche a distanza di diversi anni. Le alterazioni osservate sono dovute sia alla presenza di distonia, che ai segni piramidali, oltre che agli esiti degli interventi ortopedici.

Si tratta di un professionista di 54 anni, che non presenta alcuna familiarità per distonia né per altri disturbi del movimento. All'età di 50 anni ha avvertito per la prima volta la comparsa di disturbi a carico degli occhi: accentuazione dell'ammiccamento, xeroftalmia, iperemia delle congiuntive. Durante i mesi successivi i sintomi si sono aggravati: l'attività spasmodica è diventata quasi continua e di intensità tale da provocare la chiusura prolungata delle palpebre. Il paziente poteva guardare la televisione o guidare soltanto tenendo le palpebre sollevate con le mani. Circa un anno dopo, ha iniziato ad avvertire movimenti involontari anche della muscolatura periorale, della lingua e del platisma; si sono manifestati i primi disturbi della fonazione e della masticazione.

Il paziente ricorre a trucchi sensoriali per controllare, almeno in parte, i movimenti involontari: ad esempio, per tenere gli occhi aperti, pronuncia a lungo la lettera A. Le analisi di laboratorio hanno permesso di escludere che si tratti di una malattia di Wilson o di una neuroacantocitosi; lo studio morfologico dell'encefalo mediante RMN non ha mostrato alcuna anomalia.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

I movimenti distonici interessano i muscoli mimici del distretto facciale superiore ed inferiore e la lingua. Si presentano come contrazioni spasmodiche aritmiche di durata variabile; occasionalmente si manifestano contratture spasmodiche prolungate (che durano alcuni secondi) di tutti i distretti interessati; tali contratture alterano completamente l'espressione facciale e provocano la chiusura degli occhi e la protrusione della lingua.

DIAGNOSI

Si tratta di un tipico caso di distonia segmentale cranica, con

esordio in età adulta, di origine idiopatica e con incidenza sporadica. I sintomi del disturbo non sono particolarmente evidenti anche a causa del fatto che il paziente è stato trattato recentemente con infiltrazioni locali di tossina botulinica periorbitali. Il termine “sindrome di Meige” è utilizzato per indicare l’associazione di blefarospasmo con distonia orolinguale, come si osserva in questo caso.

Si tratta di un funzionario di 57 anni, che ha una familiarità per tremore essenziale.

All'età di 47 anni ha presentato per la prima volta un tremore di negazione del capo, che si accentuava quando tentava di mantenere il capo immobile. Cinque anni più tardi, nel 1987, si è manifestato un torcicollo spasmodico di tipo rotazionale semplice.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Sono presenti un torcicollo rotazionale semplice, con deviazione tonica del capo verso sinistra, e un tremore distonico del capo. Il tremore peggiora quando il paziente contrae i muscoli interessati dalla distonia, infatti, quando ruota il capo verso sinistra il tremore diventa più ampio. Viceversa, quando il paziente ruota il capo verso destra, il tremore si attenua fino a scomparire. La mimica facciale è conservata, l'ammicciamento è regolare, l'eloquio fluente; non si evidenziano alterazioni posturali di rilievo. Il muscolo trapezio di destra è ipertrofico. Il tono muscolare è nella norma e così pure la motilità fine delle dita.

Anche la marcia non presenta anomalie, nonostante la deviazione del collo.

DIAGNOSI

Si tratta di una distonia cervicale (torcicollo spasmodico). È un caso tipico di torcicollo rotazionale semplice, associato a tremore distonico, in presenza di familiarità per tremore essenziale. La distonia cervicale illustrata in questo caso contrasta con la complessità dei movimenti osservati nella paziente 5.

