

G. Defazio · D. Martino

Epidemiologia e genetica delle distonie

Riassunto Gli studi di prevalenza sulle distonie primarie forniscono stime molto variabili (3–330 casi per milione), con un rapporto tra forme generalizzate e focali di circa 1:10. Le distonie generalizzate ad esordio infanto-giovanile presentano un marcato determinismo genetico, essendo nella maggior parte dei casi legate ad un gene chiaramente identificato, il DYT1. La modalità di trasmissione delle distonie primarie è di tipo autosomico dominante con una penetranza del 30–40%. Le distonie dell'adulto hanno una percentuale più variabile di pazienti con storia familiare positiva; gli studi su rare famiglie a trasmissione autosomica dominante e penetranza incompleta hanno portato all'identificazione di tre loci-malattia. I principali fattori epigenetici associati alle distonie sembrano i traumi cranici ed il fumo di sigaretta, mentre il ruolo dei traumatismi periferici è controverso. L'eventualità di un'interazione tra i fattori ambientali e i fattori genetici coinvolti nel determinismo delle distonie rimane da definire.

Parole chiave Distonia · Epidemiologia · Genetica

G. Defazio (✉) · D. Martino
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università degli Studi di Bari
Bari

Introduzione

Le distonie sono sindromi caratterizzate da contrazioni muscolari protratte tali da determinare movimenti torsionali e posture anomale in diverse parti del corpo [1]. Le sindromi distoniche possono essere variamente classificate per eziologia (forme primarie, secondarie, distonie-plus, e distonie associate a malattie ereditarie o metaboliche), età di esordio (forme dell'infanzia, dell'adolescenza e dell'adulto) e distribuzione spaziale (forme generalizzate, segmentali, focali, multifocali ed emidistonia). Le forme generalizzate sono a prevalente esordio infanto-giovanile (<20 anni), mentre le distonie primarie dell'adulto, si presentano più spesso in forma focale (blefarospasmo, distonia oromandibolare, distonia cervicale, distonia laringea, crampi attitudinali degli arti) o segmentale (interessamento di più gruppi muscolari contigui).

Prevalenza

La frequenza delle distonie nella popolazione generale, come pure la frequenza relativa delle diverse categorie eziologiche, non sono note. Gli studi di prevalenza disponibili (Tab. 1) riguardano le distonie primarie che sicuramente rappresentano la forma quantitativamente più rilevante. Questi studi sono caratterizzati da un'estrema variabilità delle stime di prevalenza che oscillano tra 3 e 330 casi per milione di persone [2–13]. Tale variabilità può essere dovuta a fattori metodologici relativi alle caratteristiche della popolazione studiata e al disegno dello studio.

Fattori collegati alle caratteristiche della popolazione sono l'età e l'etnia. Poiché le distonie sono condizioni età-correlate, variazioni nella composizione anagrafica della popolazione possono modificare le stime di prevalenza. Nessuna delle stime disponibili è aggiustata per età e, pertanto, non è possibile valutare il peso di questo fattore.

Tabella 1 Studi di prevalenza sulle distonie primarie

Autori	Anno	Popolazione di pubblicazione	Località	Prevalenza ^a distonia generalizzata	Prevalenza ^a distonia focale
Eldridge R [2]	1970	Non selezionata	USA	–	2,9
Korczyń AD [3]	1980	Ebrei	Israele	–	9,6
Korczyń AD e coll. [3]	1980	Non Ebrei	Israele	–	1,7
Li S e coll. [4]	1985	Non selezionata	Cina	30 ^b	50
Nutt JG e coll. [5]	1988	Non selezionata	Rochester, USA	295	34
Gimenez-Roldan e coll. [6]	1988	Zingari	Spagna	–	5
Kandil M e coll. [7]	1994	Non selezionata	Assiut, Egitto	100 ^b	–
Risch N e coll. [8]	1995	Ebrei Ashkenaziti	New York, USA	–	110
Nakashima K e coll. [9]	1995	Non selezionata	Tottori, Giappone	61	2
Erjanti HM e coll. [10]	1996	Non selezionata	Finlandia	209 ^b	–
Duffey POF e coll. [11]	1998	Non selezionata	Nord Inghilterra	113	14
ESDE [12]	2000	Non selezionata	Europa	117	–
Defazio G e coll. [13]	2001	Non selezionata	Puglia, Italia	133 ^c	–

