

etiopatogenesi delle sindromi distoniche

F Mari - S Gana - R Guerrini

Clinica di Neurologia Pediatrica

Dipartimento Neurosensoriale

Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer - Università di Firenze



sindromi distoniche rilevanza clinica ed inquadramento

- terza tipologia di disturbo del movimento per incidenza
- classificazioni proposte:
 - distribuzione dei sintomi
 - età d'esordio
 - genetica
 - etiologica
 - distonie primarie
 - distonie secondarie



distonie primarie

- assenza di altri segni neurologici
- possibile riscontro di tremore e mioclono
- il riscontro di segni neurologici (come una sindrome parkinsoniana, deterioramento cognitivo, epilessia, atassia etc) deve suggerire una forma secondaria
- assenza di etiologia identificabile
 - indagini neuroradiologiche e metaboliche negative
 - in 4 forme identificato un substrato genetico (DYT1, DYT6, DYT7, DYT13)



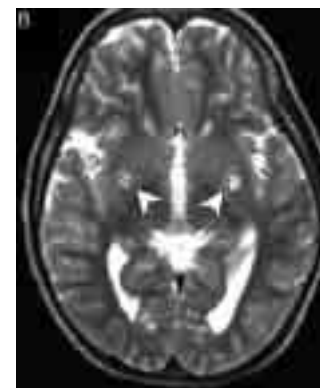
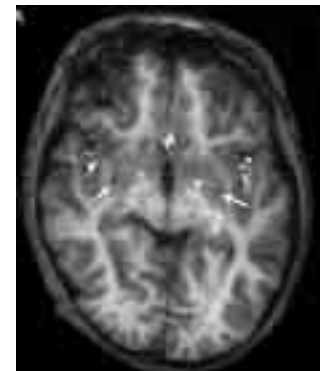
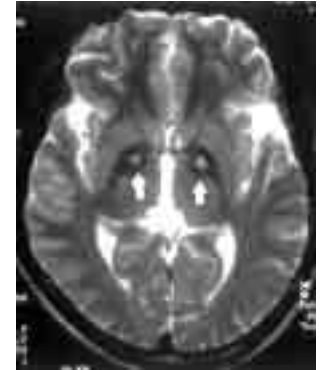
distonie primarie

- distribuzione bimodale dell'età d'esordio (picchi a 9 e 45 anni)
- correlazione fra età d'esordio, presentazione clinica e prognosi
- early-onset:
 - più rare (circa il 10% del tot delle forme primarie)
 - esordio focale (arto superiore od inferiore) ma tendenza allo spreading nel 50 % dei casi (Geyer and Bressman, 2004)
- late-onset:
 - più comuni
 - esordio focale (collo o muscoli craniali) e non tendenza allo spreading
 - “una forma generalizzata esordita in età adulta è molto probabilmente su base psicogena” (Geyer and Bressman, 2004)



distonie secondarie

- presenza di segni neurologici come deterioramento cognitivo, disartria, atassia, epilessia ed altre tipologie di disturbi del movimento (ipertono extrapiramidale, tremore a riposo, mioclono, coreoatetosi etc)
- unica eccezione le forme legate ai farmaci (drug-induced dystonia)
- vasto gruppo di patologie con numerose etiologie
 - su base erodegenerativa
 - dystonia plus-syndromes
 - sintomatica su base lesionale, secondaria a farmaci ed agenti tossici
 - altri MD che presentano distonie



distonie secondarie

pat. ereditarie a patogenesi neurodegenerativa

- categoria numerosa e polimorfa di patologie
- in molte delle sindromi la sintomatologia distonica non è prominente
- per lo più AR ma anche X-linked, AD e mitocondriale
- alterazioni neuropatologiche di tipo degenerativo nei gangli della base

Wilson's disease
Parkinsonian syndromes
 Parkinson's disease
 Juvenile parkinsonism (PARKIN mutations)
 Multisystem atrophy
 Corticobasal degeneration
 Progressive supranuclear palsy
Globus pallidus degenerations
Pantothenate kinase deficiency due to PANK2 mutations†
Familial basal ganglia calcifications
Huntington's disease
Spinocerebellar degenerations
Lysosomal storage disorders
 Dystonic lipidosis
 Ceroid lipofuscinosis
 Metachromatic leukodystrophy
 GM1 and GM2 gangliosidosis
 Neimann–Pick disease type C
 Krabbe's disease
 Pelizaeus–Merzbacher disease
Mitochondrial disorders
 Leigh's disease
 Leber's plus dystonia
 X-linked dystonia–deafness
Neuroacanthocytosis
Lesch–Nyhan syndrome
Ataxia–telangiectasia
Organic aminoacidurias
 Glutaric acidemia
 Homocysteinuria
 Hartnup's disease
 Methylmalonic aciduria

distonie secondarie

dystonia-plus syndromes

- rare patologie su base senza apparenti alterazioni neuropatologiche e neuroradiologiche
- presenza di altri segni neurologici (mioclono, sindrome parkinsoniana)
 - Dopa-responsive Dystonia (DRD, DYT5)
 - Myoclonus-Dystonia (M-D, DYT11)
 - Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism (RDP, DYT12)

drug-induced dystonia

- acute drug-induced dystonia (levodopa, dopamino agonisti, AEDs, SSRI, etc)
- persistent tardive dystonia (antipsicotici tipici/atipici e metoclopramide)

distonie secondarie

forme secondarie a lesioni, agenti tossici etc

Acquired/exogenous causes
Medication
Dopamine receptor-blocking agents
Antiepileptic agents
Levodopa
Dopamine agonists
Calcium-channel blockers (cinnarizine, flunarizine)

