

Distonia

La distonia è una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie, protratte che causano , movimenti ripetitivi a carattere torsionale e posture anomale.

Fahn, Bressman & Marsden, 1998

Dystonia Muscolorum Deformans

Dysbasia Lordotica Progressiva

Oppenheim 1911

www.fisiokinesiterapia.biz

Basi Fisiopatologiche

- **Reperti neuropatologici normali**
- **Assenza di sicure alterazioni dei sistemi dopaminergico, colinergico e noradrenergico**
- **Assenza di specifiche alterazioni in ‘neuroimaging’**
- **Assenza di validi modelli sperimentali**

Analogia con le manifestazioni distoniche osservabili nei pazienti con lesioni focali dei gangli della base

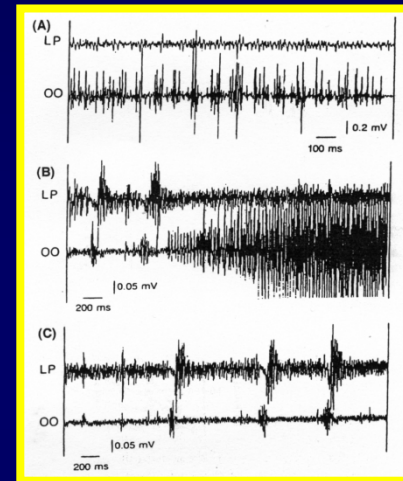
Caratteristiche Cliniche

- **Mobile - Fissa**
- **A riposo o durante il movimento**
 - Esacerbata dal **movimento** volontario (**Distonia d'azione**)
 - Durante attività specifica (**Distonia compito-dipendente**)
 - A distanza (**Overflow**)
- Le contrazioni possono essere '**lente**' o '**rapide**', ma presentano un aspetto direzionale ed organizzato e sono in qualche modo prevedibili

Caratteristiche Elettrofisiologiche

A riposo:

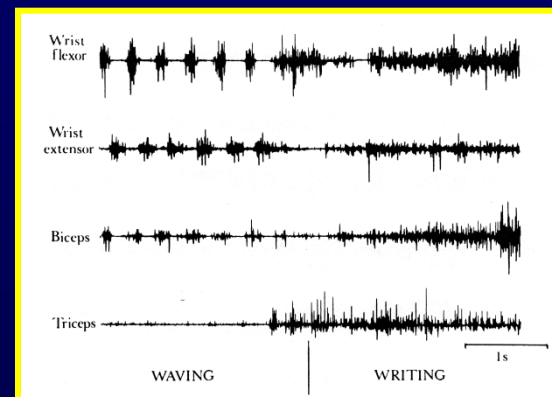
- assenza di attività
- contrazioni brevi (>100 ms) o protratte (→ 500 ms), talora con scariche ritmiche.



