

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Dicembre 2001

numero 10

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Tic e sindrome di Tourette

(parte prima)

EPIDEMIOLOGIA

Una precisa epidemiologia non è stata ancora definita. Studi osservazionali nelle scuole pubbliche hanno riscontrato una prevalenza dello 0,7% della ST, ma se sono considerati insieme tutti i tipi di tic, le stime si sono innalzate al 4,4%.

EZIOPATOGENESI

Esistono numerosi studi biochimici, radiologici, neurofisiologici e genetici che sostengono il concetto che la sindrome di Tourette (ST) sia un disordine ereditario dello sviluppo della neurotrasmissione sinaptica, che porta a una disinibizione del circuito cortico-striato-talamico-corticale.

Con gli studi per mezzo delle neuroimmagini è stato rilevato che viene perduta nella ST la normale asimmetria dei gangli della base (la parte destra è maggiore della sinistra): questo rilievo conferma l'ipotesi che sia presente un'alterazione dello sviluppo. Attraverso studi funzionali è stato osservato che nei pazienti con ST vi è una riduzione dell'attività funzionale dei neuroni nel globus pallidus, putamen e talamo, mentre è presente un'aumentata attività nelle aree corticali prefrontale, parietale, temporale e del cingolo normalmente interessate nell'inibizione degli impulsi non voluti. Con la tomografia a emissione di positroni (PET) sono stati evidenziati due aspetti:

- a) un'aumentata attività metabolica nella corteccia promotrice laterale e supplementare motoria e nel tronco e
- b) una diminuita attività metabolica nelle aree del nucleo caudato e del talamo.

Sempre usando la **PET** è stata vista un'aumentata attività nelle aree responsabili della funzione sensomotoria, del linguaggio, dell'attività motoria e della funzione paralimbica, e nell'area subcorticale frontale; tutte aree che sono temporalmente in relazione con i tic motori o fonici e con l'"urgenza irresistibile" che precede questi comportamenti.

Studi con moderne tecniche **EEG** hanno dimostrato che il potenziale premovimento manca in alcuni pazienti prima dell'esecuzione dei tic motori. Questo reperto suggerisce che i movimenti sono veramente involontari. In alcuni pazienti invece questo potenziale è presente, dimostrando che una componente volontaria può ritrovarsi in alcuni tic. Attraverso la stimolazione magnetica è stato visto che il periodo corticale silente è accorciato e che l'inibizione intracorticale è difettosa sia nei pazienti con ST che nei pazienti con disordini ossessivo-compulsivi e tic.

Studi **dineurochimica** hanno fatto sospettare che esista un'alterazione nei neurotrasmettitori nella ST, principalmente perché sono state osservate risposte relativamente consistenti alla modulazione del sistema dopaminergico. Nei cervelli, osservati post-mortem, di pazienti con ST, sono stati trovati bassi livelli di serotonina nel tronco cerebrale, bassi livelli di glutammato nel globus pallidus e bassi livelli di AMP ciclico nella corteccia. E' stata sospettata un'iperinnervazione dopaminergica dello striato ventrale e del sistema limbico associato. E' stata inoltre ritrovata un'aumentata densità presinaptica del trasportatore dopaminico presinaptico e del recettore presinaptico D2 della dopamina: in base a questi rilievi si sospetta un'anormale regolazione della liberazione e della riassunzione di dopamina nei pazienti con la ST.

Nonostante gli sforzi concentrici di molti ricercatori il gene o i **geni** della ST non sono stati riconosciuti. In uno studio su 76 famiglie con un totale di 110 coppie di fratelli, è stato ritenuto che due regioni 4q e 8p possano contenere i geni della ST. Negli studi su gemelli è stata trovata una concordanza dall'89 al 94%.

Il ruolo potenziale di un'antecedente infezione da streptococco beta-emolitico gruppo A e dello sviluppo di anticorpi antineuronali è stato a lungo studiato in pazienti con ST. In alcuni di questi è stata riscontrata un'elevazione del titolo antistreptolisinico, la frequente presenza di linfociti B con antigene D8/17 e aumentati livelli di anticorpi antineuronali verso il putamen. Ma non è stata osservata alcuna relazione fra anticorpi antineuronali, gravità dei tic e coesistenza di altri disordini. Sebbene l'infezione da streptococco possa indurre l'inizio dei sintomi in un piccolo sottogruppo di pazienti con ST, non è stata ancora dimostrata una precisa relazione. Trattamenti intrapresi sulla base di una sospetta relazione non sono al momento consigliabili.