Toxins
Manganese
Carbon monoxide
Carbon disulphide
Methanol
Wasp sting

Perinatal cerebral injuries
Cerebral palsy
Kernicterus

Vascular lesions
Stroke
Arteriovenous malformation
Antiphospholipid syndrome

Infection
Encephalitis
Subacute sclerosing panencephalitis
HIV/AIDS
Abscess

Brain tumours

Paraneoplastic syndromes

Demyelination
Multiple sclerosis
Pontine myelinolysis

Trauma
Head trauma
Cervical cord injury
Peripheral injury (including complex regional pain syndrome)

Structural
Atlanto-axial subluxation
Klippel-Feil syndrome
Syringomyelia
Arnold-Chiari malformation

- le lesioni interessano i gangli della base ed il talamo (maggiormente il nucleo lenticolare)

- 36 % dei pz con lesioni dei GB e con disturbi del movimento presentavano sintomi distonici (Bhatia e Marsden, 1994)

• 30% con lesioni talamiche e del n. subtalamico presentavano sintomi distonici (Lee e Marsden, 1994)

patogenesi delle diverse sindromi distoniche

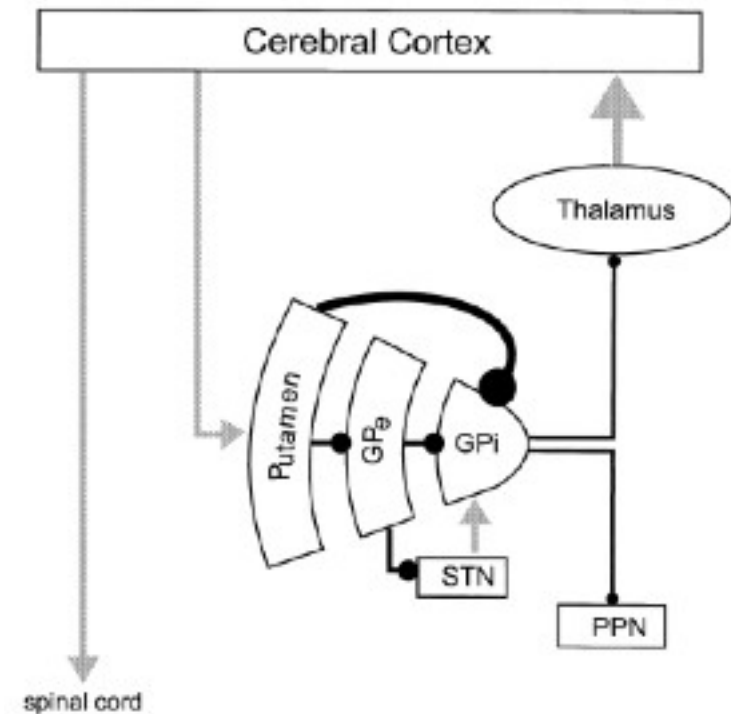
- disfunzione del loop cortico-striato-talamo-corticale (Abbruzzese e Berardelli, 2003)

- alterazioni funzionali o lesionali dei GB
- “motor overuse”
- stimolazione cronica periferica
- ruolo della dopamina (?)
- (predisposizione genetica?)



- deficit del controllo inibitorio dei GB su numerose strutture sensitivo-motorie a vari livelli (corticale, troncale, spinale)

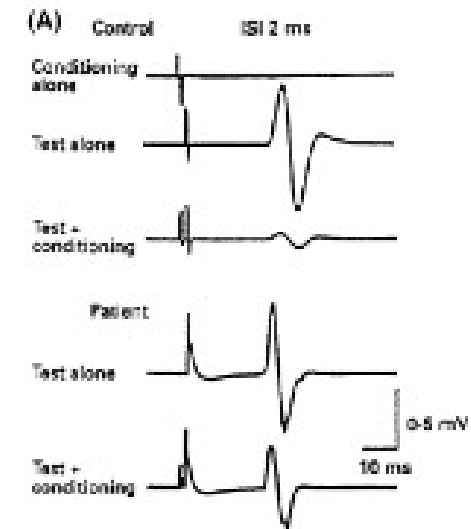
- alterazione del sistema di integrazione sensorimotorio
- “motor output overflow”
- “somatosensory input overflow”



alterazione dell'integrazione sensorimotoria

ridotta inibizione output motorio - ↑eccitabilità corticale

- **TMS con doppio stimolo** (Ridding et al., 1995; Gilio et al., 2000; Sommer et al., 2002)
 - pazienti con FHD e BFS
 - stimolo condizionante sottosoglia <5 ms prima del test
 - ridotta inibizione intracorticale sia nel lato affetto che nel non affetto (GABA-A mediata?)
- **CSP (periodo silente corticale)** (Rona et al., 1998; Currà et al., 2000)
 - ridotta durata nei muscoli affetti nelle FD
 - ridotta inibizione corticale (GABA-B mediata?)