Aramideh et al. 1984

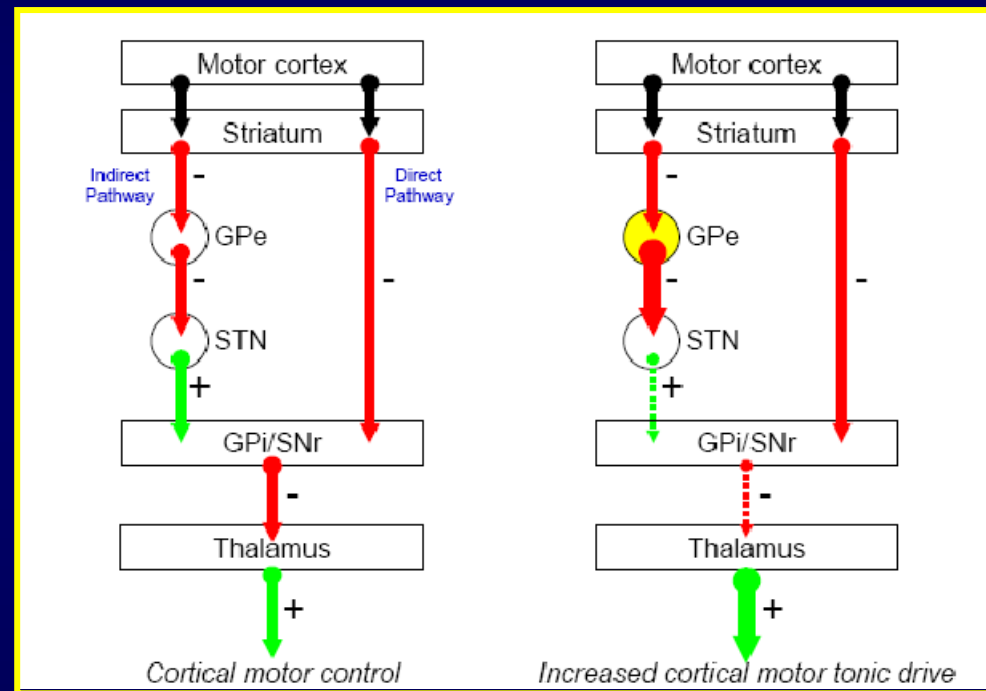
Durante il movimento:

- **cocontrazione** agonisti-antagonisti
- mancata selettività con attivazione muscolare impropria (**overflow**)
- **bradicinesia** nei movimenti semplici e complessi



Rothwell et al. 1983

Modello Funzionale

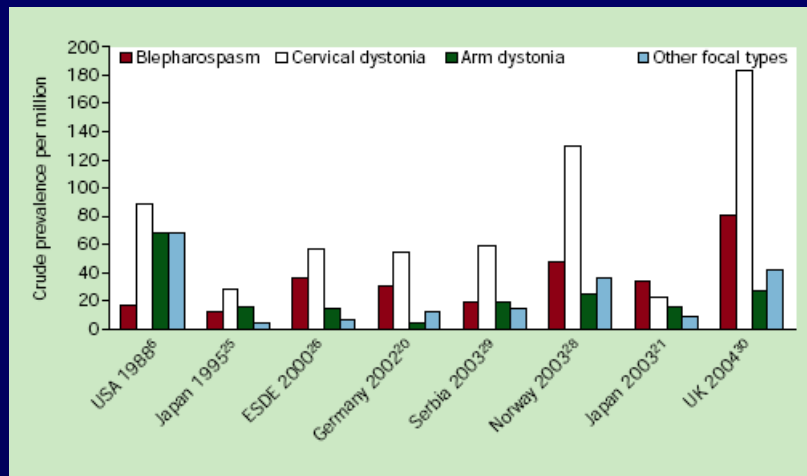


NORMAL

DYSTONIA

Epidemiology of primary dystonia

Giovanni Defazio, Giovanni Abbruzzese, Paolo Livrea, and Alfredo Berardelli



The prevalence estimates for primary dystonia range from two to 50 cases per million for early-onset dystonia and from 30 to 7320 cases per million for late-onset dystonia. From analysis of methodological information from 14 selected studies, we concluded that all studies on the basis of treatment settings or record-linkage systems, and two population-based surveys were probably flawed by incomplete ascertainment; the third population-based study provided the largest prevalence for late-onset dystonia but probably overestimated the prevalence of the disorder. Age and ethnic differences among study populations further biased comparisons of estimates. On the basis of methodologically more robust service-based studies and the likely percentage of underdiagnosis in a given area, more accurate prevalence estimates may be 111 per million for early-onset dystonia in Ashkenazi Jews from New York area, 600 per million for late-onset dystonia in northern England, and 3000 per million for late-onset dystonia in the Italian population over age 50 years.