Si tratta di un impiegato di 63 anni, che non ha alcuna familiarità per disturbi del movimento. All'età di 53 anni, ha avvertito le prime difficoltà di scrittura, che consistevano in un affaticamento dei muscoli della mano durante la scrittura, che causava un peggioramento della grafia. Nel corso degli ultimi anni, questa condizione è peggiorata perché, dopo alcuni minuti di scrittura, compare un dolore crampiforme dei muscoli della mano e dell'avambraccio. Il paziente ha notato che l'intensità del disturbo è maggiore al mattino.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Durante la scrittura, la mano assume progressivamente una postura in flessione ulnare, mentre il pollice e l'indice si estendono. Dopo pochi minuti di scrittura, compare un intenso dolore crampiforme dei muscoli flessori. La grafia è inizialmente normale, ma peggiora progressivamente, fino a divenire illeggibile. La semeiologia di questa forma è affatto diversa da quella illustrata nel paziente 16.

DIAGNOSI

Si tratta di un caso di distonia focale dell'arto superiore destro (crampo dello scrivano).

È un musicista di 41 anni, sonatore di flauto traverso. Da circa dieci anni manifesta i sintomi di una distonia focale dell'arto superiore destro. I primi disturbi si sono manifestati all'età di 30 anni, con un crampo dello scrivano; successivamente, la distonia è comparsa anche durante il suono dello strumento. Il problema è divenuto gradualmente più grave, fino al punto che il paziente non si è esibito più in pubblico.

All'età di 36 anni è stata diagnosticata una malattia di Dupuytren; nello stesso anno, il paziente è stato operato per questa ragione. L'intervento chirurgico non ha migliorato la distonia.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Dopo pochi minuti dall'inizio dell'esecuzione, si attiva un crampo in flessione delle ultime tre dita della mano destra, a cui il paziente cerca di opporsi attraverso l'estensione del mignolo: la sequenza motoria che ne risulta è evidentemente anormale ed è di impedimento per l'attività musicale. Vi è anche un lieve tremore posturale della mano sinistra, quando le braccia sono estese di 90 gradi.

DIAGNOSI

Si tratta di una distonia focale dell'arto superiore destro (crampo del musicista).

Si tratta di una dirigente d'azienda di 50 anni. Nel 1980 ha presentato i primi disturbi della voce. Inizialmente, il disturbo era molto lieve e la paziente era inconsapevole del problema. Solo quando era al telefono, gli interlocutori all'altro capo del filo le chiedevano ripetutamente se fosse raffreddata.

Il disturbo si è aggravato nell'arco di un anno circa, fino a raggiungere la gravità attuale, poi è rimasto stazionario.

Durante i primi anni di malattia la paziente riusciva a parlare meglio quando si tappava il naso; ora questo trucco sensoriale non è più efficace. Il canto, il riso e il tossire non hanno mai avuto effetto sulla disfonia, che migliora soltanto con il pianto.

Non è chiaro se altri membri della famiglia siano affetti da disturbi del movimento, poiché vi sono due casi sospetti che non abbiamo potuto visitare: la nonna paterna avrebbe avuto una paralisi delle corde vocali in età senile, ed una sua figlia (zia della paziente) ha presentato disturbi della deglutizione e della fonazione negli ultimi dieci anni di vita (dai 70 agli 80).

Questa paziente ha consultato 38 specialisti di varie discipline mediche (otorinolaringoiatri, neurologi, psicologi, psichiatri, internisti) senza ottenere una diagnosi corretta per ben 10 anni. Gli esami clinici (neurofisiologici e morfologici, ivi incluso un esame RMN) sono risultati tutti nella norma.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Questa paziente presenta una grave forma di disfonia distonica dell'abducente (muscolo cricoaritenoidico posteriore). La voce presenta caratteristiche molto tipiche: è ipofonica, bisbigliata, soffiante, sfiatata. Tutti i parametri fonici sono molto alterati: volume, timbro e melodia dell'eloquio. La fonazione avviene in fase di inspirazione e comporta un enorme sforzo; l'affaticamento induce un peggioramento progressivo, che porta all'afonia. La paziente non presenta segni di distonia in altri distretti, ha una mimica facciale normale, ammicca regolarmente, non è rigida, non presenta tremore, né alterazioni posturali.

