

PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALI PER LE DISTONIE DELL'ADULTO

(Documento redatto in condivisione con SIN e Accademia Limpe Dismov)

Marcello Romano

U.O Neurologia, Azienda Ospedaliera Villa Sofia Cervello, Palermo

Maria Concetta Altavista

U.O Neurologia, Ospedale San Filippo Neri ASL Roma 1, Roma

Francesco Bono

Centro Tossina Botulinica, UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini, Catanzaro.

Anna Castagna

Dipartimento di Neuroriabilitazione, l'IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano.

Antonella Conte

Dipartimento di Neuroscienze umane, Università La Sapienza Roma, Roma. IRCCS Neuromed, Pozzilli

Roberto Ceravolo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa.

Giuseppe Cosentino

Deipartimento di Scienze del Cervello e del Comportamento, Unità di Neurofisiologi, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia.

Roberto Eleopra

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Parkinson e Unità dei disordini del movimento, Milano.

Marcello Esposito

U.O.C. Neurofisiopatologia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli.

Stefania Lalli

Dipartimento di Neurologia, Ospedale di Ricerca Humanitas, Rozzano, Milano.

Maurizio Osio

Dipartimento di Neurologia, Università di Milano, Ospedale Luigi Sacco, Milano.

Roberta Pellicciari

Dipartimento di Scienze di base, Neuroscienze e organi di senso, Università Aldo Moro, Bari.

Enza Maria Valente

Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia. IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

Francesca Valentino

Fondazione IRCCS Mondino, Pavia

Maurizio Zibetti,

Il Divisione Universitaria di Neurologia dell'A.O. Città della Salute e della Scienza, Torino.

Miryam Carecchio

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova.

Laura Avanzino

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

Matteo Bologna

Dipartimento di Neuroscienze umane, Università La Sapienza, Roma. IRCCS Neuromed, Pozzilli.

Revisori Esperti

Alfredo Berardelli

Dipartimento di Neuroscienze umane, Università Sapienza, Roma. IRCCS Neuromed, Pozzilli.

Giovanni Defazio

Dipartimento di Scienze Mediche e Salute Pubblica, Università di Cagliari.

Paolo Girlanda

Michele Tinazzi

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona.

Introduzione

La distonia è un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari prolungate e/o intermittenti che causano posture anomale e movimenti ripetitivi (Albanese et al 2013, Jinnah et al 2013 Movement disorders). Gli studi di prevalenza delle distonie forniscono stime molto variabili, in parte dovute a fattori metodologici. Non è chiaro, pertanto, se le forme isolate di distonia siano da considerarsi malattie rare. Dei 27 studi che hanno valutato la prevalenza delle distonie ad esordio adulto, 20 hanno fornito stime di prevalenza comprese tra 3.0 e 37.0 casi per milione di persone, 5 stime di prevalenza variabili tra 40 e 70 casi per milione di persone e, infine, 2 studi di popolazione (effettuati in aree distanti come l'Alto Adige e le isole Faroe) hanno segnalato elevate prevalenze (7320 casi per milione nella popolazione ultracinquantenne italiana e 8800 casi per milione nella popolazione ultraquarantenne delle isole Faroe) (Defazio and Berardelli, Mov Disord 2021). Stime di prevalenza tendenzialmente basse sono state infine rilevate per le distonie ad esordio precoce (3-50 casi per milione) (Defazio et al., Lancet Neurol 2004)

Caratteristiche cliniche generali

I movimenti distonici sono tipicamente prolungati e stereotipati ed assumono aspetto torsionale (caratteristica che distingue i movimenti distonici dalle discinesie di altra natura) e sono di norma associati a contrazione simultanea (co-contrazione) dei muscoli agonisti e antagonisti. I movimenti distonici sono aggravati da fatica e stress, possono essere presenti a riposo e peggiorare con il movimento volontario. Quando la distonia viene indotta da una particolare azione, e solo da essa, viene denominata "compito-specifica" (es. il "crampo dello scrivano").

Nella maggioranza dei casi, l'osservazione clinica è sufficiente per identificare sia le posture distoniche che i movimenti involontari, entrambi segni cardinali della distonia. Altri segni clinici da ricercare sempre nel sospetto di una distonia sono:

- 1) **Il tremore:** movimento ritmico, prodotto dall'attivazione dei muscoli distonici e spesso esacerbato dal tentativo di mantenere la postura primaria;

- 2) “**overflow**”: diffusione delle posture o dei movimenti distonici a regioni corporee contigue a quelle primariamente attivate dalla distonia;
- 3) i **gesti antagonisti**, denominati anche "sensory tricks" o "trucchi sensitivi" o “manovre che alleviano la distonia”: movimenti volontari specifici che i pazienti imparano ad utilizzare per interrompere o ridurre l'intensità della distonia;
- 4) il "**mirroring**": fenomeno che interessa prevalentemente gli arti superiori e si caratterizza per la comparsa di movimenti involontari o posture anomale controlaterali all'arto colpito da distonia durante l'attivazione volontaria di quest'ultimo.

Classificazione

L'attuale classificazione si basa su *due assi diagnostici* (Albanese, Mov Dis 2013), le caratteristiche cliniche e l'eziologia, utili per impostare la gestione terapeutica dei pazienti.

Asse I. Caratteristiche cliniche:

Al fine di definire le caratteristiche cliniche del paziente con distonia sono utilizzati cinque “descrittori”:

- 1) età di esordio
- 2) distribuzione corporea
- 3) andamento (pattern) temporale
- 4) coesistenza di altri disordini del movimento
- 5) coesistenza di altre manifestazioni neurologiche o sistemiche

Età di esordio

L'età di esordio ha rilevanza prognostica. In particolare, in caso di esordio in età infantile si ha maggior possibilità di individuare una causa specifica ma anche una maggior probabilità di progredire verso una forma generalizzata. Le distonie ad esordio in età adulta sono in genere forme focali o segmentali.

Distribuzione Corporea

Oltre a implicazioni diagnostiche e di indirizzo terapeutico, la descrizione della distribuzione corporea permette di ridefinire nel tempo l'evoluzione del quadro clinico presentato dal singolo paziente.

La classificazione attuale prevede la distinzione in forme:

- Focali: solo una regione corporea è coinvolta (blefarospasmo, distonia oro-mandibolare, distonia cervicale, distonia laringea e distonia dell'arto superiore/inferiore).

- Segmentali: due o più regioni corporee contigue sono coinvolte (es: distonia cranica e dell'arto superiore).
- Multifocali: due o più segmenti corporei non contigui sono coinvolti.
- Generalizzate: il tronco ed almeno altri due segmenti corporei sono coinvolti.
- Emidistonia: più di un segmento corporeo ma limitatamente ad un emisoma è coinvolto.

Pattern temporale

Questo descrittore si riferisce sia alla progressione del disturbo nel tempo (decorso) sia alle variazioni fenomenologiche connesse a ritmi circadiani, attività volontaria, trigger esterni, fenomeni compensatori, "sensory tricks" o stati psicologici (variabilità).

Il decorso della malattia può essere statico o progressivo mentre la variabilità riconosce quattro pattern differenti:

- 1) persistente: sostanziale invariabilità della distonia durante tutta la giornata;
- 2) azione specifica: la distonia compare durante un'attività o compito specifici;
- 3) con fluttuazioni diurne: variazioni circadiane riconoscibili della severità e delle caratteristiche fenomenologiche;
- 4) parossistica: episodi improvvisi ed auto-limitanti normalmente indotti da trigger.

Coesistenza di altri disordini del movimento

La distonia può manifestarsi come entità *isolata* o in associazione con altri disordini del movimento (**combinata**) quali ad esempio mioclono, parkinsonismo ecc.

Nelle forme combinate la distonia può non essere il disordine del movimento prevalente.

Coesistenza di altre manifestazioni neurologiche o sistemiche

Il riscontro di altre caratteristiche patologiche neurologiche o sistemiche permette di indirizzare il percorso diagnostico verso patologie specifiche.

Asse II. Eziologia

Il secondo asse, relativo all'eziologia del disturbo distonico, è in continua evoluzione sulla base dei nuovi conseguimenti scientifici.

Ad oggi, ai fini della classificazione, si possono utilizzare due caratteristiche complementari:

- alterazioni morfologiche identificabili con esami di "neuroimaging" o desumibili dalla patologia.
- pattern ereditari, definibili attraverso test genetici, metabolici o di altra natura.

Si possono riconoscere i seguenti sottogruppi:

- forme degenerative: le anomalie strutturali tendono a progredire nel tempo

- forme statiche: anomalie dello sviluppo neuronale non progressive o forme acquisite
- assenza di degenerazione o di lesioni strutturali

Si distinguono forme acquisite, ereditarie e idiopatiche

Le forme acquisite includono numerose condizioni patologiche motivate da danno encefalico di diversa origine (vascolare, tossica, metabolica, tumorale ecc.).

Le forme ereditarie hanno un'origine genetica comprovata e possono essere ad ereditarietà autosomica dominante, recessiva, legata al cromosoma X o di tipo mitocondriale.

