

P. Girlanda

Le distonie: dalla clinica alla terapia

Riassunto Nelle distonie generalizzate ad esordio precoce bisogna tentare una terapia con levodopa perché potrebbe trattarsi di distonie L-dopa responsive. La terapia delle distonie generalizzate non responsive alla L-dopa, si basa sull'impiego di farmaci per os e, in particolar modo, degli anticolinergici. In alternativa, può essere utilizzato il baclofen. In singoli casi possono rivelarsi utili anche le benzodiazepine, la tetrabenazina, la mexiletina, la carbamazepina ed altri farmaci. Nelle forme focali il farmaco di prima scelta è la tossina botulinica A. Di più recente introduzione, la tossina botulinica B per le distonie cervicali. Le terapie chirurgiche, oltre alla somministrazione del baclofen intratecale, possono essere distinte in una chirurgia "centrale" ed una chirurgia "periferica". La denervazione selettiva periferica è stata ridimensionata dalla terapia botulinica. Gli interventi lesionali sul talamo e sul pallido sono destinati ad essere probabilmente sostituiti dagli interventi di stimolazione cerebrale profonda. Il target per la distonia è il pallido interno.

Parole chiave Farmaci per os • Tossina botulinica • Baclofen intratecale • Terapia chirurgica

P. Girlanda (✉)
Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche
e Anestesiologiche
Università di Messina, Messina

Introduzione

Soltanto in una piccola percentuale di pazienti con distonia secondaria (ad esempio morbo di Wilson, distonia psicogena, distonia L-dopa-responsive) è possibile praticare una terapia specifica.

Nella stragrande maggioranza di pazienti distonici è invece proponibile unicamente una terapia sintomatica e non causale. Per i pazienti affetti da distonia ad esordio infantile, che hanno per lo più una sintomatologia generalizzata o segmentale, la terapia si basa ancora sul trattamento orale, anche se recentemente è stata messa in evidenza l'utilità della stimolazione del pallido interno, soprattutto nelle forme di distonia primaria DYT1 con delezione CAG [1].

Per le distonie focali ad esordio adulto, il trattamento di prima scelta è costituito dall'iniezione di tossina botulinica.

Farmaci dopaminergici

Nelle forme di distonia generalizzata o segmentale con esordio in età infantile o adolescenziale è buona norma tentare un trattamento di 3–4 mesi con L-dopa, per escludere una distonia L-dopa-responsive (DRD). La risposta in genere si ha con una dose inferiore ai 300 mg di L-dopa con inibitore. È preferibile iniziare con una dose non superiore a 100 mg/die di L-dopa, che deve essere incrementata gradualmente, poiché alcuni pazienti manifestano un miglioramento drammatico con dosi molto basse.

Occasionalmente, anche pazienti con distonia non DRD possono migliorare con i farmaci dopaminergici, anche se sono stati descritti peggioramenti e le dosi utilizzate sono solitamente piuttosto elevate, da 1000 a 2000 mg/die di levodopa con forte rischio di effetti collaterali.

Farmaci anticolinergici

Questa classe di farmaci ha dimostrato essere la più indicata nella distonia non DRD, con una risposta almeno moderata nel 40–50% dei casi [2]. La sostanza più studiata è il trisifenidile, che ha dimostrato una maggiore efficacia nel bambino rispetto all'adulto. Solitamente, sono necessarie dosi piuttosto elevate che vanno gradualmente raggiunte suddividendo la somministrazione in 3–4 volte al giorno. Il beneficio spesso si manifesta dopo molte settimane e, pertanto, l'incremento del dosaggio va periodicamente interrotto per consentire una corretta valutazione. I giovani riescono ad assumere in genere dosi più elevate, fino a 120–180 mg/die. Negli individui più anziani, gli effetti collaterali "centrali", come i disturbi della memoria, gli stati confusionali e le allucinazioni, costringono solitamente a moderare le dosi. Gli effetti periferici, quali visione offuscata, stipsi, bocca asciutta, ritenzione urinaria, possono essere controllati con la somministrazione di piridostigmina. Oltre al trisifenidile, esistono alcune evidenze di efficacia per altri anticolinergici: biperiden, atropina, prociclidina, orfenadrina, scopolamina.

Baclofen

Se gli anticolinergici non sono tollerati o si rivelano inefficaci, il farmaco di seconda scelta è il baclofen [2]. Sebbene non esistano studi controllati sull'impiego del baclofen nella distonia e il farmaco appaia complessivamente meno efficace rispetto agli anticolinergici, si può avere una risposta eccellente nei bambini con un dosaggio che varia tra 40 e 180 mg/die. Il farmaco deve essere suddiviso in 3–4 somministrazioni giornaliere e incrementato gradualmente. Inizialmente, è opportuno incrementare i dosaggi di 2.5–5 mg a settimana. Gli effetti collaterali più frequenti sono sonnolenza, vertigini, bocca asciutta, disturbi urinari.