^a Stime crude di prevalenza espresse per milione

^b Gli Autori hanno identificato solo casi di distonia cervicale

^c Gli Autori hanno indagato esclusivamente la prevalenza del blefarospasmo primario

Differenze tra gruppi etnici nella frequenza degli alleli associati alle distonie primarie potrebbero rendere conto di una parte delle differenze tra i vari studi. Effettivamente, nell'ambito delle forme generalizzate, la prevalenza è più elevata in popolazioni di origine ebraica, ed in particolare negli Ashkenaziti [3, 8]. Nel caso delle distonie dell'adulto invece, non ci sono dati per sostenere che, ad esempio, la bassa prevalenza rilevata nella popolazione giapponese [9] sia unicamente da imputarsi al fattore etnico.

Un altro fattore di variabilità può essere costituito dal tipo di distonia indagato. Tuttavia, non sempre gli studi che focalizzano contemporaneamente su distonie generalizzate e focali forniscono le stime più elevate. Va sottolineato che gli studi che accertano simultaneamente entrambi i tipi di distonia evidenziano tutti un rapporto tra forme generalizzate e focali di 1:10 [5, 9, 11].

Ma i fattori che forse maggiormente incidono sulla variabilità delle stime di prevalenza sono quelli relativi al disegno dello studio. Infatti, in tutti gli studi disponibili i casi vengono identificati per il tramite di strutture specialistiche, spesso centri di riferimento regionali o nazionali, in cui operano specialisti esperti nella distonia. Un disegno di questo tipo si basa sull'assunto che tutti i casi presenti nella popolazione vengano avviati al centro specialistico. Perché ciò avvenga, tuttavia, è necessario che il disturbo venga correttamente diagnosticato da parte dei medici, specialisti e non, operanti sul territorio. Una serie di evidenze suggerisce che i neurologi, e a maggior ragione i non neurologi, non sempre sono in grado di diagnosticare correttamente la sintomatologia distonica. Questo è un dato verosimilmente

transnazionale, e la percentuale di casi non diagnosticati o maldiagnosticati potrebbe arrivare ai 2/3 del totale [14].

Sulla base di quanto detto, le stime più attendibili dovrebbero essere quelle fornite da studi che identificano i casi in strutture (centri di riferimento e strutture territoriali) sia neurologiche che non neurologiche i cui addetti siano in grado di diagnosticare correttamente il disturbo. Solo due studi (entrambi focalizzanti su un solo tipo di distonia focale) soddisfano, almeno in parte, tali caratteristiche. Il primo è uno studio finlandese [10] che rileva una prevalenza della distonia cervicale di 209 per milione. Il secondo è uno studio italiano effettuato in tre comuni della provincia di Bari che rileva una prevalenza del blefarospasmo di 133 per milione e documenta un incremento della prevalenza con l'aumentare dell'età fino ad un massimo di 740 per milione nella fascia di popolazione al di sopra dei 60 anni [13]. Nonostante gli studi finlandese e italiano verosimilmente sottostimino il problema (in quanto non si tratta di studi di popolazione), i loro risultati suggeriscono che le distonie, in particolare quelle dell'adulto, sono più frequenti di quanto finora ritenuto sulla base dello studio di Nutt e collaboratori [5] (prevalenza di tutte le distonie dell'adulto, 295 per milione), e che una migliore educazione medica sull'argomento potrebbe consentire a molti casi, finora misconosciuti, di emergere.

Per quanto attiene alle forme generalizzate i dati disponibili indicano una prevalenza variabile tra 34 e 110 casi per milione [5, 8] in differenti popolazioni con un probabile rapporto di 1:10 con le forme focali dell'adulto, almeno in popolazioni di origine caucasica.

Fattori di rischio

Fattori genetici

Le distonie generalizzate ad esordio infantile-giovanile sono nella maggior parte dei casi legate ad un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9 denominato DYT1 (Tab. 2). Questo gene codifica per una proteina, la torsina A, appartenente alla famiglia delle AAA+ (ATPases associated with a variety of cellular activities), proteine che modulano la conformazione di altre proteine cellulari e ne guidano l'esatta localizzazione intracellulare (chaperonine) [15]. Il gene DYT1 si trasmette con modalità autosomica dominante e penetranza incompleta stimata intorno al 30–40% [15]. Va sottolineato che studi di linkage hanno escluso il gene DYT1 in alcune famiglie fenotipicamente simili alle precedenti [16], suggerendo un'eterogeneità genetica con presenza di uno o più geni non identificati.