alterazione dell'integrazione sensorimotoria

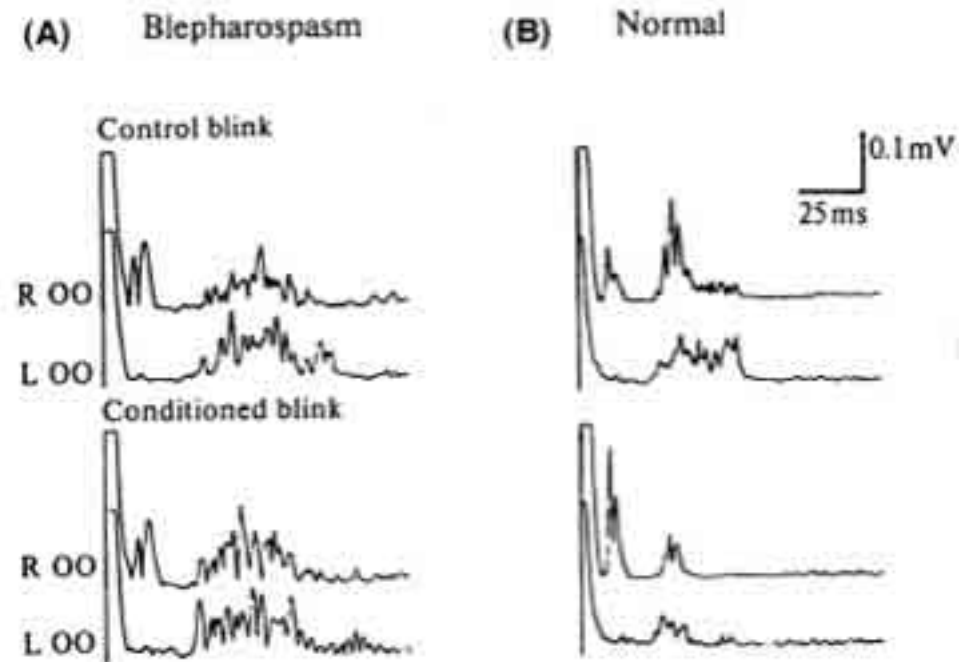
ridotta inibizione output motorio - ↑eccitabilità corticale - ↑exc interneuroni troncali

- Blink Reflex (ciclo di recupero)

(Berardelli et al., 1985; Pauletti et al. 1993)

- ridotta abitudine della
componente R2 del riflesso

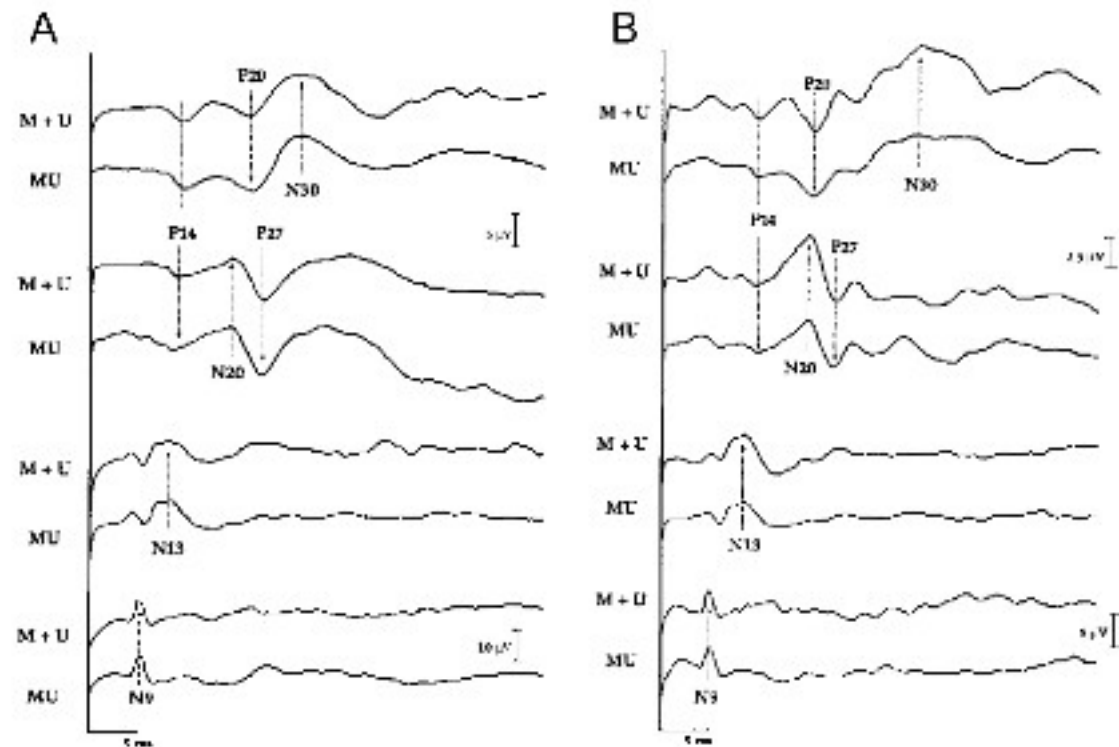
- descritta in pazienti con BFS e
CD ma non con FHD



alterazione dell'integrazione sensorimotoria

ridotta inibizione input sensoriale - "somatosensory input overflow"