DIAGNOSI

Si tratta di una disfonia distonica dell'abduzione. Questa forma interessa bilateralmente il muscolo abduzione delle corde vocali. L'esame videolaringoscopico mostra un'attività spasmodica delle corde vocali in abduzione, soprattutto a sinistra. Si tratta di una forma idiopatica, forse a carattere familiare.

Si tratta di un ingegnere di 65 anni, ora in pensione, senza alcuna familiarità per disturbi del movimento. La sua storia medica non presenta alcuna peculiarità. Circa 8 anni fa, nel 1984, dopo la morte della moglie, ha iniziato a rendersi conto che parlare gli richiedeva un discreto sforzo e che la voce era cambiata, poiché a volte era strozzata, discontinua, di volume ridotto. Il disturbo dell'eloquio ha avuto un andamento lentamente ingravescente ed è tutt'ora lieve. Il paziente giudica il disturbo non invalidante e non richiede trattamento.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

In questo caso, il disturbo della fonazione è molto diverso da quello della paziente 11.

Qui si tratta di una forma molto lieve di disfonia distonica degli adduttori, poiché vi è un'attività spasmodica dei muscoli tiroaritenoidi durante la fonazione, il che interferisce con la normale attività fonatoria. Lo spazio tra le corde vocali è ridotto; pertanto, il paziente è costretto ad uno sforzo espiratorio nel tentativo di forzare la resistenza posta al passaggio dell'aria. La disfonia che ne deriva è molto caratteristica: la voce è ipofonica, discontinua, emessa con sforzo, strozzata, tremula.

DIAGNOSI

Si tratta di una disfonia distonica degli adduttori. Data la particolare lievità del quadro clinico, in questo caso possono esistere dubbi diagnostici. La diagnosi deve essere confermata con l'osservazione diretta delle corde vocali e con l'esame elettromiografico dei muscoli interessati. Questo caso rappresenta un reperto occasionale, in un paziente che non ha consultato i medici per la disfonia. Nei casi gravi, il quadro clinico è molto drammatico ed invalidante.

Si tratta di una casalinga di 62 anni, che, dall'età di 58 anni, presenta un emispasmo facciale sinistro. Non ha avuto segni riferibili a paralisi periferica del nervo facciale di sinistra. Dopo 2 anni dall'esordio dei disturbi, è stata sottoposta ad uno studio EMG dei muscoli orbicolari dell'occhio e della bocca, che ha permesso di escludere una sofferenza neurogena del nervo facciale. Lo studio morfologico dell'encefalo mediante RMN non ha evidenziato anomalie morfologiche dell'arteria basilare, né un conflitto neurovascolare, né possibili cause di lesioni del nervo facciale. La paziente è stata trattata circa tre mesi fa con tossina botulinica; l'attività muscolare involontaria è ripresa da circa due settimane.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

È possibile osservare contrazioni rapide e ripetitive a carico dei muscoli innervati dal nervo facciale di sinistra. Dal punto di vista semeiologico, queste contrazioni sono delle mioclonie. Il disturbo è più evidente nei muscoli innervati dalla branca facciale inferiore, come è indicato dallo spostamento clonico dell'angolo della bocca verso sinistra, poiché i muscoli innervati dalla branca facciale superiore risentono ancora del trattamento di denervazione chimica.

DIAGNOSI

Si tratta di un emispasmo del nervo facciale di sinistra.

È una studentessa di 22 anni, nata da un parto distocico, durante il quale è verosimile che sia avvenuto un trauma con distrazione del rachide cervicale. La paziente è affetta fin dalla nascita, da scoliosi dorsale sinistro-convessa con curva di compenso lombare. Vi è soltanto una deviazione del capo associata a dolenzia dei muscoli nuchali. La paziente è stata sottoposta ad un esame EMG, che ha evidenziato un'attività tonica continua a carico del muscolo sternocleidomastoideo di destra.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Il collo è deviato in una postura fissa ed i muscoli trapezi sono asimmetrici. Non vi sono movimenti involontari, né vi è attività spasmodica. Il resto dell'esame obiettivo neurologico è normale.