Le forme idiopatiche sono quelle per le quali non è nota una causa individuabile e possono essere familiari o sporadiche.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO

Caratteristiche cliniche delle varie forme di distonia focale

Qui di seguito descriviamo le principali caratteristiche cliniche delle forme principali di distonia focale: blefarospasmo, distonia oro-mandibolare, distonia cervicale, distonia laringea e distonie degli arti, superiore/inferiore.

Blefarospasmo

Il blefarospasmo (BS), secondo le linee guida diagnostiche validate nel 2013 (Defazio et al, Neurology 2013), presenta come elemento semeiologico fondamentale il restringimento o la chiusura completa e involontaria della rima palpebrale dovuta a spasmi palpebrali involontari. Per definizione, lo spasmo palpebrale si caratterizza per il coinvolgimento dei muscoli periorbitari, ovvero del muscolo orbicolare dell'occhio, e per la contrazione del muscolo corrugatore del sopracciglio che si manifesta nell'abbassamento del margine mediale del sopracciglio. Nel BS gli spasmi delle palpebre sono stereotipati, sincroni e simmetrici e spesso prolungati. Alcuni pazienti presentano inoltre una aumentata frequenza di ammiccamento, in assenza di un evidente BS (Conte et al Neurology 2013). La presenza di un gesto antagonista supporta l'origine distonica del disturbo. Le principali condizioni neurologiche che rientrano nella diagnosi differenziale con il BS sono la ptosi uni/bilaterale che si riscontra in pazienti affetti da malattie neuromuscolari, come la miastenia gravis e lo spasmo faciale (inclusa la rara variante bilaterale). Una variante clinica poco frequente di blefarospasmo è l'aprassia dell'apertura palpebrale che si caratterizza per l'impossibilità da parte del paziente ad aprire gli occhi dopo la chiusura volontaria o involontaria della rima palpebrale. Tale condizione si ritiene essere dovuta ad una contrazione eccessiva della componente pretarsale del muscolo orbicolare dell'occhio. Per valutare la gravità del BS sono state utilizzate diverse scale cliniche tra cui la Jankovic rating scale [Tab 1A] (JRC), di cui non esiste una forma ancora validata in italiano, e la più recente "Blepharospasm Severity Rating scale (Defazio et al., Mov Dis 2015) [Tab 2]. Di recente è stata inoltre introdotta una scala per la valutazione della severità dell'aprassia dell'apertura palpebrale (Ferrazzano, Mov Dis Clin Prac 2020) [Tab 1B]

Distonia Cervicale

Ai fini della diagnosi clinica di distonia cervicale (CD) bisogna distinguere *segni positivi* e *segni negativi*; questi ultimi devono essere considerati delle *red flags* nella diagnosi differenziale di altre condizioni cliniche che mimano la CD. Nell'ambito dei *segni positivi* l'elemento semeiologico imprescindibile è la presenza di movimenti ripetitivi/stereotipati del capo e/o del collo e/o di posture anomale stereotipate, spontanee o

scatenate dal movimento volontario, che determinino una deviazione del capo rispetto alla posizione di neutralità. Il tremore è una caratteristica clinica che può anche non essere presente.

Dal punto di vista semeiologico è possibile distinguere diversi fenotipi clinici della CD, fra cui il torcicollo (rotazione del capo e del collo rispetto al tronco); il laterocollo (inclinazione del capo e del collo sulla spalla), l'anterocollo e il retrocollo (rispettivamente flessione anteriore ed estensione posteriore del capo e del collo sul tronco). Anche nella CD la presenza del gesto antagonista (toccarsi il mento, la fronte o la nuca o sorreggere il capo toccandosi le tempie con la mano, ecc.), è un segno positivo che supporta la diagnosi di CD.

Alcuni elementi clinici definiti *segni negativi* possono suggerire la natura non distonica in un sospetto caso di CD:

- postura fissa involontaria
- ipostenia dei muscoli cervicali (che può presentarsi nei pazienti miastenici o con sclerosi laterale amiotrofica)
- possibilità di sopprimere parzialmente i movimenti/posture distoniche (caratteristica tipica delle sindromi ticcose)

Sono state validate diverse scale per misurare la gravità della CD, la scala di Tsui è tra quelle maggiormente diffuse e di più facile applicazione [tab 2]. Altra scala di comune impiego è la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS).

Distonie oro-mandibolari, laringea e dell'arto superiore

Nella distonia oromandibolare (OMD), laringea (disfonia spasmodica, SD) e dell'arto superiore non esistono criteri clinici per la diagnosi. Pertanto, ai fini diagnostici si fa riferimento al rilievo delle caratteristiche generali della distonia, ovvero l'eventuale presenza di movimenti stereotipati e ripetitivi, spontanei o indotti da un compito motorio specifico.

Dal punto di vista fenomenologico i principali quadri clinici per le suddette forme di distonia sono:

- OMD con apertura e OMD con chiusura della bocca
- SD di tipo adduttore e SD di tipo abduzione
- Distonia dell'arto superiore compito-specifica (crampo dello scrivano, del musicista), non compito specifica, tremore distonico compito specifico (ad esempio tremore primario della scrittura).

Un aspetto molto importante nella valutazione clinica delle forme di OMD, distonia laringea e dell'arto superiore consiste nell'escludere condizioni non neurologiche in grado di causare posture che ricordano le distonie (pseudodistonie) (Defazio Neurol. Sci 2019).

Per quanto concerne le OMD e le distonie dell'arto superiore non esistono scale cliniche per la valutazione di severità che siano di utilità nella pratica clinica. Nel caso della SD invece trova ampia applicazione clinica la Voice Handicap Index disponibile anche in italiano [tab 3]

Per confermare la diagnosi di OMD e SD la valutazione clinica neurologica non è sufficiente ed è importante l'integrazione con una valutazione clinica e strumentale di altri specialisti. Nelle forme di distonia OMD, è opportuno eseguire una valutazione specialistica maxillo-facciale/gnatologica per escludere patologie dell'articolazione temporo-mandibolare come il bruxismo o le lussazioni spontanee dei condili mandibolari. Nel caso di pazienti con distonia laringea, l'iter diagnostico include una valutazione foniatrica. Tra gli esami strumentali di pertinenza otorinolaringoiatrica è raccomandato eseguire un esame laringoscopico, necessario per escludere altre anomalie laringee come la paralisi delle corde vocali o le lesioni della laringe, eventualmente associato alla video-registrazione delle prove di fonazione.

Disturbi non motori delle distonie dell'adulto

I sintomi non motori possono precedere la comparsa del disturbo motorio, e ciò avvalorava l'ipotesi che questi sintomi siano manifestazione integrante della malattia stessa e non una mera conseguenza della dei sintomi motori. I pazienti con BS spesso riferiscono bruciore e secchezza oculare, mentre i pazienti con CD spesso lamentano dolore cervicale e quelli con SD irritazione laringea. Le forme focali dell'adulto sono spesso complicate da ansia e depressione e, a volte disturbi ossessivo compulsivo (Fabbrini et al 2010 Movement Disorders). Sono state evidenziate anche alterazioni delle funzioni sensoriali (Stamelou, Brain 2012). Sono presenti infine alterazioni di altre funzioni cognitive (come la elaborazione visuospaziali, la memoria prospettica, ecc) spesso subcliniche, e non è chiaro in che termini possano compromettere la qualità di vita dei pazienti con distonia (Romano et al., 2014).

In conclusione, al fine di una migliore definizione dello stato di salute dei pazienti con distonia è essenziale una valutazione clinica omnicomprensiva che includa aspetti sia motori che non motori. Al momento, tuttavia, si dispone di una scala clinica con queste caratteristiche è disponibile solo per CD (Comprehensive CD rating scale, Comella, Mov Disord Clin Pract 2015).

Valutazione strumentale

Neurofisiologia

Gli esami neurofisiologici possono avere ruolo nella per la diagnosi di distonia primaria

1. L'esame elettromiografico di superficie fornisce informazioni utili per documentare la presenza di attività muscolare prolungata con co-contrazione dei muscoli agonisti ed antagonisti o attività tremorigena. Lo studio elettromiografico può essere inoltre utile nella scelta dei muscoli da trattare tramite inoculazione di tossina botulinica (migliore definizione del pattern distonico, quantificazione del livello di attivazione

muscolare, diagnosi differenziale tra co-attivazione di muscoli ad azione antagonista e attivazione muscolare compensatoria).

2. Potenziali Evocati Somato Sensoriali: utile solo in caso di distonia associata a mioclono per dimostrare la presenza di potenziali corticali di ampiezza aumentata (potenziali giganti)
3. EEG: possibile impiego in caso di distonia associata a mioclono per identificare un eventuale generatore corticale dei movimenti involontari
4. Possibile impiego di ulteriori indagini neurofisiologiche che evidenziano un aumento di eccitabilità di strutture del sistema nervoso centrale (ad esempio, ciclo di recupero del riflesso di ammiccamento "Blink reflex recovery cycle" per il blefarospasmo), il cui ruolo clinico resta ancora tuttavia da definire.