Lancet Neurol 2004; 3: 673–78

Classificazione Eziologica

1. **Primaria o idiopatica:** la distonia è l'unica manifestazione clinica (può coesistere tremore)
2. **Distonia-plus:** la distonia è associata ad altri disturbi del movimento (mioclono, parkinsonismo)
3. **Secondaria o sintomatica:** risultante da fattori ambientali (farmaci, tossici, ipossia) o da lesioni focali
4. **In corso di malattie eredo-degenerative:**
Parkinson, Huntington, Wilson, Hallervorden-Spatz, Degenerazione corticobasale, Machado-Joseph, DRPLA, neuroacantocitosi, gangliosidosi, encefalopatie mitocondriali

Classificazione Topografica

- **Topografia:**

Distonie focali. È interessata una sola parte del corpo: le palpebre (blefarospasmo), la bocca (distonia oromandibolare), la laringe (disfonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano).

Distonie segmentali.

- (a) Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo.
- (b) Assiali: sono colpiti il collo e il tronco.
- (c) Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento del tronco.
- (d) Crurali: sono colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco.

Distonie generalizzate. Consistono nella combinazione di una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento.

Distonie multifocali. Sono colpite due o più parti non contigue del corpo.

Emidistonia. Sono colpiti due arti ipsilaterali

- **Età d'esordio:**

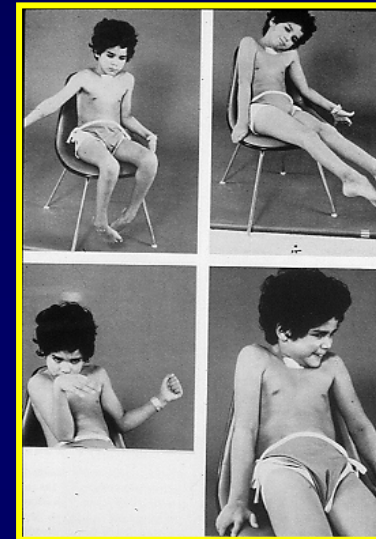
- **early onset (< 21 anni):** esordio in un arto (inferiore) con frequente progressione ad altre parti del corpo. Frequentemente 'genetica'.
- **late-onset (> 21 anni):** esordio in uno specifico distretto muscolare con tendenza a rimanere localizzata. Per lo più 'sporadica'.

Genetica

Locus	Clinical Features	Inheritance	Location	Gene Product
DYT1	Early-onset	AD	9q34	Torsin A
	Generalized			
DYT2	Early-onset Segmental	AR	?	---
	(Generalized)			
DYT3	Generalized-Segmental	XR	Xq13.1	---
	+ Parkinsonism			
DYT4	Dysphonia	AD	--	---
DYT5	Dopa Responsive	AD	14q22.1-2	GTP cyclohydrolase 1
	Dystonia-Parkinsonism	AR	11p15.5	Tyrosin- Hydroxylase
DYT6	Adolescent Segmental	AD	8p21-22	---
DYT7	Adult Focal	AD	18p	---
DYT8	Paroxysmal choreoathetosis	AD	2q33-35	---
DYT9	Paroxysmal choreoathetosis	AD	16p11.2	---
	+ ataxia, spasticity			
DYT10	Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis	AD	16p11.2	---
DYT11	Myoclonus-dystonia + parkinsonism	AD	11q23	ε-sarcoglycan (D2 receptor)
DYT12	Rapid-onset dystonia + parkinsonism	AD	19q	---
DYT13	Juvenile or early adult	AD	1p36	--
	Segmental (Cranio-cervical)			

Distonia Primaria Generalizzata

- Rappresenta 1/9 delle forme primarie con **prevalenza** 1-4/100.000 (5 volte > in Ashkenazi)
- **Esordio** in infanzia o adolescenza solitamente con interessamento arto inferiore/tronco
- **Progressione** frequente entro 5 anni
- Ereditarietà **autosomico-dominante** con **ridotta penetranza** (30-40 %) ed espressività variabile
- **DYT1 su 9q34**: delezione GAG nella regione codificante la proteina '**torsinA**'