DIAGNOSI

La paziente ha ricevuto diagnosi di distonia. Il quadro clinico, però, non è compatibile con questa ipotesi. La presenza di un trauma periferico durante la nascita suggerisce la diagnosi di torcicollo congenito.

Si tratta di funzionario di 69 anni, ora in pensione, che da circa 15 anni presenta un tremore degli arti superiori. Durante i primi anni, il tremore era lieve, poi si è accentuato molto lentamente. Da circa 4 anni si è manifestato anche un lieve tremore della voce.

Quando beve alcol (ad esempio, 1 o 2 bicchieri di vino) il tremore si attenua.

Tra i consanguinei, sono presenti altri casi di tremore: la nonna paterna, una sorella ed un nipote. Il padre è morto in età giovanile.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Il paziente presenta un tremore posturale degli arti superiori. Il movimento è fine ed ha una frequenza di 8-10 Hz. La componente posturale si manifesta sia durante il mantenimento di posture fisse antigravità, che durante i movimenti fini delle dita e quando il paziente manipola oggetti.

DIAGNOSI

Si tratta di un caso di tremore essenziale familiare con risposta all'alcol. La distribuzione del tremore (arti superiore e distretto cranico), le sue caratteristiche (frequenza e natura posturale), l'andamento del tempo e la familiarità non pongono dubbi sull'inquadramento nosografico.

È un ufficiale di Marina di 65 anni, destrimano, attualmente in pensione. Non vi è familiarità per i disturbi del movimento. Circa dieci anni fa, nel 1982, si è manifestata una difficoltà ad utilizzare l'arto superiore destro, legata allo svolgimento di compiti specifici.

Vi è un tremore della mano destra, che si manifesta durante la scrittura o durante i movimenti che richiedano particolare destrezza (ad esempio, utilizzare un cacciavite).

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Appena il paziente posiziona l'arto destro per scrivere, si scatena un grossolano tremore, di grande ampiezza e bassa frequenza, che resta invariato per tutto il tempo in cui il paziente scrive. A differenza che nel campo dello scrivano, la grafia non peggiora con l'affaticamento ed è semplicemente alterata dalla presenza di tremore durante tutto il periodo di scrittura. L'arto sinistro non presenta alcun disturbo: la spirale non è tremula e la differenza con quella eseguita con la mano destra (dominante) è evidente.

DIAGNOSI

Questo paziente presenta un tremore primario della scrittura. Questa particolare forma di tremore è da taluni classificata tra le varianti del tremore essenziale, da altri è considerata una particolare forma di distonia focale. È chiaro che il tremore primario della scrittura presenta l'aspetto di una forma di passaggio tra queste due condizioni. Le sue caratteristiche neurofisiologiche lo avvicinano, però, al tremore essenziale; pertanto è stato qui inserito tra i tremori.

Questo ragazzo di 22 anni lavora come meccanico. All'età di 5 anni è comparso un tic isolato delle palpebre, che consisteva in un ammiccamento eccessivo. In seguito, si sono manifestati altri tic motori a carico delle spalle, delle sopracciglia, dei muscoli oculomotori, (che sono tutt'ora presenti, come è mostrato nel filmato), delle mani, delle labbra e del collo. Qualche anno più tardi, accanto a molteplici tic motori, il paziente ha iniziato a produrre tic sonori: emetteva rumori gutturali, tirava su con il naso, etc.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Attualmente i tic sonori sono alquanto rari, mentre vi sono molti tic motori, sia semplici che complessi. Il filmato mostra numerosi tic motori semplici del viso e delle spalle. La stanchezza, lo stress, le emozioni aggravano i tic, che il paziente riesce a reprimere volontariamente per limitati intervalli di tempo.

DIAGNOSI

Anche se attualmente i tic sonori sono alquanto rari, la storia clinica ne indica chiaramente la presenza per periodi prolungati. La diagnosi è di sindrome di Gilles de la Tourette.