Neuroimaging

La principale indagine neuroradiologica utilizzata nella pratica clinica è la Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo. Nelle forme idiopatiche e nella maggior parte delle forme isolate genetiche la RM dell'encefalo è nella norma, mentre nelle forme "secondarie" consente di rilevare eventuali aspetti patologici. La valutazione radiologica ha lo scopo di identificare forme di distonia secondarie a lesioni focali (es. di natura vascolare) a livello dei gangli della base (Bhatia e Marsden Brain 1994), strutture prevalentemente coinvolte, ma anche a livello di altre strutture (ad esempio il cervelletto) (Bologna e Berardelli Handb Clin Neurol 2018) o della sostanza bianca. Il protocollo RM standard dovrebbe prevedere l'impiego di sequenze in grado di valutare la presenza di alterazioni di segnale focali o estese, di atrofia diffusa o selettiva, di anomala deposizione di metalli pesanti e calcio. La maggior parte degli esperti concordano che l'esecuzione di una RM dell'encefalo sia sempre raccomandata in pazienti affetti da distonia ad esordio precoce e/o in presenza di altri segni neurologici associati. L'approccio diagnostico ai casi di distonia ad esordio in età adulta è più eterogeneo, soprattutto per quanto riguarda i pazienti affetti da distonia focale o segmentale. Secondo alcuni l'esame dovrebbe essere effettuato nell'adulto solo in presenza di emidistonia sin dall'esordio o in soggetti che presentino forme di distonia generalizzata (Fung Mov Disord 2013, Jinnah 2016 Neurol Clin), tuttavia altri ritengono che l'indagine sia in ogni caso da considerare per poter identificare le forme secondarie, indipendentemente dalla sede corporea interessata dalla distonia. È particolarmente importante nella popolazione pediatrica data la maggiore incidenza in questa fascia di età di forme metaboliche o associate ad accumulo di metalli pesanti che possono manifestarsi all'esordio come distonia isolata. (Fabbrini, 2021)

Esami di laboratorio

Esami del sangue di routine dovrebbero essere effettuati al momento della diagnosi. Oltre ai test di routine può essere indicato, soprattutto nella popolazione infantile ma anche in soggetti giovani-adulti, lo studio del

metabolismo del rame (cupremia e ceruloplasminemia ed eventualmente cupruria delle 24h) per escludere la malattia di Wilson. In forme di distonia-plus (distonia combinata con altri segni o sintomi neurologici) o in presenza di peculiari reperti strumentali (es. RMN encefalo) possono essere necessari esami diagnostici di II livello che possono includere emocromo con lettura manuale (ricerca di acantociti, nel sospetto di neuro-acantocitosi), dosaggio alfa-feto proteina (nel sospetto di atassia con aprassia oculo-motoria ed atassia-teleangectasia), ricerca di anticorpi antifosfolipidi, studio del metabolismo del calcio (calcemia, fosfatemia, paratormone, nel sospetto di calcificazioni dei gangli della base), dosaggio di CPK, lattato e piruvato ematici (nel sospetto di malattie mitocondriali).

Test Genetici/Biologia Molecolare

L'analisi genetica va condotta nel caso sussistano elementi clinici suggestivi per forma ereditaria. Nonostante la crescente importanza della diagnosi molecolare, nella pratica clinica è bene indirizzare ai test genetici pazienti con caratteristiche cliniche ed anamnestiche specifiche. E' possibile ricercare mutazioni dei geni fino ad ora associati a distonie genetiche (tab 4) con tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) (Harbo HR, Eur J Neu 2009, Muller, Brain 2009) che può essere effettuato con esenzione per malattia rara (R99). Le tecniche di NGS vanno riservate ai soggetti con un fondato sospetto di una forma genetica e consente di analizzare un elevato numero di geni che sono associati ad una particolare patologia, come la distonia.

Questa tecnologia ha di fatto superato il sequenziamento di singolo gene (Sanger sequencing), ed i costi sono ormai abbattuti data la più ampia disponibilità delle tecnologie necessarie per effettuare queste indagini.

In generale è consigliato:

- 1) Ricercare mutazioni del gene *DYT-TOR1a* (*DYT1*)¹ in pazienti distonia isolata ad esordio precoce (prima dei 30 anni) con iniziale coinvolgimento degli arti inferiori ed in pazienti con esordio dopo i 30 anni ma con familiarità autosomica dominante per distonia ad esordio precoce;
- 2) Ricercare mutazioni del gene *DYT-THAP1* (*DYT6*) in pazienti con forme di distonia cranio-cervicale con o senza generalizzazione, ad esordio precoce e/o con familiarità autosomica dominante;
- 3) Ricercare mutazioni del gene *DYT-SGCE* (*DYT11*) in individui con esordio prima dei 18 anni di mioclono che coinvolga la metà superiore del corpo (capo, collo, tronco, arti superiori) soprattutto se trasmesso in forma autosomica dominante e clinicamente scatenato dall'azione. Qualora il sequenziamento diretto del gene *DYT-SGCE* risultasse negativo, l'esclusione di mutazioni esoniche/multiesoniche/genomiche deve essere effettuato tramite tecnica MLPA;
- 4) Ricercare mutazioni dei geni *DYT-PRRT2* e *DYT-PNKD* (*MR-1*) in soggetti affetti da distonia parossistica kinesigenica e non-kinesigenica, rispettivamente;

- 5) Ricercare mutazioni del gene *DYT-SLC2A1* (GLUT1) in pazienti con distonia parossistica indotta dall'esercizio, in particolare se coesistono una riduzione rapporto del glucosio CSF/siero, crisi epilettiche ad esordio pediatrico, disabilità intellettiva e/o anemia emolitica;
- 6) Valutare l'effetto della terapia dopaminergica in tutti i pazienti con distonia ad esordio precoce, specie agli arti inferiori e con peggioramento circadiano, per indirizzare le indagini genetiche verso le forme DOPA-responsive (*DYT-GCH-1* ed altre);
- 7) Non effettuare test genetici sui soggetti asintomatici (maggioresni o minorenni) nelle famiglie con distonia geneticamente accertata;
- 8) Non effettuare test genetici nelle più comuni distonie focali in assenza di familiarità chiara o fortemente sospetta.

Counseling Genetico

Prima di indirizzare ad indagini genetiche un paziente affetto da distonia, è necessaria una visita effettuata con genetista medico o con un neurologo esperto in genetica dei disturbi del movimento al fine di:

- 1) spiegare le finalità del test genetico al paziente;
- 2) spiegare gli eventuali limiti delle metodiche utilizzate;
- 3) spiegare eventuali implicazioni prognostiche o terapeutiche dei possibili risultati

Qualsiasi indagine genetica presuppone la firma di un consenso informato dedicato che deve essere spiegato al paziente in ogni sua parte da parte del medico neurologo o genetista che dà indicazione all'analisi.

La restituzione del referto al paziente va preferibilmente fatta da parte dello stesso medico che ha indirizzato il paziente all'analisi. I contenuti del counseling genetico vertono sulla spiegazione del referto e sulle implicazioni in termini prognostici e terapeutici nel caso specifico. Questo è particolarmente rilevante in termini di risposta ad alcune terapie mediche (es. distonia DOPA-responsiva) o chirurgiche (è noto che pazienti con distonia *DYT-TOR1a* abbiano un'ottima e duratura risposta alla DBS; Brügemann et al., *Neurology* 2015). È importante, in caso di individuazione di una mutazione patogena in un gene noto associato a distonia, spiegare il rischio riproduttivo ai pazienti in giovane età ed il rischio per i familiari di primo grado di essere portatori della stessa mutazione e di sviluppare la malattia.

Non sono mai indicati test genetici in minorenni senza evidenza clinica di distonia anche se figli/parenti di pazienti con forme geneticamente accertate.

Particolarmente importante è invece estendere l'analisi genetica ad altri familiari in caso di risultati di difficile interpretazione (VUS – varianti di significato incerto), che devono essere ulteriormente approfonditi per dimostrare la patogenicità o meno della variante genica individuata.