Distonie Primarie Focali-Segmentali

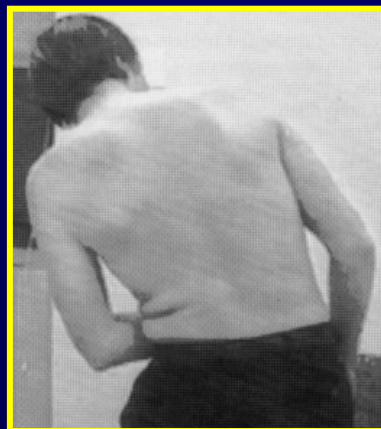
Costituiscono la grande maggioranza (8/9) delle forme primarie con prevalenza stimata pari a 29.5/100.000



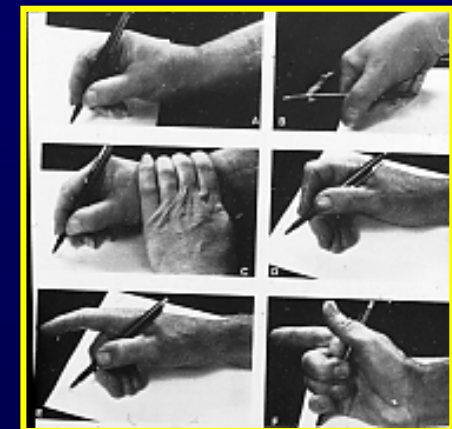
Blefarospasmo



Distonia cervicale

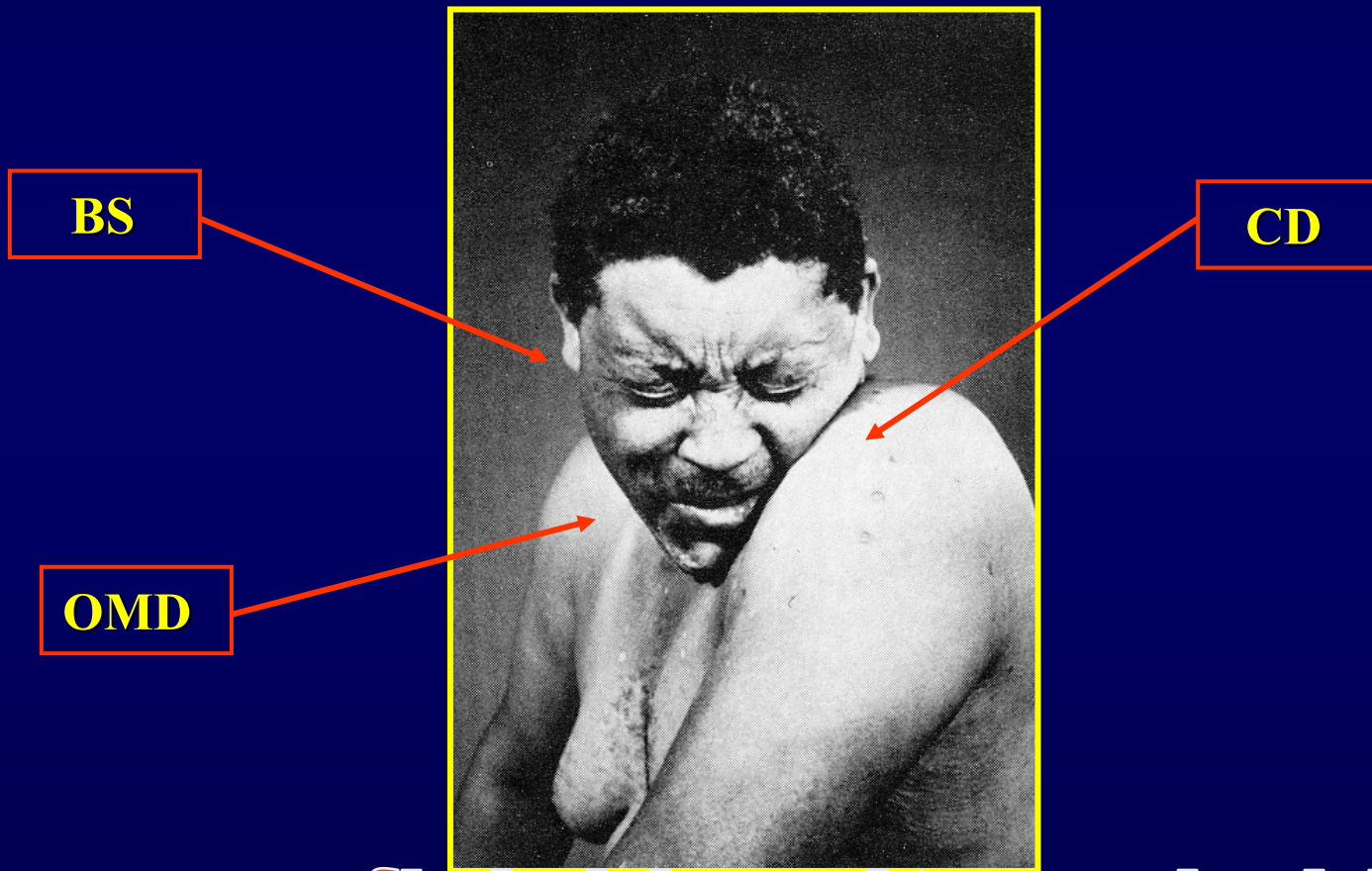


Distonia assiale



Crampo
Scrivano

Distonie Multifocali

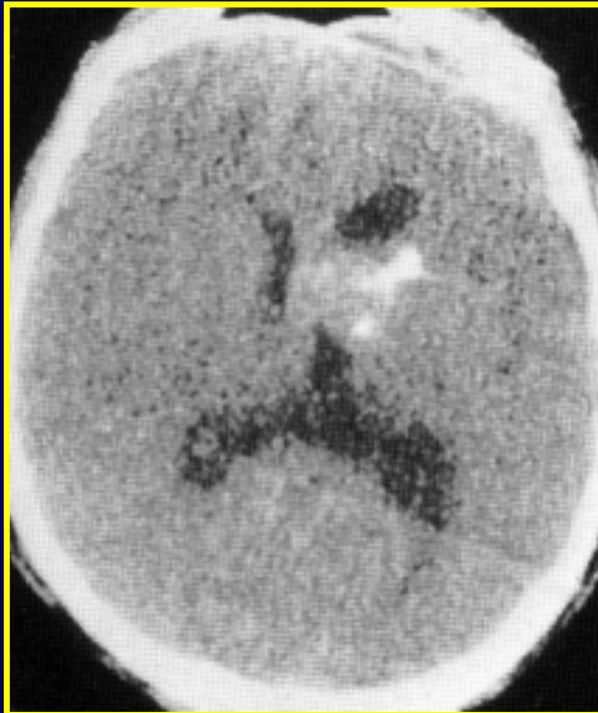


www.fisiokinesiterapia.biz

Distonia Dopa-Responsiva (DRD)

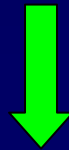
- Distonia ad **esordio infantile** con iniziale localizzazione agli AAI (compromissione della marcia), tipiche **fluttuazioni diurne** e **drammatica risposta a LD** (basse dosi). Possibile comparsa di manifestazioni focali e parkinsonismo. Sono possibili anche presentazioni atipiche (ipotonia-ipostenia)
- La forma più comune (autosomico dominante con ridotta penetranza, 30-40%) prevale (4:1) nel sesso femminile ed è legata ad una **mutazione (DYT5: 14q22) del gene della GTP-CH1** (enzima limitante formazione di tetraidrobiopterina, cofattore biosintesi DA)