Nelle forme dell'adulto, l'entità del contributo genetico non è chiara. La percentuale di pazienti con storia familiare positiva varia in differenti studi, probabilmente in ragione delle modalità di accertamento (intervista del probando o esame diretto di tutti i familiari a rischio). Infatti, la sintomatologia distonica può essere tanto lieve che spesso gli affetti non ne sono consapevoli. Frequentemente, inoltre, le distonie vengono erroneamente diagnosticate anche da specialisti neurologi. Va sottolineato, infine, che le distonie dell'adulto possono esordire in età relativamente avanzata per cui i gene-carrier possono essere deceduti prima di aver manifestato una franca sintomatologia. Queste osservazioni spiegano la difficoltà di identificare nuclei familiari con un numero di affetti sufficientemente ampio da consentire un'analisi di linkage. Ciononostante, lo studio di rare famiglie con numerosi membri affetti da distonie focali/segmentali a

trasmissione autosomica dominante ha consentito di identificare tre loci-malattia (Tab. 2): il locus DYT6 [17], responsabile di una forma di distonia craniocervicale ad esordio sia giovanile che adulto; il locus DYT7 [18] mappato in una famiglia tedesca affetta da distonia cervicale; il locus DYT13 [19], identificato in una famiglia italiana fenotipicamente eterogenea per età di esordio e distretti corporei interessati.

La presenza dei loci DYT6, DYT7 e DYT13 è stata esclusa attraverso studi di linkage in numerose altre famiglie con distonie ad esordio adulto e trasmissione autosomica dominante [20], suggerendo anche in questo caso un'eterogeneità genetica con presenza di uno o più geni non identificati.

Una recente acquisizione nella genetica delle distonie primarie dell'adulto è rappresentata dal riscontro di un'associazione tra polimorfismi del recettore dopaminergico D5 e distonie cranio-cervicali [21]. Si tratta di un polimorfismo extragenico probabilmente in linkage disequilibrium con una variante funzionale non ancora nota del gene DRD5. Non è noto se questa associazione sia un marker di qualche altro fattore, o se vi sia un effetto diretto di tale polimorfismo sui meccanismi che concorrono alla malattia.

Fattori genetici concorrono anche al determinismo delle distonie-plus. Tra queste, la forma più frequente è la distonia DOPA-sensibile, trasmessa con una modalità autosomica dominante e penetranza ridotta, e causata da mutazioni a carico del gene per la GTP-ciclo-idrolasi I (DYT5), localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14 [1]. Un'altra forma, meno frequente, di distonia plus è la distonia mioclonica, per la quale recentemente sono stati identificati due loci cromosomici: il DYT11, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 [22], ed un locus individuato in una regione del cromosoma 11 che contiene il gene per il recettore dopaminergico D2.

Tabella 2 Geni e loci genici identificati nelle distonie primarie

Gene	Regione cromosomica	Modalità di trasmissione	Penetranza	Fenotipo
TOR1A (DYT1)	9q34.1	Autosomica dominante	Incompleta (30% ebrei ashkenaziti; 40% non ebrei)	Distonia generalizzata ad esordio precoce
DYT6	8p21-q22	Autosomica dominante	Da definire	Distonia cranio-cervicale e degli arti familiare ad esordio misto
DYT7	18p	Autosomica dominante	Da definire	Distonia cervicale familiare ad esordio in età adulta
DYT13	1p36.13-36.32	Autosomica dominante	Da definire	Distonia craniocervicale e degli arti superiori familiare, ad esordio misto e decorso benigno

Fattori ambientali

Il pattern di trasmissione delle distonie primarie sembra compatibile con un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza incompleta o poligenica ed espressività variabile. Fattori costituzionali e/o ambientali potrebbero pertanto contribuire all'incompleta penetranza ed alla variabilità fenotipica. Gli studi controllati sull'argomento sono pochi e per la maggior parte esplorativi, cioè produttori di ipotesi da confermare con studi ad hoc. Lo studio caso controllo condotto nel Regno Unito nel 1991 da Fletcher e collaboratori [23] in pazienti con distonia generalizzata ha evidenziato una frequenza significativamente maggiore di storia familiare di tremore e balbuzie nei casi rispetto ai controlli, ma il significato di tale associazione resta da chiarire.