BIBLIOGRAFIA

- Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord.* 2009
- Albanese A et Al. Phenomenology and Classification of Dystonia: a Consensus Update. *Movement Disorders* 2013;28(7):863-873
- Albanese A et Al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Movement Disorders* 2013, 28 (7) 874-883
- Albanese et Al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary *Journal of Neurology* 2011, 18: 5–18
- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain.* 1994 Aug;117 (Pt 4):859-76. doi: 10.1093/brain/117.4.859. PMID: 7922471.
- Bologna M, Berardelli A. The cerebellum and dystonia. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:259-272. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00017-2. PMID: 29891064.
- Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, Moro E, Steigerwald F, Wittstock M, Tronnier V, Lozano AM, Hamani C, Poon YY, Zittel S, Wächter T, Deuschl G, Krüger R, Kupsch A, Münchau A, Lohmann K, Volkmann J, Klein C. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology.* 2015 Mar 3;84(9):895-903
- Conson M, Santangelo G, Impallomeni R, Silvestre F, Peluso S, Esposito M. Spatial and egocentric mental rotation in patients with cervical dystonia. *J Neurol.* 2020 Aug;267(8)
- Comella CL, Fox SH, Bhatia KP, et al Development of the Comprehensive Cervical Dystonia Rating Scale: Methodology..*Mov Disord Clin Pract.* 2015
- Conte A, Defazio G, Ferrazzano G, Hallett M, Macerollo A, Fabbrini G, Berardelli A. Is increased blinking a form of blepharospasm? *Neurology.* **2013** Jun 11; 80(24): 2236–2241.
- Defazio G, Berardelli A. Is Adult-Onset Dystonia a Rare Disease? Time for Population-Based Studies. *Mov Disord.* 2021 Mar 16.
- Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004 Nov;3(11):673-8.
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Stebbins GT, Gigante AF, Ferrazzano G, Conte A, Fabbrini G, Berardelli A. Development and validation of a clinical scale for rating the severity of blepharospasm. *Mov Disord.* 2015 Apr;30

- Defazio G, et al Expert recommendations for diagnosing cervical, oromandibular, and limb dystonia. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):89-95.
- Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, Biondi M, Berardelli. Psychiatric disorders in adult-onset focal Dystonia: a case- control study *Mov. Disord.* 2010 Mar. 15;25(4): 459-65
- Fabbrini G, Conte A, Ferrazzano G, Esposito M, Albanese A, Pellicciari R, Di Biasio F, Bono F, Eleopra R, Ercoli T, Altavista MC, Berardelli A, Defazio G; Italian Dystonia Registry participants. Neuroimaging in idiopathic adult-onset focal dystonia. *Neurol Sci.* 2021 Jan 3.
- Ferrazzano G, Muroli A, Conte A, Ercoli T, Tamburini G, Fabbrini G, Berardelli A, Defazio G. Development of a Clinical Rating Scale for the Severity of Apraxia of Eyelid Opening, Either Isolated or Associated with Blepharospasm. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Sep 22;7(8):950-954.
- Fung VS, et al. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Mov Disord.* 2013;28(7):889-98
- Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin.* 2015;33(1):77-100
- Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol.* 2009 Jul;16(7):777-85
- Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain.* 2009 Aug;132(8):2005-25
- Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Feb;20(2):162-5.
- Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain.* 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81

Tab 1. Scale per la valutazione di severità

A) Jankovic Rating Scale

Severity

None	☐ 0
Increased blinking present only with external stimuli (e.g. bright light, wind, reading, driving, etc)	☐ 1
Mild but spontaneous eyelid fluttering (without actual spasm), definitely noticeable, possibly embarrassing, but not functionally disabling	☐ 2
Moderate, very noticeable spasm of eyelids, mildly incapacitating	☐ 3
Severe, incapacitating spasm of eyelids and possibly other facial muscles	☐ 4

Frequency

None	☐ 0
Slightly increased frequency of blinking	☐ 1
Eyelid fluttering lasting less than 1 second in duration	☐ 2
Eyelid spasm lasting more than 1 second, but eyes open more than 50% of waking time	☐ 3
Functionally 'blind' due to persistent eye closure (blepharospasm) more than 50% of waking time	☐ 4

B) Blepharospasm Severity Scale (Defazio et al., 2015)

Intensity rating

ITEM A1) Type of eyelid spasm

- ☐ Brief (< 3 sec duration) eyelid spasms with complete rim closure = score 1
- ☐ Prolonged (≥ 3 sec duration) eyelid spasms with partial rim closure = score 2
- ☐ Prolonged (≥3 sec duration) eyelid spasms with complete rim closure = score 3

ITEM A2) Apraxia of eyelid opening

- ☐ Yes = score 2
- ☐ No = score 0

ITEM A3) OO spasms occur during writing:

- ☐ Yes = score 1
- ☐ No = score 0

ITEM A4) Average duration of prolonged eyelid spasm with complete rim closure recorded while patient at rest, eyes open, for two minutes. Calculate the correspondent tertile as follows:

- ☐ I tertile = 3 to 4 sec = score 1
- ☐ II tertile = 4.1 to 5 sec = score 2
- ☐ III tertile = > 5 sec = score 3

Frequency rating

ITEM B1) Count “number of blinks + brief eyelid spasm / min” (patient at rest, eyes open, for two minutes) and calculate the corresponding tertile as follows:

- ☐ I tertile = 1 – 18 blinks + brief spasm / min = score 1
- ☐ II tertile = 19 – 32 blinks + brief spasm / min = score 2
- ☐ III tertile = > 32 blinks + brief spasm / min = score 3

ITEM B2) Count number of prolonged eyelid spasm with complete rim closure / min” (patient at rest, eyes open, for two minutes) and calculate the corresponding quartile as follows:

- ☐ I tertile = 1 – 3/ min = score 1
- ☐ II tertile = 3.1 – 7/min = score 2
- ☐ III tertile = > 7/ min = score 3

Total score = Intensity + Frequency = (A1 + A2 + A3 + A4) + (B1 + B2)

Tab 2

Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia

Amplitude of sustained movements		Duration of sustained movements	Shoulder elevation	Tremor	
Rotation	0 = absent 1 = < 15 degree 2 = 15-30 degree 3 = > 30 degree	1 = Intermittent 2 = Constant	0 = Absent 1 = Mild and intermittent 2 = Mild and constant, or severe and intermittent 3 = Severe and constant	Severity	1 = mild 2 = severe
Tilt	0 = absent 1 = < 15 degree 2 = 15-30 degree 3 = > 30 degree			Duration	1 = constant 2 = continuous
Ant/Retro	0 = absent 1 = < 15 degree 2 = 15-30 degree 3 = > 30 degree				
A = Rotation + Tilt + Ant/Retro		B = 1 ~ 2	C = 0 ~ 3	D = Severity (1~2) x Duration (1~2)	

Total Score = [(A) X (B)] + (C) + (D)

Tab 3

VOICE HANDICAP INDEX 30

Istruzioni: Queste sono affermazioni che molti hanno usato per descrivere le loro voci e gli effetti della loro voce nella loro vita. Indichi per ogni affermazione quanto sovente ha avuto la stessa esperienza (Mai = 0 punti; Quasi mai = 1 punto; Qualche volta = 2 punti; Quasi sempre = 3 punti; Sempre = 4 punti).

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre
F1	La mia voce e` uditata con difficolt` dalla gente	0	1	2	3	4
F2	La gente ha difficolt` a capirmi in una stanza rumorosa	0	1	2	3	4
F3	La mia famiglia ha difficolt` a udirmi quando li chiamo in casa	0	1	2	3	4
F4	Adopero il telefono meno sovente di quanto vorrei	0	1	2	3	4
F5	Tendo a evitare i gruppi di persone a causa della mia voce	0	1	2	3	4
F6	Parlo meno sovente con amici, vicini e parenti a causa della mia voce	0	1	2	3	4
F7	La gente mi chiede di ripetere quando parlo a faccia a faccia	0	1	2	3	4
F8	Le mie difficolt` di voce restringono la mia vita personale e sociale	0	1	2	3	4

F9	Mi sento tagliato fuori dalle conversazioni a causa della mia voce	0	1	2	3	4
F10	I miei problemi di voce mi fanno guadagnare di meno	0	1	2	3	4
P1	Esaurisco l'aria quando parlo	0	1	2	3	4
P2	Il suono della mia voce varia durante la giornata	0	1	2	3	4
P3	La gente mi chiede "Cosa c'è che non va con la tua voce?"	0	1	2	3	4
P4	La mia voce è stridula e secca	0	1	2	3	4
P5	Mi sembra di dovermi sforzare per produrre la voce	0	1	2	3	4
P6	La chiarezza della mia voce è imprevedibile	0	1	2	3	4
P7	Cerco di cambiare la mia voce per farle avere un suono differente	0	1	2	3	4
		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre
P8	Faccio molto sforzo per parlare	0	1	2	3	4
P9	La mia voce è peggiore la sera	0	1	2	3	4
P10	La mia voce viene meno nel bel mezzo del parlare	0	1	2	3	4
E1	Sono teso a causa della mia voce quando parlo con gli altri	0	1	2	3	4
E2	La gente sembra irritata dalla mia voce	0	1	2	3	4
E3	Trovo che gli altri non comprendano i miei problemi di voce	0	1	2	3	4
E4	Il mio problema di voce mi sconvolge	0	1	2	3	4
E5	Esco di meno per i miei problemi di voce	0	1	2	3	4
E6	La mia voce mi fa sentire handicappato	0	1	2	3	4
E7	Mi scoccio quando la gente mi chiede di ripetere	0	1	2	3	4
E8	Mi sento imbarazzato quando la gente mi chiede di ripetere	0	1	2	3	4
E9	La mia voce mi fa sentire un incapace	0	1	2	3	4
E10	Mi vergogno del mio problema di voce	0	1	2	3	4

Tab 4. Forme comuni di sindromi distoniche ereditarie raggruppate secondo i criteri dell'Asse I