TRATTAMENTO

Il primo passo nella cura di un paziente con ST è quello di un'appropriata educazione del paziente, della famiglia, degli insegnanti e di tutte le altre persone che interagiscono col il paziente. Un'Associazione USA per la Sindrome di Tourette può fornire informazioni al paziente alla sua famiglia. L'indirizzo Web è il seguente:

<http://www.tsa-usa.org>

Queste terapie comportamentali offrono spesso vantaggi solo temporanei; tuttavia esse si sono dimostrate un utile supporto per pazienti che non siano completamente soddisfatti dell'attività della farmacoterapia.

I farmaci d'altra parte vanno presi in considerazione solo quando i sintomi inizino a interferire con le relazioni interpersonali, le interazioni sociali, le prestazioni accademiche

o sportive, o infine le attività della vita quotidiana. Il trattamento va infatti strettamente individualizzato e ritagliato per le necessità del paziente e per i sintomi più disturbanti che caratterizzano la sua malattia.

TRATTAMENTO DEI TIC

Nel trattare i tic, lo scopo non deve essere tanto quello di eliminarli completamente quanto di attenuare quelli che danno maggiore disturbo. In studi in doppio cieco è stato rilevato che i farmaci che bloccano i recettori della dopamina sono i più efficaci agenti anti-tic. L'*aloperidolo* e la *pimozide* sono i soli farmaci neurolettici approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento della ST. Alcuni clinici invece preferiscono il risperidone, la flufenazina, la tioridazina, la trifluoperazina, il molandone, il tiotrixene e la tiapride. La tetrabenazina, che svuota le monoamine e blocca i recettori della dopamina, è un potente farmaco anti-tic e ha il vantaggio di non causare la discinesia tardiva.

Fra gli effetti collaterali dei neurolettici vanno ricordati la sedazione, la depressione, il guadagno in peso, la fobia della scuola e l'epatotossicità. Inoltre la pimozide può prolungare l'intervallo QT, per cui viene consigliato un ECG prima di assumere la pimozide e tre mesi e un anno dopo l'inizio del trattamento.

Altre sostanze si sono dimostrate utili nel trattamento dei tic, come il clonazepam, la pergolide, i cannabinoidi, la gomma alla nicotina e i cerotti transdermici alla nicotina, ma nessuno di questi è stato attentamente studiato.

Tic motori e fonici sono stati trattati con successo con l'iniezione della tossina botulinica nel muscolo colpito. Con questo tipo di trattamento c'è un miglioramento anche della componente sensoriale premonitrice. I benefici durano 3-4 mesi.

TRATTAMENTO DEI SINTOMI COMPORTAMENTALI COESISTENTI

Questo trattamento rappresenta un punto essenziale nella cura della ST.

Gli stimolanti del sistema nervoso centrale, come il metilfeladato, la destroanfetamina e la pemolina sono molto efficaci nel difetto di attenzione/iperattività. Alcuni di questi hanno degli effetti collaterali, come l'insonnia, la cefalea, l'anorexia, l'irritabilità. La pemolina in rari casi può avere effetti epatotossici. Sebbene inizialmente questi farmaci possano aumentare l'intensità dei tic, successivamente questa fase viene superata. D'altra parte i farmaci antidopaminergici possono essere associati agli stimolanti del sistema nervoso centrale se l'esacerbazione dei tic dovesse continuare.

Anche gli agonisti alfa2-adrenergici sono utili nel trattamento del deficit di attenzione/iperattività, quando gli stimolanti non siano ben tollerati o siano controindicati. La clonidina, un agonista presinaptico alfa2-adrenergico, può essere utile nel deficit di attenzione/iperattività e nel trattamento dei tic. La guanfacina ha un effetto simile a quello della clonidina.

Gli inibitori selettivi della riassunzione della serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, clomipramina e altri) sono i farmaci più efficaci nel trattamento dei disordini ossessivo-compulsivi.

Quando si usi una combinazione di farmaci, è prudente discutere con il paziente quali possano essere gli effetti collaterali potenziali, inclusa la cosiddetta sindrome della serotonina (caratterizzata da stato confusionale, ipomania, agitazione, mioclono, iperriflessia, sudorazione, tremore, diarrea e febbre), fenomeni di astinenza e possibili effetti collaterali extrapiramidali.