- studi con potenziali evocati
- non differenze per latenza e ampiezza assoluta
- normale conduzione lemniscale ed eccitabilità della corteccia S1
- alterato processing corticale di stimoli stimoli provenienti da parti adiacenti (nv mediano ed ulnare)

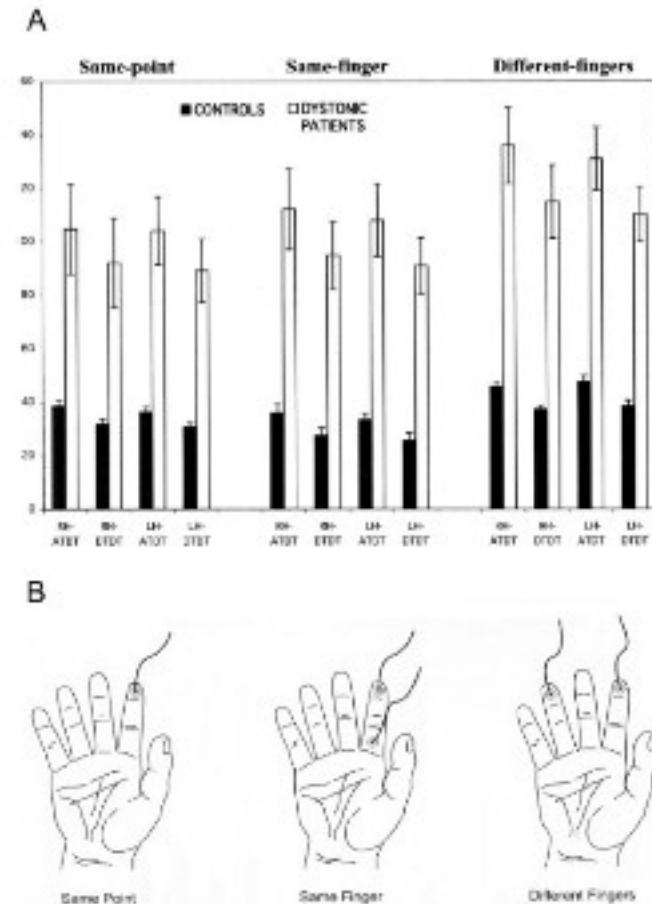


Tinazzi et al, 2000

alterazione dell'integrazione sensorimotoria

ridotta inibizione input sensoriale - “somatosensory input overflow”

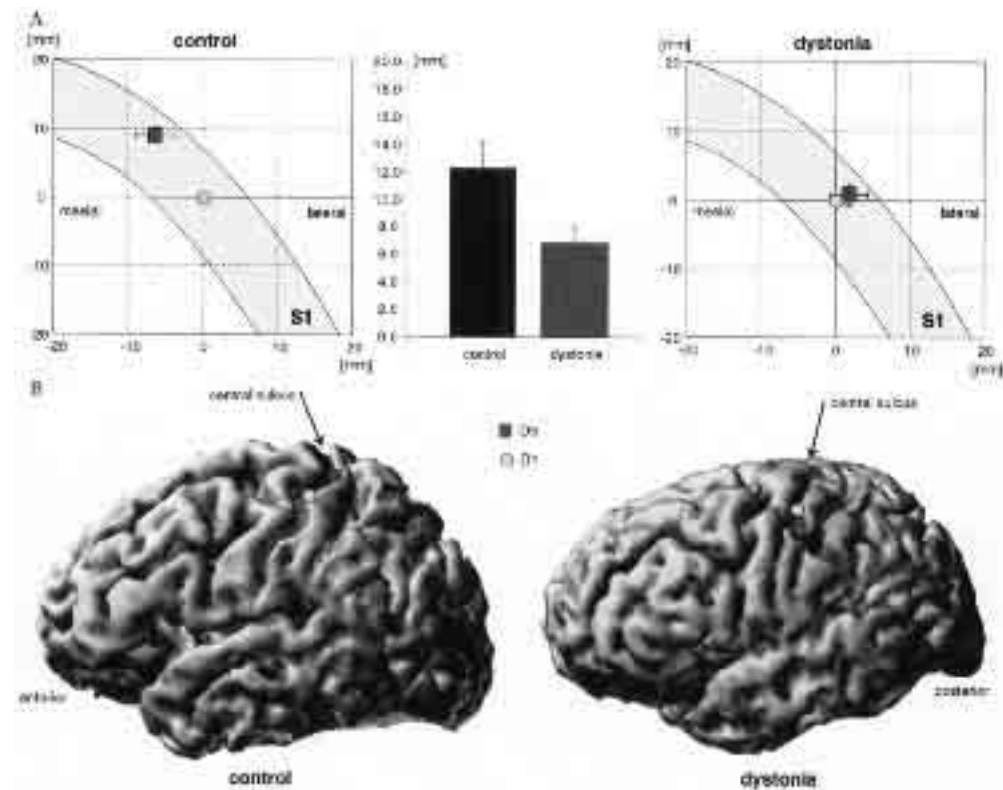
- ridotta discriminazione temporale di uno stimolo sensoriale (Bara-Jimenez et al., 2000; Tinazzi et al., 2002)
- descritto in pazienti con Distonia Primaria e Generalizzata
- possibile correlazione con l'anomala rappresentazione corticale dell'arto affetto



alterazione dell'integrazione sensorimotoria

ridotta inibizione input sensoriale - “somatosensory input overflow”

- studi MEG, fMRI e di VBM (Bara-Jimenez et al., 1998; Garraux et al., 2004)
- somatotopia aberrante a livello di S1 (e in parte di M1) sia dal lato interessato che nel controlaterale
 - effetto GABA mediato (?)
 - tratto endofenotipico (?)