Gene/Proteina	Nome proposto	Ereditarietà	Fenomenologia
Sindromi distoniche ereditarie isolate			
DYT1 (<i>TOR1A</i> /torsin A)	DYT-TOR1A	AD	Distonia generalizzata ad esordio precoce. Tipicamente esordio dagli arti e diffusione a collo e volto. Descritti fenotipi alternativi
DYT4 (<i>TUBB4</i> /Tubulin beta 4° classe IVa)	DYT-TUBB4A	AD	Rara forma di distonia con esordio tipo disfonia spasmodica, con coinvolgimento cranio cervicale e possibile secondaria generalizzazione
DYT6 (<i>THAP1</i> /THAP dominio contenente Apoptosis-associated protein 1)	DYT-THAP1	AD	Esordio adolescenza giovanile, coinvolgimento generalizzato o segmentale con prevalente interessamento cranio cervicale e laringeo
DYT24 (<i>ANO3</i> /Anoctamin 3)	DYT-ANO3	AD	Distonia cranio cervicale tremorigena ad esordio adulto con coinvolgimento laringeo e tremore degli arti superiori
DYT25 (<i>GNAL</i> / guanine nucleotide-binding protein subunit alpha L)	DYT-GNAL	AD	Distonia cranio cervicale ad esordio adulto con tipico coinvolgimento di laringe tronco ed arti
Sindromi distoniche ereditarie combinate			
DYT5a (<i>GCH1</i> /GTP cyclohydrolase 1)	DYT/PARK-CGH1	AD	Esordio infantile giovanile, responsiva alla L-DOPA con parkinsonismo e fluttuazioni diurne
DYT5b	DYT/PARK TH	AR	Forma più lieve di distonia DOPA-responsive con esordio infantile giovanile
DYT3 (<i>TAF1</i> /TATA box-binding protein-associated factor 1)	DYT/PARK TAF1	XD	Distonia segmentaria o generalizzata con severo interessamento oromandibolare e parkinsonismo non responsiva alla L-DOPA. Endemica in Panay (Filippine) dove è nota come Lubag
DYT12 (<i>ATP1A3</i> /ATPase Na ⁺ /K ⁺ transporting subunit alpha 3)	DYT/PARK ATP1A3	AD	Fenotipi polimorfi: distonia-parkinsonismo ad esordio rapido, emiplegia alternante dell'infanzia e syndrome CAPOS (atassia cerebellare – areflessia – atrofia ottica – sordità neurosensoriale)
PARK2 (<i>parkin</i> /E3 ubiquitine ligase)	PARK-Parkin	AR	Sindrome parkinsoniana ad esordio giovanile con prolungata risposta alla terapia dopaminergica e distonia prevalente agli arti inferiori.
DYT11 (<i>SGCE</i> /Epsilon-sarcoglycan)	DYT-SGCE	AD	Distonia mioclonica con coinvolgimento prevalente del collo e degli arti superiori
N/D (<i>NKX2.1</i> /homeobox protein Nkx-2.1)	CHOR-NKX2-1	AD	Esordio con corea che può evolvere in distonia mioclonica durante il corso della malattia
N/D (<i>ADCY</i> /adenylase cyclase 5)	CHOR-DYT-ADCY5	AD	Fenotipi variabili: corea parossistica o persistente ad esordio infantile; distonia
DYT10 (<i>PRRT2</i> /proline-rich trans membrane protein 2)	PxMD-PRRT2	AD	Distonia parossistica e coreoatetosi

DYT8 (<i>MR1</i> /myofibrillogenesis regulator 1)	PxMD-PNKD	AD	Distonia parossistica non-kinesiogenica, corea, atetosi o ballismo precipitati da fattori specifici (alcol, caffeina, stress, fame, fatica, tabacco)
DYT18 (<i>SLC2A1</i> /glucose transporter protein type 1)	PxMD-SLC2A1	AD	Corea e distonia indotte da sforzo in regioni corporee eccessivamente allenate.
Sindromi distoniche ereditarie associate ad anomalie neurologiche aggiuntive			
SCA3 (<i>ATXN3</i> /ataxin-3)	SCA_ATXN3	AD	Sindrome atassica che può presentare parkinsonismo, distonia, corea, spasticità. Neuropatia od interessamento moto neuronale inferiore
SCA17 (<i>TBP</i> /TATA box-binding protein)	SCA-TBP	AD	Sindrome atassica che può presentare corea e distonia; può essere associata a demenza e psicosi
N/D (<i>TIMM8A</i> /mitochondrial import inner membrane translocase subunit Tim8 A)	DYT-TIMM8A	XD	sindrome di Mohr-Tranebjaerg: distonia associata ad altre caratteristiche cliniche quali sordità neurosensoriale, deficit visivo e/o cognitivo, disturbi del comportamento, segni piramidali
N/D (<i>DCAF17</i> /nuclear trans membrane protein)	NBIA/DYT-DCAF17	AR	Sindrome di Woodhouse-Sakati: distonia associata ad altre caratteristiche cliniche quali disartria, sordità, epilessia, deficit cognitivo, ipogonadismo, alopecia, diabete mellito, distiroidismo
NBIA1 o PKAN (<i>NBIA/DYT PANK2</i> /pantothenate kinase 2)	NBIA/DYT-PANK2	AR	Distonia con esordio infantile adolescenziale, associata a disartria, rigidità, segni piramidali e deficit cognitivo
NBIA2, PARK14 o PLAN (<i>PLA2G6/A2</i> phospholipase)	NBIA/DYT/PARK-PLA2G6	AR	Distonia spesso associata a corea, parkinsonismo, demenza, segni piramidali e disturbi psichiatrici

Legenda: AD: autosomico dominante; AR: autosomico recessivo; XD: X-Linked dominante; N/D: non dato.

IL PERCORSO TERAPEUTICO DELLA DISTONIA

La strategia terapeutica della distonia deve essere individualizzata e specifica per ogni paziente, ponendo particolare attenzione all'età del soggetto (età pediatrica, giovanile, adulta), alla distribuzione anatomica dei sintomi distonici (focale, segmentaria o generalizzata) ed ai rischi potenziali di eventi avversi dei trattamenti (focali o sistemici).

Gli attuali trattamenti per la distonia includono:

- Farmaci orali
- Tossina botulinica
- Neuromodulazione non invasiva
- Neuromodulazione invasiva
- Riabilitazione

Il trattamento della distonia deve migliorare i movimenti anormali, le posture patologiche, lenire il dolore; ma anche prevenire comorbidità come contratture e complicazioni ortopediche. Un approccio terapeutico efficace inoltre riesce a migliorare anche i disturbi dell'umore e l'ansia che spesso si associano ai sintomi distonici in questi pazienti.

La terapia con farmaci orali

Una terapia specifica, basata sui meccanismi patogenetici, esiste solo per un piccolo ed eterogeneo gruppo di rari disordini neurologici in cui la distonia può essere isolata o far parte di una sindrome multisistemica:

- La distonia dopa-responsiva, un disordine distonico generalizzato geneticamente eterogeneo causata da vari difetti della biosintesi della dopamina, si manifesta in età pediatrica e nel giovane adulto come distonia progressiva. La levodopa combinata con l'inibitore della decarbossilasi periferica è efficace. Il dosaggio iniziale è di mezza compressa di levodopa-carbidopa 100 mg/25 mg due volte al giorno, e può arrivare fino a 20 mg/kg/die diviso in tre somministrazioni. Gli effetti collaterali possono essere nausea, vomito, ipotensione ortostatica, psicosi.
- La malattia di Wilson, una malattia ereditaria autosomica recessiva causata da una mutazione del gene *ATP7B*, si manifesta con una varietà di disordini del movimento che frequentemente includono la distonia. La terapia specifica in questo caso è rappresentata da farmaci specifici quali i chelanti del rame e /o la terapia con zinco per ridurre l'assorbimento intestinale del rame.

Le distonie come manifestazione clinica di disordini del movimento di natura disimmune rappresentano una categoria di distonie trattabili con i farmaci specifici per la singola patologia. La terapia antibatterica è

importante nella cura delle posture distoniche presenti nella Corea di Sydenham. Gli agenti immunomodulanti sono indicati per la terapia di questo gruppo di distonie.

La terapia sintomatica con farmaci orali della distonia è prevalentemente utilizzata e può produrre un miglioramento dei sintomi in alcune forme generalizzate o segmentarie di distonia ed include ed in :

Anticolinergici: sono considerati i farmaci orali più efficaci nella cura della distonia. L'efficacia dei farmaci anticolinergici è correlata agli effetti sull'iperattività degli interneuroni colinergici striatali. Il farmaco con maggiori evidenze scientifiche è il triesifinedile. Il farmaco è indicato nelle distonie generalizzate e segmentarie sia in età pediatrica che adulta. Le dosi variano da 1 mg due volte al giorno ad 80 mg/die divise in tre dosi, l'incremento del dosaggio deve essere fatto molto lentamente. Gli effetti collaterali sono frequenti per le alte dosi usate: disturbi cognitivi, sedazione, secchezza delle fauci, costipazione, visione offuscata e ritenzione urinaria.

Baclofene: il baclofene orale, un agonista recettoriale GABA_B, deve la sua efficacia agli effetti sulla inibizione sensori-motoria GABAergica nei gangli basali. La dose quotidiana varia tra 25 e 120 mg. Gli effetti collaterali includono nausea, sonnolenza, vertigini, astenia generalizzata e eccessiva riduzione del tono muscolare. Il baclofene può essere somministrato per via intratecale nelle distonie assiali e degli arti inferiori isolate ed acquisite mediante pompe di infusione spinale.