Fra i fattori più significativi di cui è stato ipotizzata un contributo alle distonie primarie dell'adulto sono da menzionare i traumi cranici e il fumo di sigaretta [24] che, analogamente a quanto si verifica nel morbo di Parkinson, avrebbe un significato protettivo [25]. Il ruolo dei traumi periferici nel determinismo di distonie focali/segmentali topograficamente correlate (ad esempio malattie oculari e blefarospasmo, traumi della colonna vertebrale e distonie cervicali o del tronco) rimane controverso [26, 27]. Resta anche da valutare se patologie locali non traumatiche (ad esempio la scoliosi nel caso delle distonie cervicali e del tronco) possano influenzare il rischio di sviluppare una distonia topograficamente correlata.

Non è noto se i fattori ambientali potenzialmente coinvolti nel determinismo delle distonie primarie dell'adulto possano condizionare il rischio di malattia autonomamente o attraverso l'interazione con altri fattori ambientali o genetici come è stato ad esempio dimostrato per i traumi cranici nella malattia di Alzheimer.

Bibliografia

- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD (1998) Classification of Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR (eds) *Dystonia 3, Advances in Neurology*, vol 78. Lippincott, Philadelphia, pp 1–10
- Eldridge R (1970) The torsion dystonias: clinical, genetic, pathological, biochemical and therapeutic aspects. *Neurology* 20:1–78
- Korczyński AD, Kahana E, Zilber N, Streifler M, Carasso R, Alter M (1980) Torsion dystonia in Israel. *Ann Neurol* 8:387–391
- Li S, Schoenberg B, Wang CC et al (1985) A prevalence survey of Parkinson's diseases and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 42:655–657
- Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, and Melton LJ (1988) Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3:188–194
- Giménez-Roldán S, Delgado G, Marin M, Villanueva JA, Mateo D (1988) Hereditary torsion dystonia in Gypsies. *Adv Neurol* 50:73–81
- Kandil M, Tohamy SA, Fattah MA et al (1994) Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. *Neuroepidemiology* 13:202–210
- Risch N, de Leon D, Ozelius L et al (1995) Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 9:152–159
- Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K (1995) Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan. *Mov Disord* 4:440–443
- Erjanti HM, Martilla RJ, Rinne UK (1996) The prevalence and incidence of cervical dystonia in south-western Finland. *Mov Disord* 11[Suppl 1]:215
- Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP (1998) The epidemiology of the primary dystonias in the North of England. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR (eds) *Dystonia 3, Advances in Neurology*, vol 78. Lippincott, Philadelphia, pp 121–126
- The Epidemiological Study Group of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group (2000) A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 247:787–792
- Defazio G, Livrea P, De Salvia R et al (2001) Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 56:1579–1581
- Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP (1998) The socioeconomic implications of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR (eds) *Dystonia 3, Advances in Neurology*, vol 78. Lippincott, Philadelphia, pp 349–358
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, deLeon D, Brin MF, Raymond D, Jacoby D, Penney J, Risch NJ, Fahn S, Gusella JF, Breakefield XO (1998) The gene (DYT1) for early-onset torsion dystonia encodes a novel protein related to the Clp protease/Heat Shock Family. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR (eds) *Dystonia 3, Advances in Neurology*, vol 78. Lippincott, Philadelphia, pp 93–105
- Jarman PR, Del Grosso N, Valente EM et al (1999) Primary torsion dystonia: the search for genes is not over. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:395–397
- Almasy L, Bressman SB, Raymond D et al (1997) Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 42:670–673
- Leube B, Rudincki D, Ratzlaff T et al (1996) Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a german family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 5:1673–1677
- Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E et al (2001) DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13–36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Ann Neurol* 49:362–366
- Brancati F, Defazio G, Caputo V et al (2002) Novel Italian family supports clinical and genetic heterogeneity of primary adult-onset torsion dystonia. *Mov Disorders* 17(2):392–397
- Misbahuddin A, Placzek MR, Chaudhuri KR, Wood NW, Bhatia KP, Warner TT (2002) Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene. *Neurology* 58(1):124–126
- Nygaard TG, Raymond D, Chen C et al (1999) Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21–q31. *Ann Neurol* 46:794–798

23. Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD (1991) A case-control study of idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 6(4):304–309
24. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G et al (1998) Possible risk factors for primary adult-onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:25–32
25. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW (1995) Cigarette smoking and protection from Parkinson' disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 45:1041–1051
26. Jankovic J (2001) Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 16(1):7–12
27. Weiner WJ (2001) Can peripheral trauma induce dystonia? No! *Mov Disord* 16(1):13–22