Bara-Jimenez et al., 1998

distonia ed epilessia

disturbi del movimento ed epilessia

- quadri simili a disturbi del movimento ma di origine epilettica (disfunzioni motorie legate a condizioni epilettiche)
 - epilessia partialis continua, stato di male mioclonico, mioclono corticale riflesso, distonie focali nel corso di crisi temporali, startle-induced dystonic stiffness, crisi ipermotorie nelle epilessia frontali notturne, choreoathetosis-like seizures (?)
- disturbi del movimento parossistici che possono mimare episodi di natura epilettica (quadri clinici molte volte indistinguibili)
 - discinesie parossistiche ipnogeniche vs crisi frontali notturne
 - prolonged startle-induced clonic stiffness e crisi cloniche
- casi sporadici e famiglie in cui sono descritti entrambe le tipologie di disturbi (epilessie parziali e/o generalizzate idiopatiche e Discinesie Parossistiche)
- ruolo degli AEDs

disfunzioni motorie legate a condizioni epilettiche

- paziente di 52 anni
- diagnosi di epilessia frontale notturna
- crisi parziale motoria di tipo ipermotorio con pattern stereotipato caratterizzato da posture distoniche che interessano i 4 arti in assenza di chiara alterazione del contatto

disfunzioni motorie legate a condizioni epilettiche

- presenza di modifiche posturali distonia-like (prevalentemente distali)

legate alla presenza di mioclono corticale riflesso ad alta frequenza

(~30Hz)

- 2 pazienti con Sindrome di Angelmann e Autosomal Dominant Cortical

Reflex Myoclonus and Epilepsy (Guerrini et al., 1996 e 2001)

discinesie parossistiche

- gruppo eterogeneo di patologie
- nella maggior parte dei casi forme idiopatiche (descritte rare forme sintomatiche di lesioni talamiche o putaminali)
(Camac et al., 1990; Burguera, 1991)
- **classificazione** (Demirkiran e Jankovic, 1994)
 - discinesie parossistiche chinesigeniche (PKD, DYT10)
 - discinesie parossistiche non chinesigeniche (PND, DYT8)
 - discinesie parossistiche indotte da esercizio (PED)
 - discinesie parossistiche ipnogeniche (PHD) (?)
 - discinesie parossistiche di tipo misto (?) (Pourfar et al., 2004)

discinesie parossistiche ed epilessia

- verosimili meccanismi patogenetici in comune (channellopatie?)
- numerose similitudini cliniche (diagnosi differenziale difficoltosa)
- risposta alla terapia con AEDs (completa a bassi dosaggi nelle PKD e PED; solo parziale nelle PND)
- descritti casi sporadici ed alcune famiglie in cui i diversi disturbi coesistono

disturbi del movimento parossistici che possono mimare episodi di natura epilettica

- PHD e crisi frontali notturne
- diagnosi differenziale spesso complessa se non impossibile
- paziente di 11 anni con episodi “iperomotori” in veglia ed in sonno, spontanei e reattivi a stimoli complessi

TABLE 1. *Syndromes in which epilepsy and paroxysmal dyskinesia co-occur or in which either disorder is associated with other paroxysmal neurologic manifestations*

Epilepsy and PD	Epilepsy and other paroxysmal neurologic manifestations	PD with other paroxysmal neurologic manifestations
Autosomal dominant paroxysmal (dystonic) choreoathetosis and benign infantile convulsions (7*, 10, 63*) *Linkage: chromosome 16, pericentromeric	Episodic ataxia type 1 and infantile convulsions (72) Gene: potassium channel KCNA1	Autosomal dominant paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia (64) Linkage: chromosome 1p
Autosomal recessive RE with PED and WC (8) Linkage: chromosome 16p12-11.2	Familial hemiplegic migraine and seizures (73) Linkage: chromosome 1p31	Autosomal dominant paroxysmal dystonic choreoathetosis with classic migraine (27) Linkage: chromosome 2q
Autosomal dominant kinesigenic PD, migraine, hemiplegic migraine, and generalized epilepsy with febrile seizures (68)	Familial hemiplegic migraine and benign infantile convulsions (74)	Autosomal dominant PED and migraine (75)
Autosomal dominant PED and epilepsy (69)	Benign infantile convulsions, idiopathic generalized epilepsy, episodic ataxia, migraine (68)	

PD, paroxysmal dyskinesia; PED, paroxysmal exercise-induced dystonia; RE, rolandic epilepsy; WC, writer's cramp.