È una donna di 43 anni, affetta dall'infanzia da una sindrome comiziale e tutt'ora in trattamento con farmaci antiepilettici. È stata ricoverata per molti anni presso un istituto psichiatrico. Da un numero imprecisato di anni presenta tic multipli, motori e sonori, semplici e complessi. Non sono disponibili dati anamnestici sulla famiglia, poiché ha sempre vissuto in istituzioni pubbliche senza contatto con familiari.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Il quadro clinico mostra la presenza di tic motori multipli, sia semplici che complessi, e tic sonori. La paziente presenta anche un grave disturbo ossessivo-compulsivo. Vi sono compulsioni motorie e, soprattutto, verbali; tra queste, una forma particolarmente bizzarra consiste nella incapacità di contare, di denominare o di leggere ad alta voce i numeri; quando le viene richiesto di riferire un dato numerico la paziente è in grado di fornire correttamente una risposta scritta o gestuale. Nel filmato la paziente indica con le mani l'età del figlio.

DIAGNOSI

Vista la povertà del dato anamnestico, non si può escludere che i movimenti involontari siano comparsi in epoca relativamente recente, e che possano essere correlati all'assunzione di farmaci anticomiziali. I tic tardivi sono piuttosto rari, ma esistono in letteratura casi di discinesie tardive molto simili a quanto osservato in questa donna. A parte questa considerazione, il quadro clinico è tipicamente quello di una sindrome di Gilles de la Tourette con sintomatologia completa.

Si tratta di un uomo di 54 anni, la cui madre era affetta da malattia di Huntington.

Circa dieci anni fa, ha iniziato a manifestare movimenti involontari di tipo ticcoso del volto, che si sono lentamente accentuati ed estesi agli arti e al tronco. Da almeno tre anni sono presenti movimenti coreici e vi è un lieve deterioramento intellettivo, che non rende impossibile al paziente lo svolgimento di attività lavorative, ma ne compromette il rendimento. Anche la deambulazione risente delle discinesie coreiche, che rendono irregolare il passo. Negli ultimi anni, i movimenti involontari hanno iniziato ad interessare anche i muscoli respiratori. Il paziente è consapevole della presenza di discinesie.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Sono presenti movimenti coreici del capo, degli arti e del tronco. I movimenti involontari del diaframma e dei muscoli della parete addominale interferiscono notevolmente con il respiro e con la fonazione. Alcuni di questi movimenti sono tic, altri sono movimenti coreici. I movimenti involontari sono ben evidenti sia a riposo, che con le braccia estese in avanti, che durante la deambulazione e l'esecuzione di movimenti fini con le dita. Il tono muscolare è ridotto e la manovra di sbalottamento degli arti induce movimenti molto ampi.

I riflessi osteo-tendinei sono vivaci.

Il paziente non riesce a tenere la lingua protrusa per 30 secondi. Mantiene con molta difficoltà lo sguardo di lato verso destra, mentre non riesce a mantenere lo sguardo verso sinistra. Le saccadi sono rallentate. Durante i movimenti alternati degli occhi di lato non riesce a sopprimere l'ammiccamento né i movimenti del collo. La traiettoria della deambulazione non è rettilinea, i movimenti pendolari delle braccia sono ampi ed irregolari, talvolta il passo è incerto ed irregolare, poiché i **movimenti** coreici alterano la fase di appoggio del piede.

DIAGNOSI

La familiarità, la sintomatologia e la storia clinica non lasciano dubbi sulla diagnosi di malattia di Huntington. La diagnosi sarebbe stata più difficile durante i primi anni di malattia, quando il paziente presentava esclusivamente una sindrome ticcosa.

Si tratta di un ragazzo di 28 anni, che ha frequentato la scuola fino ad ottenere il diploma di scuola media inferiore e che ha assolto gli obblighi di leva. Attualmente non lavora. La madre era affetta da malattia di Huntington ed è deceduta all'età di 49 anni.

Ha due fratelli di 26 e 24 anni, apparentemente sani.