Benzodiazepine: l'efficacia di questi farmaci è dovuta al loro legame ai recettori GABA_A facilitante i segnali inibitori. Sono considerati degli agenti di seconda-terza scelta nel trattamento della distonia. Clonazepam e diazepam sono i più usati per la loro lunga emivita farmacologica, e sono indicati nelle emidistonie acquisite. Il dosaggio quotidiano del clonazepam può arrivare a 3.5 mg, e gli effetti collaterali frequenti sono sonnolenza, vertigini, atassia, faticabilità, depressione e disturbi del comportamento. Il clonazepam può essere utilizzato anche nella mioclono-distonia.

Dopaminergici: Il potenziamento della neurotrasmissione dopaminergica mediante coattivazione dei recettori D₁ e D₂ è una utile strategia terapeutica nella distonia generalizzata. La levodopa e altri agonisti dopaminergici sono usati per la terapia sintomatica delle distonie acquisite, della mioclono-distonia, e della distonia-parkinsonismo. Il dosaggio iniziale è di mezza compressa di levodopa-carbidopa 100 mg/25 mg due volte al giorno, e può arrivare fino a 20 mg/kg/die diviso in tre somministrazioni.

Antidopaminergici: Tetrabenazina, inibitore del trasportatore-2 della monoamina vescicolare (VMAT2), è indicato nella cura della distonia tardiva. È consigliabile iniziare con un dosaggio di 25 mg per 1-3 volte al giorno. Si può aumentare la dose giornaliera di 25 mg ogni 3 o 4 giorni fino ad una dose massima giornaliera di 200 mg.

Antiepilettici: la carbamazepina a basso dosaggio (200-400 mg/die) è indicata nella cura degli spasmi distonici della distonia kinesigenica parossistica. La zonisamide può essere utile nella terapia della mioclono-distonia.

Terapia con tossina botulinica

La tossina botulinica (BoNT) è un eccellente strumento terapeutico nel trattamento della distonia. Le iniezioni di BoNT hanno il vantaggio di essere terapie altamente mirate, evitando così potenziali effetti sistemici indesiderati, frequenti con l'uso di terapie farmacologiche orali. L'iniezione locale della BoNT nei muscoli iperattivi riduce l'attivazione eccessiva muscolare e in alcuni casi anche il dolore, e così la disabilità dei pazienti con distonia. L'azione della tossina si esplica attraverso una azione a livello periferico ed anche centrale (Currà, Berardelli Neurology 2009)

Il trattamento con la tossina botulinica è la terapia di prima scelta per la maggior parte delle distonie focali e segmentali. La tossina botulinica di tipo A e la tossina botulinica tipo B sono i due sierotipi utilizzati nella cura delle distonie focali dell'adulto. I prodotti commerciali corrispondenti della tossina botulinica A sono onabotulinumtoxinA (Botox, Allergan), abobotulinumtoxinA (Dysport, Ipsen), incobotulinumtoxinA (Xeomin, Merz). La formulazione della tossina botulinica tipo B è rimabotulinumtoxin B (Neurobloc). L'attività biologica, misurata in unità, tuttavia è diversa per i diversi prodotti in commercio. E' importante pertanto essere consapevoli delle proprietà e potenze delle varie formulazioni che le unità di tossina utilizzate non sono intercambiabili (Tabella).

Formulazioni di Tossina Botulinica tipo A e B

	Onabotulinum Tossina A	Abobotulinum Tossina A	Incobotulinum Tossina A	Rimabotulinum Tossina B
Nome commerciale	Botox	Dysport	Xeomin	Neurobloc
Dosaggio (unità)	100	500	100	1000, 2500, 5000
Conservazione	Refrigerata	Refrigerata	Temperatura ambiente	Refrigerata
Dose Equivalente ^a	1	2.5-3	1	40

a= come prima formulazione approvata onabotulinumA ha per definizione una unità di potenza uguale ad 1.

La tossina botulinica deve essere utilizzata come opzione di prima scelta per il trattamento della distonia cervicale (evidenza di livello A); deve essere consigliata per blefarospasmo, distonia oromandibolare, distonia focale degli arti superiori, distonia laringea (livello B); e può essere considerato per la distonia focale degli arti inferiori (livello C). In Italia tutte le BoNT A hanno l'indicazione terapeutica per il blefarospasmo e la distonia

cervicale, mentre la BoNT B ha l'indicazione terapeutica per la sola distonia cervicale. Tuttavia l'estensione presente nella legge 648 consente di utilizzare le BoNT A in tutte le forme di distonie focali.

La tossina botulinica non deve essere utilizzata nei pazienti che presentano un disturbo della trasmissione neuromuscolare o in presenza di infezione locale nel sito di iniezione. Il trattamento con tossina botulinica è variabile e va adattato alle condizioni del singolo paziente. Pertanto, la scelta della neurotossina di tipo A utilizzata, il dosaggio, i muscoli trattati, le modalità e gli intervalli di somministrazione variano secondo i bisogni individuali del paziente e possono essere modificati nel corso del trattamento. Gli ultrasuoni e la guida elettromiografica sono cruciali per produrre risultati soddisfacenti. Gli effetti compaiono entro una settimana, e durano circa 12 settimane.

Distonia Cervicale. Complessivamente, circa l'80% dei pazienti riferisce un effetto terapeutico buono o molto buono. L'uso dell'EMG per guidare la somministrazione di BoNT e per selezionare i muscoli da trattare determina un maggior grado di miglioramento clinico. Gli eventi avversi includono debolezza e riduzione della stabilità del collo (9%), secchezza delle fauci (19%), disfagia (14%).

Blefarospasmo: è sufficiente un approccio che basa la scelta del dosaggio e la selezione dei muscoli sull'attività muscolare osservata all'esame clinico. La selezione delle porzioni orbitali o palpebrali del muscolo orbicolare dell'occhio da iniettare dipende dalla presentazione clinica. La iniezione pretarsale di BoNT ha dimostrato di offrire un beneficio aggiuntivo ai pazienti con una scarsa risposta ai precedenti trattamenti. Gli effetti avversi possono verificarsi nel 3-25% delle iniezioni e comprendono ecchimosi, lagofalmo, ptosi, entropion e diplopia.

Distonia Oromandibolare: La terapia con BoNT è considerata il trattamento di prima linea per la distonia oromandibolare. Circa ~2/3 dei pazienti che ricevono BoNT sperimentano un grado moderato o buono di miglioramento clinico. Il maggior beneficio si ottiene nella forma con chiusura della mandibola. Gli effetti avversi più frequenti sono disfagia e disartria.

Distonia Laringea: può presentarsi come disfonia spasmodica (SD) sia in forma adduttorica che abduktorica. L'iniezione di BoNT nella forma di SD adduttorica ha una durata media del beneficio di 15 settimane e produce un beneficio medio del 90%. Gli effetti collaterali includono 25% con voce affannosa e 10% con tosse transitoria nel bere liquidi. I pazienti con la forma di SD abduktorica riferiscono un miglioramento nel 70%. La durata media del beneficio è di circa dieci settimane. Gli effetti collaterali sono disfagia transitoria (6%), respiro affannoso da sforzo (2%).

Distonia focale della mano (FHD) può essere divisa in forme compito-specifiche (ad esempio il crampo dello scrivano o la distonia della mano del musicista) e forme non compito-specifiche. L'iniezione di BoNT è il trattamento di scelta della FHD. Tuttavia, nel complesso, i tassi di risposta riportati alle iniezioni di BoNT sono di circa il 50%. L'effetto avverso più comune è la debolezza muscolare nelle prime settimane a cui segue un periodo di beneficio clinico della distonia. L'uso dei soli punti di riferimento anatomici ha dimostrato di essere

non soddisfacente nel trattare i muscoli coinvolti nella FHD, e l'uso di una tecnica ausiliaria per guidare le iniezioni come l'EMG, gli ultrasuoni o la stimolazione muscolare deve essere impiegato.

La distonia degli arti inferiori: l'efficacia della BoNT nella distonia isolata dell'arto inferiore e nella distonia isolata dell'arto inferiore associata all'esercizio ha un'evidenza scientifica di Livello C. Tuttavia è riportato che le iniezioni di BoNT nei muscoli della gamba e del piede hanno mostrato miglioramenti nella lunghezza del passo e nella velocità dell'andatura, oltre a miglioramenti nei parametri di dolore e mobilità.

Per un ulteriore approfondimento dei dosaggi di BoNT da utilizzare e delle tecniche di infiltrazione nelle singole distonie si rimanda alle pubblicazioni presenti in bibliografia.