- AD infantile convulsions and paroxysmal Choreoathetosis (ICCA) (Szepetowski et al., 1997) e AR rolandic epilepsy, paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp (Guerrini et al., 1999)
- Generalized Epilepsy and Paroxysmal Dyskinesia (GEPD) (Du et al., 2005)
- AD PKD, migraine, hemiplegic migraine and generalized epilepsy with febrile seizures (Singh et al., 1999)
- AD PED and epilepsy (Perniola et al., 1998)

Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16

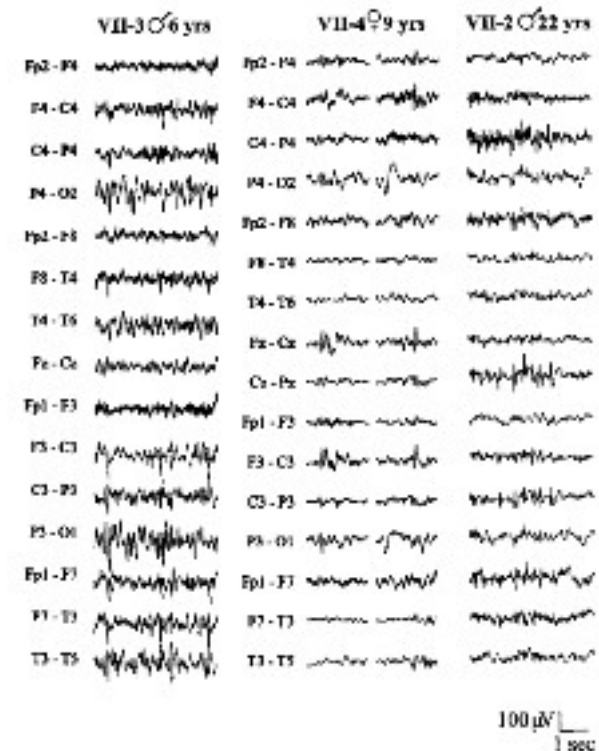
Szepetowski P, Rochette J, Berquin J et al. 1997

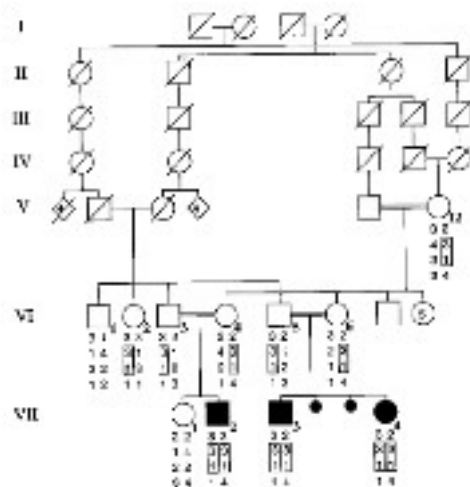
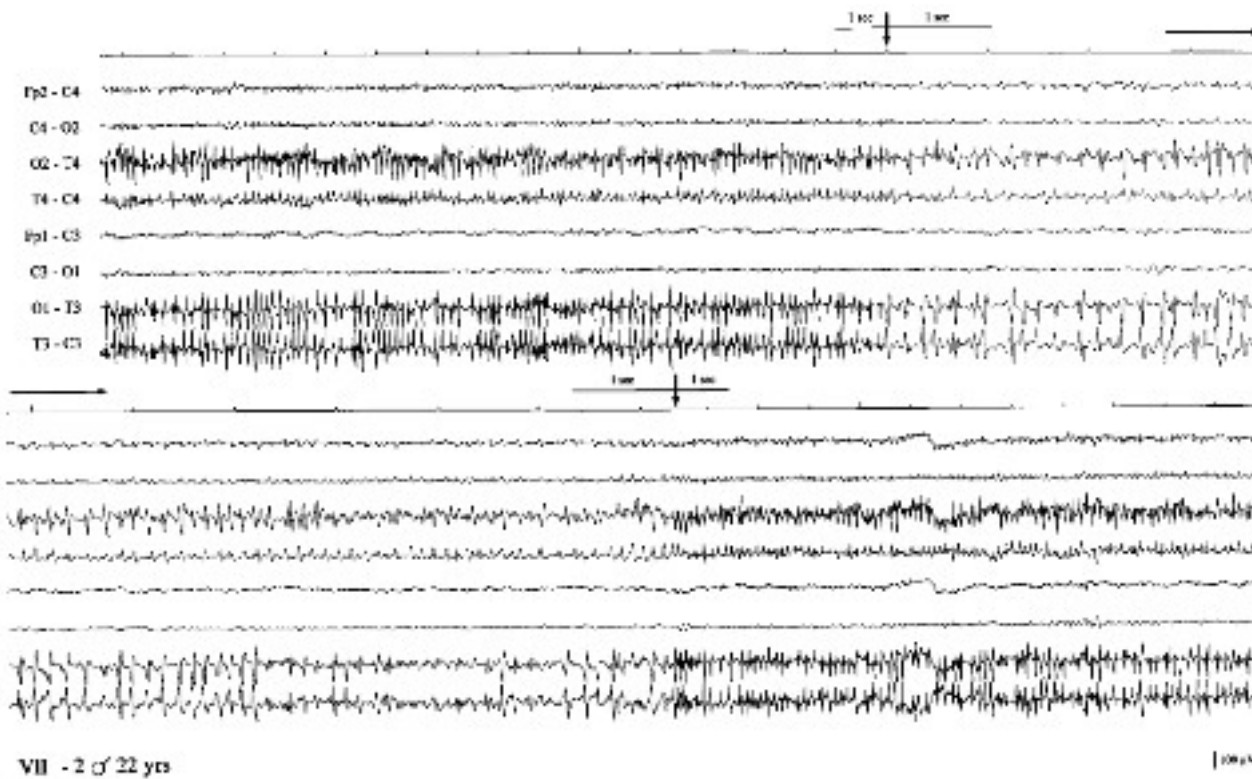
- 4 famiglie (tot 29 membri affetti)
- crisi parziali ad esordio infantile (supposta come una nuova forma di Convulsioni Infantili Benigne)
- presenti discinesie parossistiche (tipo PED) e crampo dello scrivano
- linkage analysis: regione pericentromerica del cromosoma 16