All'età di 21 anni ha presentato sintomi di una tendenza all'isolamento associata a spunti di aggressività improvvisa; a 23 anni si sono manifestati tremore, balbuzie e mioclonie notturne associate a sogni terrifici. Nello stesso periodo ha iniziato ad assumere farmaci sedativi. All'età di 27 anni si è manifestato un parkinsonismo con rigidità, amimia, andatura a piccoli passi, perdita delle sincinesie della marcia, che è parzialmente regredito dopo la sospensione dei neurolettici. Non ha mai presentato movimenti coreici.

All'età di 28 anni è stato sottoposto ad uno studio RMN dell'encefalo, che ha evidenziato un'atrofia diffusa con riduzione delle dimensioni del nucleo caudato e del putamen bilateralmente.

OBIETTIVITÀ NEUROLOGICA

Vi è una grave acinesia, con riduzione dell'ammiccamento e della fluenza dell'eloquio.

Il collo e la muscolatura assiale sono molto rigidi, ed il tono muscolare degli arti è solo lievemente aumentato. Non vi è tremore a riposo, i movimenti delle mani e delle dita sono lenti ed impacciati e spesso si accompagnano alla comparsa di un tremore distale ampio e di bassa frequenza. Non vi sono movimenti coreici a carico degli arti e del tronco né a riposo, né durante il mantenimento di posture antigravità, né durante la conversazione o l'esecuzione di movimenti volontari. La marcia è abbastanza sciolta, il passo è di lunghezza adeguata, le sincinesie della marcia sono assenti.

Non riesce a mantenere la lingua protrusa per 30 secondi, né è in grado di mantenere lo sguardo di lato per lo stesso periodo di tempo. I riflessi osteo-tendinei degli arti inferiori sono vivaci e **policinetici**.

DIAGNOSI

Si tratta di una forma ipocinetica di malattia di Huntington ad insorgenza giovanile. Il quadro parkinsoniano è aggravato dall'assunzione di neurolettici. La presenza di atrofia della testa del caudato ed i segni clinici tipici della corea (impersistenza motoria, alterazioni dei movimenti oculari) confermano la diagnosi.

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA'. DAVERIUM.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI.

2.1 Principi attivi

Comprese: una compressa da mg 20 contiene:
alfa-diidroergocriptina mesilato mg 20

2.2 Eccipienti.

Comprese: una compressa da mg 20 contiene:
lattosio mg 148
cellulosa microcristallina mg 70
sodio croscarmellosio mg 6
magnesio stearato mg 4
polivinilpirrolidone mg 2

3. FORME FARMACEUTICHE. Comprese. Via di somministrazione: orale.

4. PROPRIETA' FARMACO-TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA.

Farmacologia. *Attività neuroprotettiva.* Alfa-diidroergocriptina mesilato è un alcaloide diidrogenato della segale cornuta che ha recentemente dimostrato di possedere, oltre ad un'attività dopamino-agonista, anche un'attività neuroprotettiva. L'azione neuroprotettiva si esplica attraverso un'azione diretta della diidroergocriptina sul contenuto intracerebrale di glutazione ridotto, importante fattore endogeno di protezione (scavenger) contro la citotossicità dei radicali liberi dell'ossigeno altamente reattivi. Tali radicali liberi si formano sia per effetto dell'invecchiamento cerebrale, che per effetto di stimolazione eccito-tossica, sia infine, per effetto diretto di tossine pro-ossidanti, tutti eventi i quali provocano una concomitante riduzione del contenuto di glutazione ridotto e dell'indice redox (glutazione ridotto/glutazione ossidato) cerebrale. Il trattamento protratto con diidroergocriptina induce un significativo incremento del glutazione ridotto cerebrale, attraverso un'attivazione degli enzimi antiossidanti, sia nel ratto anziano che nell'animale trattato con neurotossine o con pro-ossidanti. In virtù di tale meccanismo la diidroergocriptina protegge dal danno neuronale indotto sia in modelli "in vitro" (invecchiamento o stimolo eccito-tossico) sia in modelli "in vivo" (invecchiamento, ischemia o neurotossine). *Attività dopamino-agonista.* L'alfa-diidroergocriptina mesilato è dotata di elevata affinità per i recettori dopaminergici nei confronti dei quali ha una potente attività agonista sia nel sistema tubero-infundibolare o limbico che nel sistema nigrostriatale e per queste sue proprietà risulta particolarmente utile nel trattamento delle sindromi da carenza dopaminergica.