Farmaci antidopaminergici

In generale, i farmaci bloccanti i recettori dopaminergici non sono raccomandati a causa degli effetti collaterali acuti e tardivi, anche se in un breve trial è stata segnalata l'utilità del risperidone [3]. Neurolettici atipici come la clozapina sono stati utilizzati per il trattamento della distonia tardiva [4].

La tetrabenazina, non disponibile in Italia, è stata utilizzata nella distonia primaria in un "cocktail" che include un bloccante dei recettori dopaminergici, come l'aloiperidolo, e un anticolinergico [5]. La tetrabenazina è un depletore di dopamina e si è dimostrata particolarmente efficace nella distonia tardiva.

Benzodiazepine

Per molti anni le benzodiazepine (BDZ) sono state utilizzate per il trattamento della distonia, ma non esiste uno studio controllato che dimostri l'efficacia di tali farmaci per via orale. Piccoli studi controllati con le BDZ endovena non sono riusciti a differenziare l'effetto positivo diretto, da quello secondario alla sedazione [6]. Le BDZ più utilizzate nella distonia sono state il clonazepam e il diazepam, con un beneficio riportato in circa il 15% dei pazienti. Sono spesso richieste dosi elevate, fino a 20 mg/die, da raggiungere gradualmente per non incorrere in effetti collaterali intollerabili. Le BDZ possono essere utili in alcuni pazienti con distonia mioclonica [7].

Altri farmaci

Molte altre sostanze sono state utilizzate nella terapia della distonia. Anche se mancano dimostrazioni basate sull'evidenza, esistono numerose segnalazioni aneddotiche di efficacia. Farmaci come la tizanidina, che in studi prospettici controllati non hanno indotto un effetto statisticamente significativo, possono rivelarsi utili in una minoranza di pazienti [8]. Altri farmaci per i quali sono presenti segnalazioni di efficacia sono i seguenti: carbamazepina, mexiletina, metilprednisolone endovena, anfetamine, ciproptadina, 5-idrossi-triptofano, calcitonina di salmone, litio.

La distonia parossistica chinesigenica risponde solitamente ai farmaci anticonvulsivanti come la carbamazepina, la fenitoina e l'acido valproico.

Tossina botulinica

Nelle forme di distonie focali e segmentali viene attualmente utilizzata soprattutto la terapia con tossina botulinica [9]. L'uso della tossina botulinica ha senza dubbio costituito il progresso più significativo nella terapia delle distonie nell'ultimo decennio e ha contribuito anche a catalizzare la ricerca nell'ambito di questi disordini del movimento. Esistono dimostrazioni basate sull'evidenza dell'efficacia della terapia botulinica nelle diverse forme di distonie focali, con modesti effetti collaterali e un elevato rapporto costo-beneficio [10].

L'effetto della tossina botulinica non è permanente, si manifesta generalmente dopo 3–4 giorni, raggiunge il massimo in 2–4 settimane e dura 3–5 mesi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, ripetendo le iniezioni, si riesce a conseguire un buon controllo sintomatico della distonia. In alcune forme di distonia focale, i risultati ottenibili con la terapia botulinica sono meno soddisfacenti. Ad esempio, nel cram-

po dello scrivano o del musicista, il mantenimento di elevate performance motorie può essere compromesso anche da una lieve ipostenia indotta dalla tossina. A parte le forme focali, anche in alcuni pazienti con distonia generalizzata o segmentale, in aggiunta alle altre terapie, può essere proposta l'iniezione di tossina botulinica nei muscoli più coinvolti.

Alcuni soggetti (5–10%), a seguito di reiterate iniezioni, sviluppano una resistenza alla terapia, probabilmente connessa alla produzione di anticorpi bloccanti. Nei pazienti che non rispondono più alla tossina A, sono stati sperimentati altri serotipi. Sono presenti studi che dimostrano l'efficacia delle tossine botuliniche B e C. Recentemente è stato approvato l'uso della tossina botulinica B per il trattamento della distonia cervicale.

L'effetto della tossina botulinica si esercita principalmente a livello della giunzione neuromuscolare, inibendo la liberazione del mediatore acetilcolina e provocando ipostenia. È tuttavia possibile che entrino in gioco anche altri fattori come, ad esempio, alterazioni dell'input sensoriale dai fusi neuromuscolari; questi effetti possono provocare modificazioni della plasticità corticale, inclusa una normalizzazione dell'inibizione intracorticale.