Autosomal Recessive Rolandic Epilepsy with Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia and Writer's Cramp: Delineation of the Syndrome and Gene Mapping to Chromosome 16p12-11.2

Renzo Guerrini, MD,* Paolo Bonanni, MD,* Nardo Nardocci, MD,† Lucio Parmeggiani, MD, PhD,*
 Massimo Piccirilli, MD,‡ Maurizio De Fusco, BS,§ Paolo Aridon, MD,§ Andrea Ballabio, MD,§
 Romeo Carrozzo, MD,§^{||} and Giorgio Casari, PhD§

- tre pazienti
- trasmissione AR
- linkage analysis: regione pericentromerica cromosoma 16
- quadro clinico:
 - crisi rolandiche ad esordio emisferico destro
 - episodi di PED
 - crampo dello scrivano a destra
- anomalie neurofisiologiche compatibili con la diagnosi di distonia (ciclo di recupero del Blink Reflex e TMS)





A

Il soggetto è un maschio di 22 anni, con diagnosi di epilessia. È stato sottoposto a un'indagine elettroencefalografica (EEG) che ha evidenziato un'attività epilettica. La diagnosi è stata confermata dalla presenza di crisi epilettiche. Il soggetto è attualmente in trattamento con farmaci antiepilettici. La prognosi è riservata, ma si prevede un'evoluzione favorevole.

B

Il soggetto è un maschio di 22 anni, con diagnosi di epilessia. È stato sottoposto a un'indagine elettroencefalografica (EEG) che ha evidenziato un'attività epilettica. La diagnosi è stata confermata dalla presenza di crisi epilettiche. Il soggetto è attualmente in trattamento con farmaci antiepilettici. La prognosi è riservata, ma si prevede un'evoluzione favorevole.

C

Il soggetto è un maschio di 22 anni, con diagnosi di epilessia. È stato sottoposto a un'indagine elettroencefalografica (EEG) che ha evidenziato un'attività epilettica. La diagnosi è stata confermata dalla presenza di crisi epilettiche. Il soggetto è attualmente in trattamento con farmaci antiepilettici. La prognosi è riservata, ma si prevede un'evoluzione favorevole.

Early-onset Absence Epilepsy and Paroxysmal Dyskinesia

^{¶¶}Renzo Guerrini, ^{**†}Rocio Sanchez-Carpintero, [‡]Thierry Deonna, [§]Margherita Santucci,
[¶]Kailash P. Bhatia, [‡]Teresa Moreno, ^{¶¶}Lucio Parmeggiani, and ^{**§}Bernardo Dalla Bernardina

^{¶¶}Neurosciences Unit, Great Ormond Street Hospital for Sick Children and Institute of Child Health, University College London, London, England; [†]Paediatric Neurology Unit, Department of Paediatrics, Clinica Universitaria de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain; [‡]Neuropediatric Unit CHUV, Lausanne, Switzerland; [§]Department of Child Neurology and Psychiatry, Neurological Institute, University of Bologna, Bologna, Italy; [¶]University Department of Clinical Neurology, Institute of Neurology and National Hospital for Neurology, London, England; ^{¶¶}Institute of Child Neurology and Psychiatry, University of Pisa, and IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italy, and ^{**§}Pediatric Department, Child Neurology Section, University of Verona, Verona, Italy

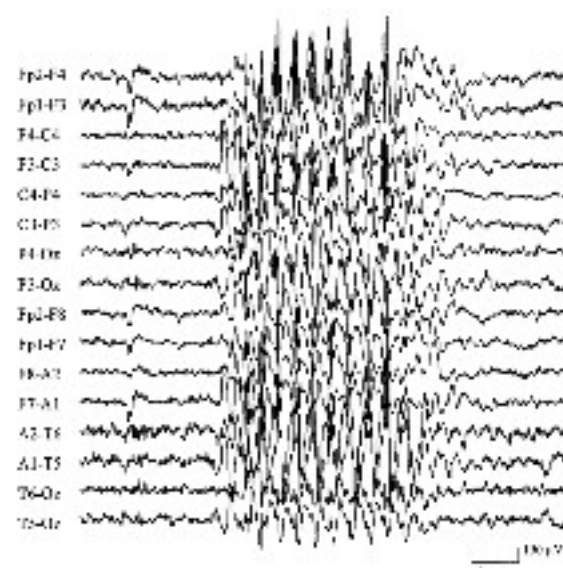


TABLE 1. Summary of clinical features of the six patients with absence epilepsy and paroxysmal dyskinesia