Tossicologia. La DL₅₀ orale è risultata pari a 2555 e 2340 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo. Per via endovenosa la DL₅₀ nelle stesse specie è risultata pari a 112 e 102 mg/kg. Nelle prove di tossicità a lungo termine effettuate per via orale nel ratto e nella scimmia, alfa-diidroergocriptina è stata ben tollerata anche a dosi molto superiori al dosaggio terapeutico giornaliero nell'uomo. Le prove di teratogenesi e di mutagenesi hanno dato esito negativo. **Farmacocinetica.** Il farmaco è ben assorbito per via orale ed il massimo livello plasmatico è riscontrabile mediamente dopo 1 ora dalla somministrazione. Il farmaco subisce un metabolismo epatico e viene eliminato prevalentemente per via biliare. L'emivita biologica nell'uomo è pari a 12 ore.

5. INFORMAZIONI CLINICHE. 5.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento dei sintomi correlabili al decadimento cognitivo ed alle alterazioni comportamentali associate a sindrome psico-organica senile, a demenza senile o a demenza vascolare. Trattamento di fondo di cefalee ed emicrania. Morbo di Parkinson. Iperprolattinemia e inibizione della lattazione. **5.2 Controindicazioni.** Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco. Gravidanza accertata o presunta e nelle età pediatriche. In relazione al suo effetto inibitorio sulla secrezione latte, l'uso del prodotto è, inoltre, controindicato durante l'allattamento al seno. **5.3 Effetti indesiderati.** Nel corso delle sperimentazioni cliniche alcuni soggetti hanno accusato nausea, vomito, gastralgia, pirosi, dispepsia, stipsi, vertigini, ipotensione, ipotensione ortostatica, lipotimia, astenia, sonnolenza, ansia, cefalea e tachicardia. Gli effetti collaterali si manifestano in genere durante i primi giorni di terapia e sono generalmente transitori. Talora alcuni effetti sono dose-dipendenti e possono essere dominati con una riduzione del dosaggio. Raramente è stata segnalata la comparsa di rash cutaneo. In tal caso, sospendere il trattamento e consultare il medico curante. Nel caso di trattamento associato con L-dopa la frequenza di effetti collaterali quali gastralgia, pirosi,