Terapie chirurgiche

Se le terapie mediche descritte falliscono, può essere preso in considerazione un approccio più invasivo.

Baclofen intratecale

Le esperienze cliniche riportate in letteratura del trattamento con baclofen intratecale (ITB) nelle distonie generalizzate e segmentali sono in numero limitato e, al momento, non esistono elementi validi per determinarne in anticipo l'efficacia. La ITB prevede una fase preliminare mediante l'infusione in bolo, tramite puntura lombare, di dosi test di baclofen, in genere 50 µg, incrementabile a 75 µg e 100 µg in giorni successivi, fino ad ottenere una risposta clinica positiva. In un secondo tempo, si procede all'impianto di un sistema per la somministrazione cronica intratecale, iniziando con una dose quotidiana pari alla dose del trial positivo e incrementando tale dose del 10–30% ogni 2 giorni, per rendere massima la risposta. Tuttavia, anche i pazienti che non rispondono al test mediante bolo possono trarre beneficio dall'infusione continua [11]. Alla luce delle casistiche più vaste, i miglioramenti a lungo termine variano dal 34% al 90% circa dei pazienti e riguardano sia le scale di gravità della distonia che quelle relative alla qualità di vita del paziente e al punto di vista del care-giver [12]. La dose di mantenimento per l'infusione intratecale può variare da 10 µg/die a 1200 µg/die. I principali effetti collaterali sono

costituiti da sonnolenza, cefalea, depressione del respiro, ipotensione, parestesie, disfunzioni vescicali. Sono state anche riportate complicanze chirurgiche e cattivo funzionamento della pompa. È stato inoltre segnalato il fenomeno della tolleranza, con necessità di un incremento del dosaggio di baclofen per mantenere il beneficio clinico [12]. Il baclofen intratecale può essere considerato un valido ausilio nella terapia della distonia grave, ma sono necessari ulteriori studi per stabilire quali pazienti rappresentino i migliori candidati per questo genere di terapia [11]. Le possibili complicanze, anche gravi, dell'ITB rendono indispensabile l'esecuzione del trattamento presso centri specializzati.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica della distonia può essere distinta in una chirurgia "periferica" e una chirurgia "centrale". Per quanto riguarda la terapia chirurgica "periferica", sono state proposte numerose tecniche, ma a causa dei risultati non entusiasmanti e dell'avvento della terapia botulinica, il ruolo di questo approccio è risultato molto ridimensionato tranne che nel trattamento della distonia cervicale. La chirurgia "centrale" consiste in interventi lesionali e nell'impianto, per via stereotassica, di elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda. In pazienti con distonia generalizzata che non avevano risposto alle altre terapie sono state valutate, in particolare modo, la pallidotomia bilaterale [13,14] e la stimolazione pallidale [1]. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con la stimolazione del pallido interno (porzione ventro-postero-laterale) nei pazienti con mutazione DYT1 [1]. Anche per il torcicollo sono state proposte procedure chirurgiche "centrali" come la stimolazione pallidale [15].

Bibliografia

1. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B (2000) Treatment of DYT1 – generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355:2220–2221
2. Greene PE, Shale H, Fahn S (1988) Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 3:46–60
3. Zudas A, Cianchetti C (1996) Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *Lancet* 347:127–128
4. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J (1991) The effect of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 158:503–510
5. Marsden CD, Marion MH, Quinn N (1984) The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:160–164
6. Povlsen UJ, Pakkenberg H (1990) Effect of intravenous injection of biperiden and clonazepam in dystonia. *Mov Disord* 5:27

7. Obeso JA, Rothwell JC, Lang AE, Marsden CD (1983) Myoclonic dystonia. *Neurology* 33:825
8. Lang AE, Riley DE (1992) Tizanidine in cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol* 15:142
9. Kessler KR, Skutta M, Benecke R (1999) Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody formation. *J Neurol* 246:265–274
10. Ceballos-Bauman AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ (1997) Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 120:571–582
11. Hou J-GG, Ondo W, Jankovic J (2001) Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord* 16 (6):1201–1202
12. Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, Ferson SS (2001) Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 43(10):652–657
13. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchinson WD, Dostrovsky JO, Lang AE (1997) Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 12:841
14. Lai T, Lai JM, Grossman RG (1999) Functional recovery after bilateral pallidotomy for the treatment of early-onset primary generalized dystonia. *Arch Phys Med Rehab* 80:1340–1342
15. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM (1999) Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 354:837–838