Bibliografia

- Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord* 2013;28:1001–12.
- Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, et al. Dystonia treatment: patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* 2017;88:1–8.
- Jinnah HA. Medical and surgical treatments of dystonia. *Neurologic Clinics* 2020, 07;73-86.
- Bledsoe JO et al. Treatment of dystonia: medications, neurotoxins, neuromodulation, and rehabilitation. *Neurotherapeutics* 2020, 17:1622-1644.
- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES task force. *Eur J Neurol* 2006;13:433–44.
- Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence- based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol* 2004;11:361–70.
- Currà A, Berardelli A Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? *Neurology* 24, 2009; 72 (12)
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818-26.
- Hallett M, Benecke R, Blitzer A, Comella CL. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*. 2009;54(5):628- 33.
- Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2004;19 Suppl 8:S109-15.
- Karp BI, Alter K. Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Semin Neurol*. 2016;36(1):84-91.

- Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, Galardi G, Maderna L, Tonali P. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):693-4.
- Comella CL. Systematic review of botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia. *Toxicon*. 2018;147:96-9.
- Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 1: 28-30.
- Lungu C, Karp BI, Alter K, Zolbrod R, Hallett M. Long-term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 years or more. *Mov Disord*. 2011;26(4):750-3.
- Datta Gupta A, Tucker G, Koblar S, Visvanathan R, Cameron ID. Spatiotemporal Gait Analysis and Lower Limb Functioning in Foot Dystonia Treated with Botulinum Toxin. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12).
- Jankovic J, Oman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1987;37:616–623

Terapia Chirurgica

Nell'ambito delle tecniche chirurgiche la stimolazione cerebrale profonda è efficace per il trattamento delle distonie generalizzate, segmentali e cervicali di entità moderata o grave [Hu 2014]. Il globo pallido è stato il target più studiato e rimane quello di elezione per tale trattamento. La stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno, infatti, permette di ottenere una riduzione significativa della distonia con conseguente miglioramento funzionale del paziente e impatto positivo sulla qualità di vita [Rodrigues 2019]. L'efficacia a lungo termine è stata confermata a 3 e 5 anni di follow up. Esistono poi alcuni fattori clinico-demografici che predicono un migliore risultato dall'intervento. Tra questi una durata breve di malattia, la giovane età al tempo dell'intervento e le forme di distonia isolata (ovvero non associata ad altri sintomi neurologici quali ad esempio la spasticità) [Moro 2017; Bronte-Stewart 2011]. Oltre alle distonie idiopatiche alcune forme di distonia acquisita possono rispondere a tale trattamento, ad esempio la distonia tardiva da neurolettici. Per quanto riguarda la distonia associata a paralisi cerebrale infantile, i risultati sono variabili. Infine, in alcune forme di distonia su base genetica la stimolazione cerebrale profonda risulta essere efficace: in particolare la distonia generalizzata associata a mutazione da DYT-TOR1A (precedentemente nota come DYT-1) [Artusi 2020]. È importante sottolineare come la presenza di posture fisse con alterazioni scheletriche o retrazioni tendinee è da considerarsi un fattore negativo per l'outcome della stimolazione. Inoltre, la componente distonica fasica migliora nelle prime settimane dopo l'accensione della stimolazione, mentre può esservi un ritardo nel recupero delle posture toniche che possono migliorare anche dopo mesi di stimolazione cronica [Fox 2015].

Raramente la distonia può evolvere verso uno "stato distonico", in cui la distonia generalizzata si associa ad un quadro acuto di ipertermia con possibile compromissione della respirazione, rabdomiolisi e mioglobinuria; questa condizione richiede l'immediato ricovero in Unità di Cure Intensive per ventilazione meccanica, sedazione con midazolam endovenoso, baclofen intratecale ed eventuale invio a trattamento neurochirurgico con stimolazione cerebrale profonda che è in grado di far regredire lo stato distonico [Lobato-Polo 2018; Allen 2014]. Gli effetti collaterali più frequenti sono legati al dispositivo (infezione, cortocircuito, dislocamento). Gli effetti collaterali stimolo correlati sono invece spesso lievi e gestibili con le modifiche dei parametri di stimolazione.

La terapia chirurgica con stimolazione cerebrale profonda riguarda un numero molto limitato di pazienti e viene effettuato presso pochi centri sul territorio nazionale. L'impianto di stimolazione cerebrale profonda necessita inoltre di aggiustamenti periodici dei parametri di stimolazione per l'effettuazione dei quali la maggior parte dei neurologi non ha sviluppato competenze specifiche e che devono quindi essere impostati presso centri specializzati.

Oltre alla stimolazione cerebrale profonda, altri interventi neurochirurgici di tipo 'ablativo' possono essere applicati in casi selezionati in cui l'intervento di posizionamento di elettrocateri intracerebrali sia controindicato. Si tratta in questi casi di interventi di pallidotomia o talamotomia con radiofrequenze oppure interventi radiochirurgici con gamma knife, che per motivi di sicurezza sono tipicamente unilaterali (ovvero applicati al globo pallido o a nuclei specifici del talamo solo da un lato, quello controlaterale al lato clinico più colpito dalla distonia) [Cury 2018]. Negli ultimi anni è stata messa a punto una nuova metodica, dal nome MRg-FUS, che consente di effettuare lesioni millimetriche in target anche profondi del cervello tramite l'utilizzo di ultrasuoni focalizzati. Relativamente all'ambito neurologico, tale metodica è stata approvata dagli organismi regolatori per il trattamento del tremore essenziale e della malattia di Parkinson a prevalenza tremorigena, permettendo di fatto di effettuare una talamotomia sotto guida di risonanza magnetica e in assenza di apertura del cranio. E' in fase di studio anche il suo utilizzo per il trattamento della distonia [Fasano 2017].

Bibliografia

- Hu W, Stead M. Deep brain stimulation for dystonia. *Transl Neurodegener.* 2014 Jan 21;3(1):2.
- Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 10;1(1):CD012405.
- Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Walleser Autiero S, Brionne TC, Vidailhet M. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017 Apr;24(4):552-560.
- Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ Jr, Albanese A, Bressman S, Moro E. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S5-16.
- Artusi CA, Dwivedi A, Romagnolo A, Bortolani S, Marsili L, Imbalzano G, Sturchio A, Keeling EG, Zibetti M, Contarino MF, Fasano A, Tagliati M, Okun MS, Espay AJ, Lopiano L, Merola A. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Apr;91(4):426-433.
- Fox MD, Alterman RL. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. *JAMA Neurol.* 2015 Jun;72(6):713-9.
- Lobato-Polo J, Ospina-Delgado D, Orrego-González E, Gómez-Castro JF, Orozco JL, Enriquez-Marulanda A. Deep Brain Stimulation Surgery for Status Dystonicus: A Single-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e992-e1001.
- Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Feb;56(2):105-12.

- Cury RG, Kalia SK, Shah BB, Jimenez-Shahed J, Prashanth LK, Moro E. Surgical treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jun;18(6):477-492.
- Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):771-775.

La Riabilitazione delle distonie dell'adulto

Diverse evidenze scientifiche suggeriscono che la distonia possa essere un disturbo sensorimotorio. Ciò supporta l'idea che strategie riabilitative mirate a modulare il processo d'integrazione sensori-motoria possano migliorare la sintomatologia motoria nei pazienti con distonia.

Le evidenze presenti in letteratura suggeriscono che il trattamento riabilitativo possa essere di ausilio nella riduzione dei movimenti distonici (in particolare quando integrato con le altre tipologie di trattamento), nel recupero della postura corretta e del controllo motorio volontario, nella gestione del dolore ove presente, e nella prevenzione/ trattamento di eventuali complicanze secondarie osteoarticolari.

In un'indagine condotta dalla *Dystonia Society* americana tra coloro che erano stati indirizzati a un trattamento fisioterapico, il 74% dei pazienti con distonia cervicale ed il 62% dei pazienti con distonia focale della mano riferivano un miglioramento dei sintomi. Alcuni studi controllati hanno dimostrato che la fisioterapia può incrementare l'efficacia della tossina botulinica con una possibile riduzione delle dosi utilizzate e della frequenza dei trattamenti.

Sono stati pubblicati alcuni approcci fisioterapici specifici per le diverse forme di distonia focale. Da tali pubblicazioni è stato possibile estrapolare alcune indicazioni per il trattamento fisioterapico delle diverse forme di distonia.

Il trattamento riabilitativo dovrebbe essere erogato ambulatorialmente (preferibilmente all'interno della comunità del paziente) con una frequenza ed intensità dipendenti dalla gravità del singolo caso. In alcuni pazienti è necessaria una presa in carico continuativa di alcuni mesi o anni mentre per altri sono sufficienti alcune settimane di trattamento.

L'approccio riabilitativo, riservato soprattutto a pazienti con distonia cervicale o degli arti (soprattutto superiori), dovrebbe comprendere una serie di interventi multidisciplinari finalizzati alla rieducazione sensori-motoria.

L'esecuzione quotidiana degli esercizi al domicilio da parte dei pazienti può favorire il consolidamento delle strategie sensori-motorie apprese durante le sedute guidate dagli specialisti che possono anche facilitare la ricerca di "trucchi sensitivi" compensatori, utili nella gestione del disturbo nella vita quotidiana.

In presenza di problemi nella fonazione motivati da una distonia laringea può essere utile la logopedia.