Distonie secondarie

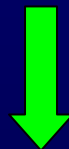


Distonia

Incertezza sui meccanismi biochimici e neurotrasmettitoriali



Il trattamento è essenzialmente **sintomatico** mirato ad attenuare l'intensità delle manifestazioni distoniche specie nelle forme focali o segmentali



Un trattamento **specifico causale** è possibile solo in limitate condizioni
(M. di Wilson, Distonia Dopa-responsiva, Distonia psicogena)

Trattamento della Distonia

- **Farmaci orali**
- **Baclofen intratecale**
- **Trattamento locale con BoNT**
- **Trattamento riabilitativo**
- **Terapia chirurgica:**
 - Locale (rizotomia, miectomia, etc.)
 - Generale (pallidotomia, DBS pallidale)

Trattamento farmacologico delle forme generalizzate

- **ANTICOLINERGICI**

- Risposta moderata nel 40-50% dei casi
- Benefico e tollerabilità maggiore in soggetti di età < 20 a.
- Titolazione lenta (fino al massimo dosaggio tollerato)
 - ⇒ **triesifenidile 12 mg** (60/100 mg ??)
- Effetti collaterali frequenti (< memoria, confusione, allucinazioni, turbe accomodazione, ritenzione urinaria)
 - *Greene et al. 1988*

Trattamento farmacologico delle forme generalizzate

- **DOPAMINO-BLOCCANTI**
 - Tetrabenazina, Neurolettici (tipici e atipici)
 - Benefici in casi isolati (→ distonia tardiva)
 - Effetti collaterali
- **BACLOFEN**
 - Benefici maggiori nei bambini (31% vs 16%) con dosaggi compresi tra 40-180 mg
 - *Greene, 1992*
- **BENZODIAZEPINE (Clonazepam)**

Table 22-6. Guidelines for Symptomatic Treatment of Dystonia

Generic Name	Trade Name	Daily Dosage (mg)	Mechanism of Action
Trihexyphenidyl	Artane	6–40	Anticholinergic
Ethopropazine	Parsidol	100–800	Anticholinergic
Benztropine	Cogentin	6–40	Anticholinergic
Orphenadrine	Norflex	200–800	Anticholinergic
Clonazepam	Klonopin	1–10	Serotonergic; relaxant
Lorazepam	Ativan	1–10	Relaxant
Diazepam	Valium	10–100	Relaxant
Cyclobenzaprine	Flexeril	20–60	Relaxant
Chlodiazedoxide	Librium	10–100	Relaxant
Baclofen	Lioresal	40–120	Antispastic; GABA agonist; substance P antagonist
Primidone	Mysoline	50–800	Antiepileptic; relaxant
Valproate	Depakote	500–1500	Antiepileptic; GABA-T inhibitor
Carbamazepine	Tegretol	600–1600	Antiepileptic
Levodopa/Carbidopa	Sinemet	75/300–200/2000	Dopamine precursor
Bromocriptine	Parlodel	10–60	Dopamine agonist
Lisuride		1–10	Dopamine agonist
Pimozide	Orap	2–10	Dopamine blocker
Lithium	Lithobid	600–1800	Antidopaminergic
Tetrabenazine	Nitoman	50–300	Monoamine depleter and blocker
Combination: Tetrabenazine 75 mg/day Pimozide 6–25 mg/day Trihexyphenidyl 6–30 mg/day			

Trattamento con Baclofen Intratecale

- **Indicazione: distonia spastica (arti-tronco) ad origine secondaria**
- Screening positivo nel 50% dei pz.
Durata media trattamento: 26 m.
Dose media: 395-960 µg
Miglioramento: 55% dei casi
Effetti collaterali: < controllo assiale, sonnolenza, problemi device

Ford et al. 1998; Albright et al. 2001

“.. lower response rate to bolus IT baclofen doses and a smaller degree of clinical improvement ..”