ipotensione e cefalea è risultata aumentata ed è stata segnalata inoltre la comparsa di edemi. **5.4 Speciali precauzioni per l'uso.** Nei soggetti cefalalgici o Parkinsoniani con galattorrea, amenorrea prolattino-dipendente, disturbi mestruali o acromegalia, il trattamento con DAVERIUM può eliminare la sterilità preesistente. Le donne, quindi, che potrebbero diventare feconde, dovrebbero adottare un metodo di contraccezione meccanica. I pazienti acromegalici con anamnesi di ulcera peptica o con ulcera peptica in corso, data l'assenza di dati sperimentali e di tollerabilità, dovrebbero preferibilmente ricevere un trattamento alternativo. Data l'analogia strutturale con i derivati ergolinici è richiesta cautela quando DAVERIUM viene somministrato ad alte dosi a pazienti con anamnesi di disturbi psicotici, gravi affezioni cardiovascolari, ulcera peptica od emorragie gastroenteriche. **5.5 Uso in caso di gravidanza e di allattamento.** DAVERIUM è controindicato in gravidanza accertata o presunta. In relazione al suo effetto inibitorio sulla secrezione latte, l'uso del prodotto è controindicato durante l'allattamento al seno. **5.6 Interazioni medicamentose.** Non si può escludere la possibilità di interazioni tra alfa-diidroergocriptina e farmaci psico-attivi o ipotensivi. Particolare cautela deve essere adottata in pazienti in trattamento con altri alcaloidi della segale cornuta o farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa in relazione ad un possibile effetto potenziante. **5.7 Posologia e modo di somministrazione.** *Sindrome psico-organica senile; demenza senile; demenza vascolare.* 1ª e 2ª settimana: 10 mg/die la sera prima di coricarsi. 3ª e 4ª settimana: 10 mg due volte al giorno, mattina e sera. Dose di mantenimento: 20 mg due volte al giorno, mattina e sera. *Cefalee, emicranie.* Il prodotto è risultato efficace esclusivamente nel trattamento di fondo delle cefalee, non va pertanto utilizzato per il trattamento acuto dell'accesso cefalalgico. Dose iniziale (2 settimane): 10 mg/die la sera prima di coricarsi. Dose di mantenimento: 10 mg due volte al giorno, mattina e sera. Il prodotto andrà somministrato per cicli di terapia la cui durata, comunque non superiore ai sei mesi, verrà stabilita dal medico curante. *Morbo di Parkinson.* La posologia deve essere modulata a seconda della risposta del singolo paziente. La dose iniziale consigliata è di 5 mg due volte al giorno. La terapia di mantenimento è abitualmente di 60 mg/die e può arrivare fino a 120 mg/die, da raggiungere gradualmente con aumenti bisettimanali di 5 mg/die. Se DAVERIUM viene somministrato in associazione alla levodopa, con o senza inibitore della decarbossilasi, possono essere sufficienti dosi minori. Riduzioni della dose di levodopa devono essere praticate gradualmente fino a quando non sia raggiunto l'effetto terapeutico ottimale. *Iperprolattinemia.* Dose iniziale: 5 mg due volte al giorno. Dose di mantenimento: 10-20 mg due volte al giorno da raggiungere gradualmente. *Inibizione della lattazione.* Per il blocco della lattazione puerperale sono sufficienti 5 mg due volte al giorno per 5-10 giorni. **5.8 Sovradosaggio.** Un eventuale sovradosaggio può essere causa di ipotensione, nausea e vomito; in tal caso, è indicato l'uso intramuscolare di metoclopramide come antidoto. Il paziente dovrà essere tenuto in posizione supina con monitoraggio della pressione arteriosa. **5.9 Avvertenze.** Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo medico. Vedere speciali precauzioni per l'uso. Tenere fuori dalla portata dei bambini. **5.10 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.** In caso di reazioni ipotensive, manifeste in alcuni pazienti, specie durante i primi giorni di trattamento, particolare attenzione deve essere fatta nella guida di veicoli o nella manovra di macchinari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. **6.1 Incompatibilità.** Non sono segnalate incompatibilità; tuttavia si sconsiglia la miscelazione con altri farmaci. **6.2 Stabilità a confezionamento integro.** Compresse: 4 anni. **6.3 Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna in particolare. **6.4 Natura del contenitore, confezioni e prezzi.** Compresse: blister di alluminio accoppiato con PVC bianco opaco.

Daverium: 20 compresse 20 mg Lit. 56.100 (Prov. CIP 9/93). **6.5 Nome e sede sociale del titolare dell'autorizzazione.** POLI Industria Chimica S.p.A. - Piazza Agrippa, 1 - 20141 Milano. **6.6 Numero di registrazione e data di prima commercializzazione.** Daverium: cod. n. 027123049 in commercio dall'ottobre 1989. **6.7 Tabella di appartenenza secondo la legge 22 Dicembre 1975, n° 685.** Il prodotto non è soggetto al D.P.R. 309/90. **6.8 Regime di dispensazione al pubblico.** Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Copyright 1993 © Poli Industria Chimica S.p.A. Milano
Questo volume è riservato esclusivamente ai signori Medici
Edizione fuori commercio
Poli Industria Chimica S.p.A.
Piazza Agrippa, 1
20141 Milano
Stampa: Arti Grafiche Ricordi S.p.A.

DAVERIUM[®]

diidroergocriptina mesilato

Attività neuroprotettiva

Prescrivibile SSN



Poli Industria Chimica S.p.A. - Piazza Agrappa 1 - 20141 Milano