Nelle distonie compite specifiche, come per esempio il crampo dello scrivano o altri tipi di distonie focali definite occupazionali (es. del musicista, del dattilografo ecc.) perché colpiscono soprattutto professionisti nell'esercizio delle loro attività, la riabilitazione è parte importante del processo di cura. In questo ambito sono stati sviluppati diversi programmi di fisioterapia basati sul concetto di riapprendimento dei movimenti normali, orientati soprattutto a migliorare l'indipendenza e la precisione dei movimenti individuali di dita e polsi e l'allenamento dei muscoli antagonisti. Per la distonia oromandibolare vi sono anche strategie che sfruttano la facilitazione causata dai trucchi sensoriali nel ridurre gli spasmi distonici, come masticare gomme e morsicare bastoncini stuzzicadenti. Il tocco della regione periorbitale può migliorare il blefarospasmo.

Molti pazienti hanno poi necessità di approccio riabilitativo neuropsicologico per le reintegrazioni delle funzioni visuo-spaziali spesso alterate ad esempio nella distonia cervicale. Nei pazienti che manifestano ridotta autostima, ansia, deflessione importante dell'umore, mancanza di strategie compensatorie o isolamento sociale, sarebbe auspicabile associare al progetto riabilitativo l'acquisizione di tecniche di rilassamento e gestione dello stress o una psicoterapia comportamentale o con approccio percettivo. Altre tecniche neuroriabilitative si basano su possibili modificazioni che feedback multisensoriali possono indurre sulle strutture del sistema nervoso centrale. Il trattamento integrato con tossina botulinica associato ad un programma di riabilitazione sensorimotoria percettiva basata su esercizi di ri-apprendimento mediante *feedback* multisensoriali (SPRInt) si è dimostrato più efficace della sola tossina nel migliorare le difficoltà nelle attività della vita quotidiana in una coorte di pazienti con distonia cervicale valutati longitudinalmente in un periodo di 6 mesi (Castagna 2019). Gli esercizi con feedback del programma SPRInt hanno lo scopo di favorire la ricostruzione di immagini mentali motorie e visuo-spaziali in modo da incrementare la percezione ed il controllo motorio dell'asse corporeo ed aumentare la capacità di movimento ed interazione con lo spazio.

Bibliografia

- Avanzino L, Fiorio M. Proprioceptive dysfunction in focal dystonia: from experimental evidence to rehabilitation strategies. *Front Hum Neurosci*. 2014 Dec 9;8:1000. doi: 10.3389/fnhum.2014.01000. PMID: 25538612; PMCID: PMC4260499.
- Taserelli C et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 226 Dec; 21 (12):2240-2243.
- Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2012;
- Smania N, Corato E, Tinazzi M, Montagnana B, Fiaschi A, Aglioti SM. The effect of two different rehabilitation treatments in cervical dystonia: preliminary results in four patients. *Funct Neurol* [Internet]. Jan [cited 2016 Jan [16];18(4):219–25.
- De Pauw J, Van Der Velden K, Meirte J, Daele U Van, Truijien S, Cras P, et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. 2014;
- Queiroz MAR, Chien HF, Sekeff-Sallem FA, Barbosa ER. Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Funct Neurol* [Internet]. Jan [cited 2016 Jan [18];27(3):187–92.
- Prudente CN, Zetterberg L, Bring A, Bradnam L, Kimberley TJ. Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(3):237–45.
- Bleton JP. Physiotherapy of focal dystonia: A physiotherapist's personal experience. *Eur J Neurol*. 2010;17(SUPPL. 1):107–12.

- Counsell C, Sinclair H, Fowlie J, Tyrrell E, Derry N, Meager P, et al. A randomized trial of specialized versus standard neck physiotherapy in cervical dystonia. *Park Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;23:72–9.
- Castagna A, Caronni A, Crippa A, Sciumè L, Giacobbi G, Corrini C, et al. Sensorimotor Perceptive Rehabilitation Integrated (SPRInt) program: exercises with augmented movement feedback associated to botulinum neurotoxin in idiopathic cervical dystonia—an observational study. *Neurol Sci*. 2020;41(1):131–8.
- Brudny J, Grynbaum BB, Korein J. Spasmodic torticollis: treatment by feedback display of the EMG. *Arch Phys Med Rehabil*. 1974;55:403–8.
- Cleeland CS. Behavioral technics in the modification of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1973;1973(23):1241–7.
- Duddy J. Lack of influence of EMG feedback in relaxation training for spasmodic torticollis. *Clin Rehabil*. 1995;9:297–303.
- Harrison DW, Garrett JC, Henderson D, Adams HE. Visual and auditory feedback for head tilt and torsion in a spasmodic torticollis patient. *Behav Res Ther*. 1985;23:87–8.
- Jahanshahi M, Sartory G, Marsden CD. EMG biofeedback treatment of torticollis: a controlled outcome study. *Biofeedback Self Regul*. 1991;16:413–48.
- Korein J, Brudny J. Integrated EMG feedback in the management of spasmodic torticollis and focal dystonia: a prospective study of 80 patients. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1976;55:385–426.
- Leplow B. Heterogeneity of biofeedback training effects in spasmodic torticollis: a single-case approach. *Behav Res Ther*. 1990;28:359–65

PROPOSTA DI MODELLO ORGANIZZATIVO IN RETE OSPEDALE-TERRITORIO PER LA GESTIONE DELLE DISTONIE DELL'ADULTO

Al fine di limitare le criticità assistenziali attualmente presenti nella gestione delle distonie dell'adulto (incertezze diagnostiche, effettuazione di terapie adeguate, mancanza di presa in carico multi-disciplinare e multi-professionale, carenza di adeguate strutture riabilitative ed insufficienza di strutture in grado mettere in atto e gestire le terapie della fase avanzata) e standardizzare i livelli di assistenza sul territorio regionale/nazionale, viene proposto un modello organizzativo a rete.

Ogni nodo della rete è rappresentato da una struttura centrata su un presidio ospedaliero pubblico o privato convenzionato dove vi sia almeno un neurologo esperto in disordini del movimento e in grado di effettuare il trattamento con tossina botulinica, farmaco in fascia H. Il neurologo esperto in disordini del movimento si interfaccia con un team multiprofessionale [neurofisiologo (laboratorio di neurofisiologia), neuroradiologo (TAC/RMN), neuropsicologo (testistica neurocognitiva), psichiatra, e figure professionali di ambito riabilitativo] per la valutazione multidisciplinare (diagnostica e di follow-up) delle persone affette da distonie dell'adulto. Queste figure professionali possono anche non essere presenti un'unica struttura ma dipendere da strutture diverse, anche territoriali, purchè funzionalmente collegate. Tra i vari specialisti che contribuiscono alla rete vanno implementati (con il coordinamento del neurologo esperto in disordini del movimento) canali preferenziali in cui immettere i pazienti per le opportune valutazioni clinico – strumentali relative alla diagnosi e al follow up delle problematiche motorie e non motorie e alla fisioterapia. Tali canali sono da individuare in sistemi informatici esistenti o da implementare.

I punti di ingresso della rete assistenziale sono rappresentati dal medico di famiglia (MMG) e/o dal neurologo territoriale (specialista ambulatoriale o ospedaliero). In presenza di un sospetto diagnostico di distonia dell'adulto è opportuno che il MMG avvii il paziente al nodo ospedaliero/territoriale più vicino.

La rete deve prevedere un numero di nodi adeguato alla densità abitativa e alla geografia del territorio. Al fine di una migliore definizione della numerosità dei nodi e individuazione delle sedi, sarebbe opportuno procedere ad una ricognizione della distribuzione dei pazienti e delle risorse attualmente esistenti.

La rete deve prevedere un numero limitato di strutture che adempiano prestazioni particolari coinvolgenti un numero limitato di pazienti. In particolare:

- una struttura per i test genetici
- un centro regionale per la chirurgia stereotassica,

L'implementazione della rete passa attraverso un'attività di formazione preventiva e continuativa di neurologi e non e di professionisti sanitari relative a diagnosi, follow-up, e terapia delle distonie dell'adulto

Le attività della rete vengono coordinate da un centro coordinatore che, con il concorso di tutti gli altri nodi, predisporre e aggiorna i protocolli regionali per la diagnosi e la cura della distonia, definisce e gestisce una scheda standardizzata, possibilmente informatizzata, per il monitoraggio regionale dei pazienti e, infine, attua

i sistemi di monitoraggio del progetto con riferimento ai seguenti indicatori rilevati con cadenza semestrale /annuale:

- Numero casi di nuova diagnosi
- Numero totale casi
- Numero e tipologia di valutazioni multiprofessionali cliniche e strumentali
- Numero follow-up clinici
- Percorsi di collaborazioni con le associazioni

La rete collabora con le Associazioni dei pazienti in tutte le fasi della programmazione e delle iniziative di formazione e di informazione.

Gli attori del percorso hanno la responsabilità complessiva, scientifica, clinica e organizzativa, di tutti i progetti finalizzati al funzionamento della rete, in stretta collaborazione con le Direzioni Sanitarie e Generali

Il presente documento rappresenta anche una linea di indirizzo che può essere sviluppata a livello nazionale, regionale o locale in tutte le sue parti a seconda delle esigenze e degli obiettivi del committente.