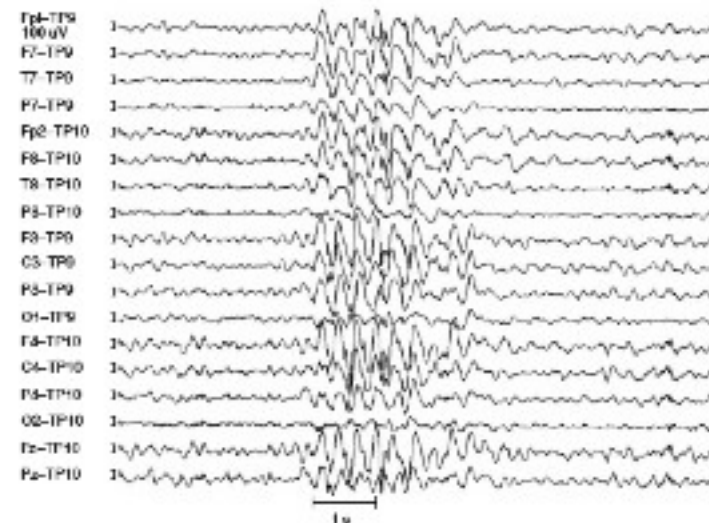
Patient/sex	Age at follow-up (yr)	Age at onset of absences	Age at onset of PD	Type of PD	Outcome	IQ
1/F	6	3 mo	2 yr	PKD	Active epilepsy	Low average
2/F	20	10 mo	13 yr	PED/WC	Absence free since age 13 yr	Normal
3/F	20	10 mo	5 yr	PED	Absence free since age 13 yr	Low average
4/M	7	3 yr 6 mo	15 mo	PTU	Sporadic absences at age 7 yr	Low average
5/F	6	12 mo	5 mo	PTU	Absence free at age 6 yr	Low average
6/M	27	2 yr	7 yr 6 mo	PED	Absence free at age 7 yr 6 mo	Normal

F, female; IQ, intelligence quotient; M, male; PD, paroxysmal dyskinesia; PED, paroxysmal exercise-induced dyskinesia; PKD, paroxysmal kinesiogenic dyskinesia; PTU, paroxysmal tonic upgaze; WC, writer's cramp.

Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder

Wei Du^{1,2,9}, Jocelyn F Bautista^{3,4,9}, Huanghe Yang⁵, Ana Diez-Sampedro⁶, Sun-Ah You¹, Lejin Wang¹, Prakash Kotagal³, Hans O Lüders³, Jingyi Shi⁵, Jianmin Cui⁵, George B Richerson^{6,7} & Qing K Wang^{1,2,8}

- identificata mutazione (cromosoma 10q22)
- subunità α del canale del potassio BK
- similitudini elettrocliniche con i casi di Early-onset Absence Epilepsy and Paroxysmal Dyskinesia (Guerrini et al., 2002)



ruolo terapeutico degli AEDs nei MD

Benzodiazepine

- Mioclono (tutte le tipologie) (Pappert and Goetz, 1995)
- Distonia (16% responders)
- PND (Demirkiran and Jankovic, 1995)
- Tremore essenziale, d'azione ed ortostatico (Koller et al, 1995; Heilman, 1984)
- Sindrome di Tourette (Kurland & Trinidad, 1995)

Fenobarbitale e Primidone

- Tremore (O'Brien et al, 1981; Baruzzi et al, 1983; Sasso et al, 1990)
- Mioclono corticale riflesso e mioclono d'azione (Obeso et al, 1989)

Fenitoina

- PKD (Homan et al, 1980; Hwang et al, 1998)
- Mioclono corticale riflesso e mioclono d'azione (Obeso et al, 1989)

ruolo terapeutico degli AEDs nei MD

Acido Valproico

- Mioclono (in tutte le forme, particolarmente in combinazione con BDZ, Obeso et al, 1995)
- Corea di Sydenham (Daoud et al, 1988)
- Discinesie Parossistiche (Hwang et al, 1998)

Gabapentin

- Restless leg syndrome (Alder, 1997; Magnus, 1999)
- Tremore essenziale (Gironell et al, 1999)
- Discinesie Tardive, ipertono plastico, bradicinesia (Olson et al, 1997; Hardoy et al, 1999)

Levetiracetam

- Mioclono (tutte le tipologie Frucht et al, 2001; Krauss et al, 2001, 1999)
- Coreoatetosi Parossistiche Chinesigeniche (Chatterjee et al. 2002)

MD causati da AEDs

PAPER

Movement disorders in patients taking anticonvulsants

C Zadikoff, R P Munhoz, A N Asante, N Politzer, R Wennberg, P Carlen, A Lang

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:147-151. doi: 10.1136/jnnp.2006.100222

- Carbamazepina:

- corea, distonia (Jacome et al. 1979), mioclono, asterixis, tics (Kurlan et al., 1989)

- Fenitoina:

- coreo-distonia, discinesie (Harrison et al., 1993), Parkinsonismo

- Acido Valproico:

- tremore posturale (Karas et al., 1982), corea (Lancman et al, 1994), Parkinsonismi tipici (Jamora et al., 2007) ed atipici (Borroni et al., 2007)